



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 04 janvier 2023

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. Audition extension d'indication : VEKLURY 100 mg (Covid-19 Adult & Pédiatrie) (remdésivir) (CT-20057) GILEAD SCIENCES

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à l'audition de VEKLURY. On va rediscuter du dossier de VEKLURY qui va nous être présenté par notre chef de projet. Vous disposerez de 15 minutes précises pour votre présentation. Ensuite, on se réserve 10 minutes d'échange.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous voyez aujourd'hui l'audition du dossier VEKLURY, remdesivir, par le laboratoire GILEAD. Vous avez rendu un avis provisoire le 30 novembre dans l'indication suivante : Traitement de la maladie Covid-19 chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg, qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie et à risque accru d'évolution vers une forme sévère de Covid-19.

Pour rappel, vous avez octroyé un SMR faible sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du remdesivir et dans les populations recommandées lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID, notamment en raison de contre-indications et de résistances dans l'indication suivante : *« Traitement de la Covid-19 chez les adultes et patients pédiatriques qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19 »*.

Cette évaluation traduit une incertitude encore importante sur l'efficacité et la tolérance de VEKLURY dans un contexte de stratégie thérapeutique très rapidement évolutif et du besoin de santé publique.

Vous avez octroyé une absence de CSP et une ASMR V compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la Covid-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie dans un contexte de données cliniques encore limité avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité évolutive des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulant et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité des traitements sur l'ensemble du territoire ;

de la quantité d'effets de VEKLURY en termes de réduction relative du risque d'hospitalisation lié à la Covid-19 ou de décès toutes causes à J28 de 87 %, critère de jugement principal de l'étude pivot PINETREE ;

- du profil de tolérance acceptable ;

Et considérant :

- une efficacité uniquement démontrée sur le risque d'hospitalisation avec peu d'évènements dans le groupe placebo, 5 % d'hospitalisations et zéro décès témoignant d'une population à faible risque ;
- les nombreuses limites méthodologiques, dont un risque de surestimation de l'effet de traitement lié à l'arrêt prématuré des inclusions de patients, 162 patients ont été inclus sur les 1 264 patients prévus ;
- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (patients non vaccinés faiblement à risque) à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron ;
- l'absence d'impact démontré sur l'amélioration des symptômes et l'aggravation des patients nécessitant une oxygénothérapie ou une admission en unités de soins intensifs ou décès ;
- l'absence d'impact démontré à ce jour sur la diminution de la charge virale nasopharyngée, rendant la preuve de concept incertaine ;

La commission a rendu une ASMR V dans l'indication restreinte proposée.

Au niveau de la population cible, la population incidente des patients éligibles VEKLURY ne peut être estimée.

Le laboratoire sollicite une audition pour une ASMR III, un SMR important et un ISP.

M. JOLY, Président GILEAD.- Merci beaucoup. Je m'appelle Michel Joly, président de GILEAD. Je suis accompagné du Docteur Cécile Rabian, notre directrice médicale, et du Docteur Adrien Hauvestre, directeur de l'accès aux soins. GILEAD est un laboratoire qui développe, depuis 35 ans, des médicaments en virologie et plus récemment en oncologie. La commission a plusieurs fois souligné le caractère innovant, je voudrais vous en remercier.

Le dossier qui nous amène devant vous aujourd'hui, c'est l'évaluation de VEKLURY pour une population spécifique rappelée en introduction, qui est différente de la population étudiée en 2020 sur laquelle je pourrais revenir. Comme vous l'avez souligné lors des débats de la commission avec la Covid, les méthodes d'évaluation courent derrière l'épidémiologie d'un virus et changent la donne pratiquement tous les mois. Il est vrai qu'aucune évaluation ne sera jamais pleinement satisfaisante. Pour autant, il nous semblait que les méthodes et résultats des médicaments récemment évalués par la commission dans cette indication sont en très grande partie comparables avec des différences mineures et ne méritaient pas un tel écart d'évaluation.

S'agissant de PAXLOVID par exemple, les débats de la commission se réfèrent plusieurs fois à la comparaison de la démonstration entre ces deux médicaments pour souligner ou déplorer les similitudes. Certes il y a des différences, la voie d'administration, mais nous ne revendiquons pas une utilisation en ville. Et les interactions médicamenteuses sont en faveur de VEKLURY. Dès lors, comment comprendre une évaluation qui serait pratiquement à l'opposé des échelles de SMR et d'ASMR, SMR faible versus important, ASMR V versus ASMR

III, pour tous les autres médicaments, y compris les médicaments qui ont une activité insuffisante ou nulle sur les variants actuels, qui ne sont même plus recommandés dans le dernier DGS urgent.

Vous le comprendrez. nous ne sommes pas devant vous pour contester les critiques de la commission. Nous sommes là pour souligner qu'elles sont, dans l'immense majorité des cas, superposables, comme l'a fait elle-même la commission lors des débats, et devraient logiquement aboutir à une évaluation superposable ou partagée.

Je vous propose de passer à la parole à Adrien Hauvespre pour un rappel historique.

M. HAUVESPRE.- Bonjour à toutes et à tous. VEKLURY n'est pas un nouveau traitement puisque la commission a eu l'opportunité de l'évaluer dans une première indication en 2020. Toutefois, ce qui nous réunit aujourd'hui concerne l'indication PINETREX, une indication nouvelle et distincte de la précédente, à savoir que le traitement des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19.

Suite à des données positives en septembre 2021, une extension d'AMM a été octroyée en décembre de cette même année. Cette extension, d'abord conditionnelle, est devenue pleine et entière en juillet dernier. Enfin, des recommandations d'utilisation de l'ANRS, reprises par la DGS et le COVAR, positionnent de façon constante et récurrente, la dernière recommandation étant récente puisqu'elle date du 22 décembre, VEKLURY comme une alternative au PAXLOVID chez les patients ne pouvant en bénéficier.

Le contexte de la Covid-19 est rapidement évolutif en termes d'infection, d'hospitalisation, de variants, avec un impact important sur l'arsenal thérapeutique disponible. Ainsi, les traitements par anticorps monoclonaux ne sont pas recommandés dans le contexte épidémiologique actuel, compte tenu du variant majoritaire en France aujourd'hui.

Entre avril et novembre 2022, la commission a évalué quatre traitements curatifs de la Covid-19 pour une indication de traitement similaire à celle de VEKLURY. Tous ces traitements ont obtenu un SMR important, une ASMR III et un ISP. Pour rappel, ces traitements étaient le PAXLOVID, XEQUIN, MONAPREVE et EVUSHELD.

Pourquoi avons-nous sollicité cette audition ? Nous tenons à souligner que nous sommes en accord avec la place de VEKLURY dans la stratégie thérapeutique telle que définie par la commission, c'est-à-dire chez les patients qui ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID. Cependant, concernant les autres critères de notre évaluation, nous questionnons le SMR faible attribué et sollicitons à nouveau un SMR important, mais cette fois-ci dans le périmètre de prise en charge défini par la commission et précédemment cité. Pour être clair et aligner ce point, chez les patients qui ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID, donc en deuxième intention.

De même, nous maintenons notre demande d'ASMR III dans la stratégie thérapeutique, toujours dans ce même périmètre défini par la commission, et nous demandons également la reconnaissance d'un ISP pour VEKLURY.

Notre demande de SMR important, d'ASMR III et d'ISP repose sur quatre points clés que nous allons développer :

- Nous considérons que la méthodologie des différents essais ayant évalué les traitements curatifs précoces de la Covid-19 est comparable.
- Suivant cette méthodologie, VEKLURY a démontré une quantité d'effets importante et significative.
- Plusieurs limites méthodologiques ou non ont été formulées par la commission. Nous ne contestons pas toutes ces limites, mais nous estimons que ces limites sont communes aux études des autres médicaments.
- L'octroi d'un SMR important, d'une ASMR III et d'un ISP serait cohérent avec la place de VEKLURY dans la stratégie thérapeutique telle que définie par la commission.

Je passe la parole au Docteur Cécile Rabian qui va présenter ces différents points en détail.

M^{me} le D^r RABIAN.- Bonjour à toutes et à tous. La méthodologie des cinq études évaluées du traitement curatif précoce de la Covid-19 est comparable. Ces cinq études partagent :

- le même critère de jugement principal ;
- les mêmes critères d'inclusion des patients à risque d'évoluer vers une forme grave :
- peu de patients immunodéprimés, voire aucun dans une étude, qui est l'une des critiques relevées par la commission ;
- aucun sujet vacciné ;
- des périodes d'inclusion avant la vague Omicron, donc pas ou peu de patients Omicron.

Avec cette méthodologie comparable, VEKLURY a démontré une quantité d'effets importants, comme PAXLOVID, a fait dans son essai, à la fois sur :

- le critère principal de jugement avec cette réduction de 87 % du risque d'hospitalisation lié à la Covid ou de décès toutes causes confondues à J28, cette réduction de 87 % est très significative ;

et sur le critère secondaire d'intervention médicale liée à la Covid ou décès toutes causes à J28, avec une réduction de 81 % du risque dans le bras VEKLURY, ce qui est également très significatif.

L'essai PINETREE a été arrêté prématurément non pas pour efficacité plus importante de VEKLURY lors d'une analyse intermédiaire, mais uniquement liée à l'évolution rapide du contexte épidémiologique qui perdure puisque, à la moitié des inclusions dans l'essai, il y a eu une forte baisse d'incidence dans les pays dans lesquels l'essai a été réalisé, une augmentation très rapide du nombre de personnes vaccinées qui a rendu difficile l'inclusion de sujets non

vaccinés, compliquant le recrutement. Les premiers anticorps monoclonaux sont arrivés à cette période, rendant difficile maintien d'un bras placebo. C'est uniquement pour ces raisons que l'essai a été arrêté prématurément.

Malgré cet arrêt prématuré, cela n'a pas eu d'impact sur la robustesse des résultats :

- pas d'inflation du risque alpha, l'aveugle a été maintenu jusqu'au terme de l'étude ;
- une puissance conditionnelle supérieure mesurée à 99,9 % ;

Nos statisticiens ont calculé que même si on avait inclus tous les patients prévus, on aurait eu le même résultat à 99,9 % de chances.

- la borne supérieure de l'intervalle de confiance est très loin de 1, puisqu'elle est à 0,58, malgré l'effectif plus faible que prévu initialement.

Vous avez bien noté l'absence d'impact de VEKLURY sur la charge virale nasopharyngée. C'est perturbant, mais cela peut être tempéré par le fait que c'est un critère d'évaluation secondaire exploratoire, c'est le cas dans tous les autres essais également. À la place de cette mesure de la charge virale en pratique clinique aujourd'hui reste peu claire, on ne sait pas très bien quoi en faire. Elle n'est pas mesurée aujourd'hui en pratique clinique courante. Il est possible, comme certains experts de la commission l'ont souligné, que ce soit plus pertinent de mesurer la charge virale pulmonaire profonde, même si ce n'est pas un examen facilement accessible.

Par ailleurs, le moment à laquelle la charge virale nasopharyngée a été mesurée par rapport à l'apparition des symptômes est variable d'une étude à l'autre. Il a été plutôt tardif dans notre étude avec VEKLURY. C'est très difficile de conclure.

La commission a formulé plusieurs limites à l'égard de VEKLURY dans notre étude PINETREE, mais ces limites nous semblent communes avec les autres études pour les quatre autres médicaments évalués précédemment :

- Il y a eu peu d'événements dans le groupe placebo, ce qui témoigne d'une population incluse à faible risque, mais c'est le cas dans toutes les autres études également. Il n'y a pas eu plus d'événements dans les autres études.
- Vous avez souligné l'incertitude de transposabilité des résultats à la pratique clinique et au contexte épidémique actuel, mais c'est vrai également dans toutes les autres études. Il n'y a pas plus de patients vaccinés, pas plus de patients immunodéprimés et pas plus de variants Omicron dans les quatre autres études que dans l'étude VEKLURY.
- Vous avez l'absence d'impact démontré sur l'amélioration des symptômes et l'aggravation des patients. Il est vrai que dans notre étude, c'était une analyse post-hoc, mais elle a montré un impact positif, comme dans les autres études. Là encore, cela ne nous semble pas très différent.
- Vous avez souligné l'absence de données robustes étayant un impact sur la qualité de vie. Il est vrai que dans notre étude, c'était une analyse exploratoire, mais il n'y avait pas de mesure de qualité de vie dans les autres études. Cela nous semble comparable.

C'est la raison pour laquelle tous ces éléments nous amènent à adapter notre demande et maintenir un certain nombre de demandes.

M. HAUVESPRE.- Nos demandes sont cohérentes avec la place de VEKLURY dans la stratégie thérapeutique. Il est logique que VEKLURY soit un traitement de deuxième intention chez les patients ne pouvant bénéficier du PAXLOVID. Il peut être également logique que EVUSHELD soit donné en troisième intention lorsque les patients ne peuvent pas être traités, ni par PAXLOVID, ni par VEKLURY.

En revanche, dans cette cascade de traitement, il est légitime de questionner le fait de voir un traitement de troisième intention bénéficier d'un SMR important, alors même que le traitement de deuxième intention devant être utilisé préférentiellement se voit reconnaître un service médical rendu de niveau faible.

Il en est de même en ce qui concerne les niveaux d'ASMR, VEKLURY comme seul traitement n'apportant pas d'amélioration dans la prise en charge de ces patients.

En conclusion, dans le contexte épidémiologique actuel :

- Il existe un besoin médical non satisfait à disposer de traitements curatifs de la Covid-19 chez les patients à risque ne nécessitant pas d'oxygénothérapie. Les recommandations de l'ANRS-MIE, reprises par la DGS et le COVAR, positionnent l'utilisation de VEKLURY en alternative au PAXLOVID lorsque ce dernier ne peut être utilisé, notamment en cas de contre-indication.
- La démonstration de l'efficacité de VEKLURY est comparable à celle des autres thérapies évaluées dans la même indication. La qualité de la démonstration est comparable avec des comparateurs et critères de jugement identiques, une méthodologie similaire et des limites partagées relatives à la transposabilité des résultats.
- La quantité d'effets est importante comme dans l'ensemble des études.
- La pertinence de l'effet clinique est identique au regard du besoin médical non satisfait.
- Ce niveau de SMR, d'ASMR, d'ISP est cohérent avec la place de VEKLURY dans la stratégie thérapeutique définie par la commission en deuxième intention après PAXLOVID et avant EVUSHELD.

En cohérence avec l'ensemble de ces éléments, GILEAD sollicite un niveau de SMR, d'ASMR et d'ISP publique équivalent aux autres thérapies. Merci pour votre attention. Nous sommes à votre disposition pour toutes questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Vous êtes parfaitement dans les temps. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Je voudrais faire un commentaire général. Vous avez totalement raison. L'ensemble des limites que vous avez soulevées sont communes à l'ensemble des

médicaments qui ont été évalués dans la Covid-19, notamment les caractéristiques des patients inclus dans les études, au regard des populations cibles de ces médicaments qui ont été soulevées dans les avis de la commission puisque ces médicaments sont généralement restreints aux patients à très haut risque, notamment les patients immunodéprimés qui sont rarement inclus dans les études.

On peut souligner le fait qu'il y a une différence majeure entre les limites soulevées pour le remdesivir par rapport aux autres médicaments. La première limite est une limite méthodologique concernant l'arrêt des inclusions. Relevant le fait que les patients étaient vaccinés, il était difficile d'inclure des patients dans l'essai. Il faut rappeler que d'autres essais ont été conduits avec d'autres médicaments après le remdesivir puisque la remdesivir faisait partie des premiers médicaments évalués dans la Covid-19, le PAXLOVID par exemple. Les patients ont été inclus après l'étude sur le remdesivir.

La limite la plus importante est celle reposant sur l'activité virologique in vivo. Le remdesivir fait partie des premiers médicaments, avec l'hydroxychloroquine et le lopinavir qui ont été envisagés dans la Covid-19 au début de l'épidémie. C'est un médicament qui a une activité virologique très large, avec un spectre large d'abord envisagé pour le virus Ebola. Il a démontré une activité in vitro pour d'autres virus, notamment le VRS, le SARS-CoV, le MERS-CoV et récemment le SARS-CoV-2. À ce jour, ce qui est étonnant, c'est qu'on n'a pas de concept sur l'activité virologique in vivo de cet antiviral.

Concernant le PAXLOVID, un médicament antiviral comparable au remdesivir, si vous regardez l'argumentation de la commission, le PAXLOVID a démontré une efficacité clinique, mais aussi une efficacité in vivo avec une réduction de la charge virale d'environ 0,7 logs/ml, ce qui est assez important pour un antiviral et une preuve de concept robuste.

Je voudrais rappeler quelques principes de base de l'évaluation d'un anti-infectieux, qui concernent aussi bien les antiviraux que les antibiotiques. C'est un principe appliqué à l'ensemble des médicaments évalués par la commission : des données cliniques et/ou des données microbiologiques. La plupart du temps, dans les évaluations, ce sont les données microbiologiques qui permettent souvent d'extrapoler l'efficacité à la population cible, puisque dans les essais cliniques, on a rarement de données cliniques dans la population cible d'intérêt. Cela est d'autant plus vrai pour tous les traitements de la Covid évalués par la commission, mais aussi les autres médicaments antiviraux que l'on voit habituellement. Généralement, on a très peu de données dans les populations cibles d'intérêt. Le fait d'avoir des données virologiques in vivo robustes permet à la commission d'extrapoler l'efficacité dans la population cible d'intérêt.

C'est cela qui manque dans ce dossier. À ce jour, on n'a aucune donnée clinique, malgré le nombre d'études réalisées avec le remdesivir, qui montre l'activité in vivo de ce médicament qui permette éventuellement d'extrapoler son efficacité clinique dans la population d'intérêt qui n'est pas incluse dans l'essai clinique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour rebondir là-dessus avant de vous laisser la parole, c'est d'autant plus vrai qu'on a plusieurs éléments qui laissent penser que la population étudiée n'était pas la plus malade. La charge virale aurait eu, dans ce contexte, une valeur encore plus importante.

M^{me} le D^r RABIAN.- On ne peut que faire le constat que dans nos deux essais cliniques, dans les deux types de population, on n'a pas réussi à mettre en évidence une différence significative en termes de cinétique de décroissance de la charge virale entre les deux groupes. On a des données chez l'animal qui l'ont bien démontré. Je ne peux qu'acquiescer. Qu'est-ce qui est le plus important ? Est-ce que c'est de démontrer la décroissance de la charge virale ou de démontrer qu'on évite des hospitalisations, voire des décès chez les patients ? Pour moi, la charge virale nasopharyngée, dans cette pathologie, reste un critère très exploratoire dont l'intérêt en clinique n'a pas été démontré à ma connaissance. Certes, on est déçu de ne pas avoir réussi à le démontrer. Je ne suis pas sûre que ce soit un critère principal de jugement pour un médicament de ce type.

M. DIATTA.- Il y a un consensus international sur ce point. Toute la communauté scientifique est étonnée de ne pas avoir d'activité virologique. Nous avons regardé les évaluations internationales, notamment celles de l'OMS, des Allemands, des Anglais qui ont évalué le remdesivir. Il est vrai qu'aujourd'hui, il y a des réserves sur l'activité virologique in vivo de ces médicaments, qui devrait être corrélée à une efficacité clinique qui a été observée dans cet essai clinique.

M^{me} le D^r RABIAN.- C'est un critère composite. Il n'y a pas eu de décès. On n'a rien rentré sur la mortalité dans cette indication.

M. HAUVESPRE.- Tout à fait. Je voulais ajouter pas d'activité démontrée virale nasopharyngée. Quand on parle d'activité ou d'efficacité, on ne peut pas questionner nos critères principaux et secondaires d'études, qui ont été atteints.

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

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais revenir à ce que vous avez dit sur l'absence d'inflation du risque alpha s'il y avait maintien de l'aveugle. Le risque alpha peut ne pas être contrôlé dans cette étude, notamment parce qu'énormément de critères secondaires et exploratoires ont été analysés sans aucun contrôle de ce risque d'erreur. Des analyses en sous-groupes de la même façon, alors qu'il n'y a même pas d'interaction pour savoir comment conclure de façon explicite.

Je voulais revenir sur l'interruption de l'essai à moins que la moitié des inclus prévus. Je ne sais pas ce qu'a fait votre statisticien parce que vous avez dit : « Une probabilité de 99 % d'avoir les mêmes résultats ». Ce qui m'interpelle, comme l'événement que vous avez étudié était rare puisqu'il n'y a pas eu de décès et même les hospitalisations par rapport à ce que vous prévoyiez dans le groupe placebo ont été moindres pratiquement de moitié de ce que vous aviez calculé dans le calcul d'effectifs, on se retrouve avec deux événements d'un côté et 15 de l'autre. Ma question à laquelle on n'a pas de réponse avec cet essai, c'est : Est-ce que la poursuite de l'essai avec des effectifs tels qu'ils étaient prévus nous aurait confortés dans ces taux si faibles ? C'est la difficulté des essais qui s'arrêtent trop précocement. Quand on parle de surestimation de l'effet, on est très imprécis sur les taux observés dans les bras avec ces données. Je voulais faire cette remarque pour ne pas rester sur l'avis que si on avait continué, je ne sais plus quel chiffre vous avez annoncé tout à l'heure, mais il me semble reposer sur des hypothèses très fortes qui sont que ces résultats sont conformes à la réalité, ce que nous ne savons pas. Merci.

M. JOLY, Président GILEAD.- Ce n'est pas une question, donc il n'y a pas de réponse.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est un commentaire sur votre optimisme, sur le fait : « On s'est arrêtés et si on avait continué, on aurait eu la même chose ».

M. JOLY, Président GILEAD.- J'entends bien, Madame. Je suis absolument incompetent pour répondre à la question, mais ce n'est pas l'avis de nos statisticiens.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce n'est pas le mien non plus.

M. JOLY, Président GILEAD.- C'est pour cela que je ne réponds pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Vous mettiez en avant les données cliniques, on l'entend parfaitement. Ce n'est pas qu'on n'y est pas sensible, mais ces données cliniques sont fragilisées par cet élément mis en avant par Sylvie Chevret sur le fait qu'on a 500 patients sur 1 000.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Avec un événement rare, j'insiste là-dessus. Cela contribue énormément. C'est pour cela que vous vouliez 1 000 patients, c'est parce que l'événement étudié est rare.

M. HAUVESPRE.- On a fait pas mal d'analyses, des plus conservatrices et des moins conservatrices. Même avec une approche plus conservatrice, on arrivait à ce même niveau de confiance dans les résultats, vu la différence d'événements entre les bras VEKLURY et placebo, même avec ce nombre de patients inclus. On prend votre point, un recrutement qui s'est arrêté de façon plus précoce que prévu.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si on peut revenir là-dessus, parce que cela m'ennuie sur le fond, la non-complétude de l'étude. J'ai bien entendu, Madame, Les arguments que vous avez donnés, je les entends bien, mais au même moment ou à peu près au même moment, d'autres industriels ont pu conduire ces études. Vous avez une explication propre à votre design ou propre à vos modes de recrutement ?

M^{me} le D^r RABIAN.- Je n'ai pas d'explication claire. C'est peut-être une question de pays dans lesquels les études ont été réalisées. PINETREE a inclus essentiellement aux États-Unis où l'accès aux monoclonaux et aux vaccins a été rapide et facile. C'est peut-être une des raisons pour laquelle cela a été plus difficile de maintenir dans notre essai que dans d'autres essais qui étaient plus internationaux.

M. JOLY, Président GILEAD.- Les vagues épidémiologiques Covid sont différentes. Même avec ces essais ultérieurs, il y avait plus de cas si vous tombiez dans la bonne vague. Il se trouve que pour nous, la vague s'est arrêtée, donc les inclusions se sont arrêtées, comme en 2020 sur d'autres études.

M. le P^r COCHAT, Président.- S'il n'y a pas d'autres questions ou de commentaires, ce qui semble être le cas, nous vous remercions beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

Est-ce que vous avez encore des questions ? Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais partager quelques éléments complémentaires par rapport à ce qu'on vient d'entendre. Pour revenir sur ce qu'avait dit Thierno en préambule, la Commission de la Transparence a rendu un avis dans lequel on retrouve des similitudes au niveau international dans le positionnement du produit VEKLURY. L'OMS recommande le VEKLURY avec une valeur conditionnelle, alors qu'il recommande le PAXLOVID avec une valeur forte et il ne recommande plus les anticorps monoclonaux. L'agence allemande recommande le VEKLURY avec une valeur bénéfique mineure et une valeur considérable pour le PAXLOVID. On peut aussi faire le parallèle avec les anticorps monoclonaux puisque les Allemands reconnaissent une valeur bénéfique considérable sous réserve de la sensibilité de la souche un peu comme ce que fait la Commission de la Transparence avec les anticorps monoclonaux. On a également regardé le positionnement du NICE. Il n'arrive pas à recommander le remdesivir puisqu'il n'arrive pas à émettre une conclusion sur le coût-efficacité de ces traitements. On le prend avec des pincettes puisque c'est une évaluation médico-économique et non médico-technique comme en France.

Je voulais partager sur deux éléments que le laboratoire a conclus. Ce qui m'interroge, c'est que l'étude PINETREE a été arrêtée prématurément à moitié de l'essai. Ils disent que c'est un problème de souche, de variant circulant ou de vague liée à des décès, mais quand je regarde le tableau des études avec le VEKLURY dont l'étude PINETREE s'étale de septembre 2020 à avril 2021 et que le XEVUDY dont le laboratoire GSK a mené une étude nommée COMET-ICE s'étend d'août 2020 à avril 2021 dans quasiment les mêmes pays que VEKLURY, je ne comprends pas pourquoi GSK arrive à mener une étude jusqu'au bout alors que GILEAD ne le permet pas.

Sur l'ensemble des traitements, c'est le point pertinent du dossier, j'ai mis la variation moyenne de la charge virale sur un prélèvement nasopharyngé sur tous les traitements. Même le LAGVERIO, pour lequel la Commission de la Transparence a refusé l'accès précoce, avait une diminution de la charge virale de - 0,4 logs au bout de cinq jours, alors que le VEKLURY a - 0,07 logs à J7. Là encore, je m'interroge sur le mécanisme d'action. Il est clair que le VEKLURY a une activité clinique puisqu'il réduit l'hospitalisation et les décès, mais comparativement aux autres traitements, il n'a aucun effet sur l'activité virale.

Voilà les principaux éléments que je voulais partager avec vous avant de reprendre les débats.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Patrick Niaudet.

M. le Pr NIAUDET.- J'ai été surpris et cela m'a questionné sur la diapositive 14 où il est dit que EVUSHELD est une troisième ligne de traitement après VEKLURY, à qui on a donné une ASMR et un SMR faible. C'est vrai que c'est gênant.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est temporel.

M. DIATTA.- Vous aviez donné un avis sur la base des données cliniques et sous réserve de la sensibilité. Lorsque la recommandation a été faite par le DGS urgent, EVUSHELD était encore sensible sur certains sous-variants d'Omicron. C'est pour cela qu'il a été maintenu dans la stratégie thérapeutique, mais aujourd'hui, il n'est plus dans la stratégie.

M. le D^r NIAUDET.- Actuellement, ce qui est indiqué là n'est plus valable ?

M. DIATTA.- Ce n'est plus valable aujourd'hui. Aujourd'hui, c'est le PAXLOVID qui est l'option de référence sur la base de son efficacité immunologique.

M. le D^r NIAUDET.- On parle de la possibilité du PAXLOVID.

M. DIATTA.- On l'utilise en cas d'impossibilité du PAXLOVID.

M. le D^r NIAUDET.- C'est VEKLURY directement. EVUSHELD, on ne l'utilise plus. Les anticorps monoclonaux, aucun n'est aujourd'hui recommandé dans la prise en charge de la Covid-19. D'ailleurs, c'est là où votre avis était pertinent pour ce produit. On avait déjà anticipé que l'efficacité des anticorps monoclonaux sera très évolutive en fonction de l'évolution et de l'émergence de variants résistants. On l'avait anticipé dès le début et on le voit. Aujourd'hui, pratiquement tous les anticorps n'ont vécu qu'une ou deux vagues, mais c'était attendu. Par contre, le PAXLOVID est un antiviral et il reste encore sensible sur les variants circulants. C'est lui qui est recommandé aujourd'hui. En plus, cela est corrélé à son activité virologique in vivo qui a été bien démontrée dans les essais cliniques avec réduction de la charge virale de 17 logs. Le VEKLURY a été positionné après le PAXLOVID du fait des réserves dont vous avez discuté. Il est positionné en seconde intention en cas de contre-indication au PAXLOVID. Cela est cohérent avec les recommandations internationales.

M. le P^r COCHAT, Président.- Depuis 15 jours, les monoclonaux n'ont plus de place du tout, ni en prévention, ni en thérapie.

M. le D^r NIAUDET.- Est-ce que cela ne veut pas dire qu'il faut faire une réévaluation de l'ensemble ?

M. DIATTA.- Je pense que tant que l'épidémie n'est pas stabilisée, l'avis que vous avez rendu reste pertinent et est cohérent avec l'avis des Allemands. Vous avez recommandé l'utilisation des anticorps monoclonaux si la souche est sensible. Cela est vrai pour tout anti-infectieux parce que l'épidémie est rapidement évolutive. Aujourd'hui, vous n'aurez jamais une étude clinique à chaque vague, d'où l'importance de rendre des avis en fonction de la sensibilité. La question se pose actuellement pour XEVUDY qui pourrait être encore sensible pour le BQ.1.1, mais nous n'avons pas encore les données d'efficacité in vitro. C'est possible qu'il devienne efficace. Dans le DGS urgent, ils l'ont souligné. On attend les résultats in vitro pour voir si le XEVUDY ne serait pas encore sensible. L'avis que vous avez rendu pour les anticorps monoclonaux, à mon avis, il faut les maintenir sous réserve de la sensibilité.

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

M. le P^r THIERRY.- Ce que je vais dire ne remet absolument pas en cause la qualité du travail méthodologique du SEM tel qu'elle a été exposée par Thierno. Je voulais rappeler les conditions exceptionnelles d'évaluation des médicaments. Je n'ai pas besoin de les rappeler, l'industriel est revenu là-dessus. On voit s'appliquer un principe de précaution. Le deuxième aspect, c'est que même les médicaments efficaces restent sous-utilisés en France, je parle du PAXLOVID. La problématique est celle éventuellement d'une perte de chance en cas de non-disponibilité ou de non-usage de certains médicaments que nous aurions validés.

Le troisième aspect est plus embêtant. Thierno a parlé de consensus international. On peut s'interroger de voir le DGS urgent du 22 décembre. (inaudible son 10, 00'26'13) de l'ANRS-MIE et placer le VEKLURY dans la stratégie thérapeutique. Je pense qu'il y a un problème. Je reviens sur la notion d'incertitude que l'on peut voir dans les débats que l'on a eus pour différents médicaments que l'on a rendus accessibles. Peut se poser la question, dans un contexte très particulier, d'alignement ou de presque alignement du VEKLURY par rapport aux autres médicaments, afin de le rendre disponible aux patients français. On peut imaginer un suivi pour vérifier son efficacité en vie réelle.

M. le P^r COCHAT, Président.- Actuellement, on a uniquement deux niveaux de proposition de traitement, un, PAXLOVID, deux, VEKLURY. La preuve de la démonstration d'efficacité n'a absolument rien à voir entre ces deux produits. Personnellement, je serai très choqué, notamment au vu de la dernière diapositive montrée par le chef de projet qui montrait les évolutions de charges générales, pour ne parler que de cela, on ne peut pas du tout les aligner. Cela ne me paraît pas possible. Cela ne veut pas dire exclure VEKLURY. Ce n'est pas ce que l'on a fait. Pour autant, le valoriser au niveau des autres ne me paraît pas scientifiquement acceptable.

M. DIATTA.- Pour répondre à Jean-Pierre, au niveau international, le VEKLURY est recommandé. C'est pour cela que je parle d'un consensus international sur l'utilisation, mais il était positionné comme vous l'avez fait. Il n'est pas positionné au même niveau que le PAXLOVID, c'est ce que je voulais dire, et les autres anticorps monoclonaux pour lesquels vous avez donné une ASMR III. Les Allemands considèrent une amélioration considérable. C'est le positionnement qui est cohérent avec l'évaluation internationale. On n'a pas les mêmes critères d'appréciation. Ils n'ont pas le critère SMR.

M. le P^r THIERRY.- *Minor added benefit* du G-BA pourrait se traduire en une ASMR IV chez nous. C'est pour cela que je parlais de presque alignement. Je suis d'accord. Ce qui compte pour moi, connaissant les difficultés de l'accès et de la négociation, c'est que ce médicament soit rendu possible et accessible sur le marché français.

M. le P^r COCHAT, Président.- On est d'accord qu'il y a un paradoxe dans le DGS urgent. On est d'accord sur le fait qu'il y a des malades qui ont besoin d'un traitement autre que le PAXLOVID, mais pour boucler ce trou, le niveau de la démonstration offert par VEKLURY ne peut pas être gradé comme on a gradé les autres produits. Cela ne veut pas dire qu'il n'a pas sa place, je suis d'accord là-dessus.

Michel

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Je reviens sur ces aspects. Tout ce que vous avez dit sur le plan méthodologique me paraît pertinent, je ne reviens pas là-dessus. J'irai également dans le sens de Jean-Pierre. *Minor added benefit*, pour moi, c'est une ASMR IV, parce qu'une place est donnée quelque part au niveau international, quelque part au niveau français national par certains experts également. Avec toutes les réserves et sans changer le SMR, je serai assez favorable à donner une ASMR IV pour justifier ce qui est dit, de placer ce médicament pour certains patients en deuxième intention après le PAXLOVID. Tous les arguments que j'ai entendus sont extrêmement pertinents. Le laboratoire n'a pas répondu correctement aux questions qui lui étaient posées.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une ASMR IV peut s'entendre, mais pas une ASMR III.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Le SMR n'a pas de raison, à mon avis, de bouger de manière significative non plus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Je suis d'accord sur l'interprétation du *Minor added benefit*.

Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Je vais exactement dans ce sens pour essayer de concilier toutes les discussions. Le niveau de démonstration est certainement inférieur à celui de PAXLOVID. D'un autre côté, si l'on veut garder ce médicament accessible, quel est le minimum, non pas syndical, mais quel est le minimum qu'il faut lui attribuer ? Est-ce que le SMR peut être modéré ou mineur ? J'entends l'ASMR IV, sûrement pas une ASMR III. Une ASMR V me paraît très faible. SMR faible avec une ASMR V, on n'a aucune chance que ce médicament soit disponible. Quel est le minimum qu'il conviendrait pour ajuster notre valorisation ?

M^{me} KELLEY, pour la DSS.- Je rappelle qu'un SMR faible et une ASMR V, cela veut dire oui à la prise en charge pour les ministres. Il y a des inscriptions aux collectivités.

M. le P^r MERCIER.- Sophie, tu peux répéter ?

M^{me} KELLEY, pour la DSS.- Dans la première évaluation, vous n'avez pas donné un SMR insuffisant. C'est un SMR suffisant. A la question : « Souhaitez-vous que le VEKLURY soit pris en charge ? », vous avez répondu oui. Vous avez émis un SMR suffisant, certes faible. Vis-à-vis des ministres, la réponse est claire sur le fait que la CT souhaite que ce produit soit mis à disposition des patients. L'inscription peut se faire. Après, il y a la question de la liste en sus qui nous dépasse probablement.

M. le P^r MERCIER.- Un SMR faible, c'est suffisant ?

M^{me} KELLEY, pour la DSS.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais cela ne présage pas ce que fera le laboratoire au vu de cette évaluation.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est changer notre mode d'évaluation, non ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord, Sylvie. Je ne pense pas qu'il faut se faire influencer. Qu'on en discute, OK, mais on ne peut pas calquer notre évaluation là-dessus.

M. le P^r MERCIER.- Cela devient du chantage.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne va pas épiloguer là-dessus. Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je ne vais pas revenir sur ce que j'ai dit ce matin. Je pense que le risque, même si l'on donne l'autorisation, c'est que le laboratoire retire le médicament. C'est une crainte. Je sais bien que c'est du chantage, mais dans les faits, il peut y avoir des répercussions.

de santé publique comme l'a rappelé Jean-Pierre. J'ai entendu, je revois mon évaluation un peu à la baisse. Il faut montrer un signal auprès du laboratoire et au niveau des tutelles, ne serait-ce que par rapport aux recommandations de la DGS urgente. Un SMR modéré et une ASMR IV me paraîtraient une situation adaptée. De toute façon, la liste en sus, ce n'est pas d'actualité puisque le médicament est mis à disposition. Les établissements ne le paient pas aujourd'hui. Le problème n'est pas au niveau du coût. J'entends bien, on a l'impression de se faire autour de nos bras, mais je rappelle que pour les autres médicaments aussi, on ne peut pas dire que ce soit des médicaments spectaculaires. Au niveau de la mortalité, je n'ai pas le souvenir que cela sortait. La taille de l'effet est à peu près la même. En termes d'hospitalisation, ce n'étaient pas des réductions. Et pourtant, on a donné une ASMR III.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On a vu des intervalles de confiance moins larges. Tu ne peux pas dire cela, Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je suis d'accord, mais une ASMR III, Sylvie, il n'y en a pas des camions pour l'ensemble des médicaments. Cela aurait été un autre médicament, on n'aurait pas donné une ASMR III. Il y avait un contexte politico-sociétal-médical de santé publique qui nous a amenés à donner une ASMR III.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Justement, peut-être que maintenant, on peut se calmer. On peut raison garder. Je ne comprends pas pourquoi on est autant passionné sur le Covid.

M. le D^r TRINH-DUC.- C'est un peu trop tard.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je n'arrive pas à comprendre. C'est un débat passionnel. Ce n'est pas du tout objectif par rapport aux données.

M. le P^r MERCIER.- 160 000 morts en France en trois ans.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On n'est plus dans cette histoire actuellement, il me semble.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si on parle mortalité, rien n'est démontré là-dessus.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il y a une population qui n'était absolument pas grave. On ne sait même pas si des malades ont été ventilés. On n'a aucune information d'intérêt clinique sur la morbidité de ces malades.

M. le D^r TRINH-DUC.- C'étaient les mêmes, les autres.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je pense qu'on avait plus d'informations sur leur morbidité.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Albert, les autres, il y avait des morts dans le groupe placebo. Il y avait 9 morts sur 340 dans le groupe placebo PAXLOVID. Il y en a zéro sur 1 120 dans le groupe placebo VEKLURY. Ce n'étaient pas les mêmes patients. Tu rajoutes à cela le fait qu'ils n'ont même pas atteint l'objectif d'inclusion pour tirer leurs conclusions. Je te rappelle qu'en LCA, c'est ce qu'on dit à nos étudiants, que cela veut dire que l'étude ne vaut pas grand-chose. Non, d'un point de vue purement preuve, ce n'est pas du tout le même dossier que les autres. Pour autant, si on revoyait les autres aujourd'hui, peut-être que notre avis serait différent.

Aujourd'hui, on nous demande de regarder VEKLURY. Il va falloir répondre sur ce dossier, mais ce n'est pas la même population d'études.

M. le D^r TRINH-DUC.- Elisabeth, sur les cinq médicaments qui ont été évalués, quels sont ceux qui ont diminué le taux d'hospitalisation en réanimation, voire des décès, de manière significative ?

M^{me} le P^r ASLANGUL.- En réanimation, ce n'était pas le but.

M. le D^r TRINH-DUC.- C'était quand même l'objectif à atteindre.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Tu ne peux pas conclure quand tu n'as pas ton effectif.

M. le D^r TRINH-DUC.- À ce moment-là, Elisabeth, on ne donne pas une ASMR IV, sauf qu'on l'a fait.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Pourquoi refaire le débat sur les autres molécules ?

M. le D^r TRINH-DUC.- C'est sur la même pathologie. On est bien obligés d'avoir une évaluation homogène sur une spécificité comme le Covid.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Il y a des produits qui ont une méthodologie meilleure que celui-là. Ils n'obtiennent même pas le nombre de sujets nécessaires pour conclure.

M. le P^r MERCIER.- Il est recommandé par l'AMBS-MIE et par la DGS en deuxième ligne.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- C'est autre chose.

M. le P^r MERCIER.- Ce n'est pas autre chose parce que MAbTher, c'est un groupe scientifique également.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Oui. J'aime beaucoup les anticorps monoclonaux, d'ailleurs. À partir du moment où on a évalué à un instant T les médicaments d'une certaine façon, aujourd'hui avec celui-là, on a clairement des données qui ne montrent pas une efficacité transcendante et surtout une méthodologie qui ne permet pas de conclure – il est là, le vrai problème – plus un antiviral qui n'a aucun effet antiviral démontré in vivo, même si on ne sait pas très bien comment il faut positionner les données de charge virale intra-nasale et pharyngée. Sur le dossier, on n'a pas de quoi l'aligner sur les autres, je ne parle même pas de la maladie Covid et du stress engendré il y a un an par rapport à maintenant par cette maladie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Quand on se réfère aux collègues européens dont on a parlé, on parlait de l'Allemagne qui aurait émis l'équivalent d'une ASMR IV, mais les Anglais ne l'ont pas pris.

Un intervenant.- Ce n'est pas pareil.

M. le P^r MERCIER.- Les Anglais n'ont pas pris EVUSHELD qui est coût-efficace.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne, rapidement.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'était pour faire les mêmes commentaires qu'Elisabeth. Les notes que l'on donne sont l'évaluation d'un dossier à un moment donné. Il faut se méfier des alignements de la transitivité et de l'évaluation des dossiers. Je veux bien qu'on s'aligne avec la DGS, l'Allemagne et les autres médicaments. Dans ce cas, il y a un risque d'homogénéiser par rapport aux premières décisions. Pour prendre l'exemple des CAR-T cells que je connais mieux, les premières évaluations qui avaient été faites sur des études de phase II non-comparatives, c'étaient des ASMR III. Tous les dossiers évalués postérieurement n'ont pas eu ce niveau d'ASMR avec des niveaux de preuve qui n'étaient pas très différents et des maladies toutes aussi graves. Je pense qu'il faut de la cohérence, mais l'alignement ne doit pas être un dogme absolu. Sinon, on mettra la même note à tous les médicaments tout le temps.

M. le D^r TRINH-DUC.- Étienne, on ne parle plus d'alignement. On dit qu'il ne faut pas qu'il y ait un trop gros écart entre les autres et celui-là, c'est tout. Je retire l'alignement. Je me positionne davantage sur ce qui a été dit avec une ASMR IV. Je ne reviens pas sur l'alignement. On ne parle plus d'alignement.

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

M. le P^r LEGA.- Une suggestion et une remarque courte. La suggestion est de dire que ce qui nous met en difficulté, c'est la date de la DGS du 22 décembre qui certes est très pédagogique, très courte, mais elle introduit aucune incertitude. On se retrouve exactement avec la même situation où l'ANRS-MIE avait émis une liste de facteurs de risque de Covid sévères, une liste extrêmement large. Ils sont revenus enfin à la raison en expliquant qu'on n'était plus capable de stratifier le risque après l'évolution des vaccins. C'est ma suggestion. Est-ce que la DGS pourrait solliciter d'autres agences de régulation ou des agences de régulation avant d'émettre des avis pour que l'on puisse aligner nos différentes analyses ?

Ma remarque, c'est une remarque pharmacologique générale, pour ne pas dire d'éthique. *Primum non nocere*, avant toute chose, ne pas nuire. Je ne comprends pas pourquoi, comme lors de la première vague, on s'acharne à vouloir prescrire systématiquement des médicaments dont on ne connaît pas les effets, en imaginant que cela va rassurer les patients et encore plus les prescripteurs.

M. le D^r LENGLINÉ pour la HAS.- Et générer trois jours d'hospitalisation.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous propose de passer à un revote. Normalement, on doit voter maintien, non-maintien, mais j'ai l'impression qu'on peut partir sur du non-maintien d'emblée. On va faire maintien, non-maintien, puis on refera un vote derrière. Je vous rappelle, c'était un SMR faible, une ASMR V et pas d'ISP. Si on ne maintient pas ce vote, il faudra voter un ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 13 voix pour le maintien de l'avis et 9 voix contre le maintien.

M. le P^r COCHAT, Président.- On maintient un SMR faible, une ASMR V sans ISP.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je rajouterai dans l'avis l'actualisation des recommandations du DGS urgent du 22 décembre, en cohérence avec les recommandations actuelles.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK.

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