



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} février 2023

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

Commission de Transparence

Examen - Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données :
VOCABRIA 30 - 600 mg (cabotégavir cabotégavir sodique) (CT-19787) + Examen Modification du RCP : VOCABRIA (cabotégavir cabotégavir sodique) (CT-19660) / Examen Réévaluation SMR et ASMR : REKA

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. Examen - Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données : VOCABRIA 30 - 600 mg (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19787) + Examen Modification du RCP : VOCABRIA (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19660) / Examen Réévaluation SMR et ASMR : REKAMBYS 900 mg (rilpivirine) (CT-19788) + Examen modification du RCP : REKAMBYS (rilpivirine) (CT-19661) ViiV HEALTHCARE SAS

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On passe à VOCABRIA et REKAMBYS. On les voit les uns après les autres ou on les voit ensemble ?

Un chef de projet, pour la HAS.- On les voit ensemble, cela est plus cohérent.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous voyez les spécialités VOCABRIA et REKAMBYS dans le cadre d'une réévaluation à la demande de la commission et des modifications de RCP. Ces produits ont été évalués en avril 2021. Les données administratives sont affichées à l'écran, notamment pour la spécialité REKAMBYS à base de rilpivirine sous forme de suspension injectable à libération prolongée à la dose de 900 mg, inscrite en ville et à l'hôpital dans le traitement indiqué à l'AMM, le traitement du VIH-1 en association au cabotégravir injectable. Pour rappel, ce produit et son produit en association ont bénéficié d'une ATU nominative entre 2017 et 2021. Dans le cadre de la réévaluation, le laboratoire revendique une non-modification des précédentes conclusions de l'avis de la Commission de la Transparence en termes de SMR, d'ISP et d'ASMR, de place dans la stratégie et de populations cibles.

Sur cette diapositive, vous avez les informations administratives de VOCABRIA, spécialité à base de cabotégravir, utilisée en association à REKAMBYS.

Sur cette diapositive, je rappelle les conclusions :

- La commission du 21 avril 2021 avait octroyé un SMR important uniquement chez les patients adultes virologiquement contrôlés avec une charge virale < 50 copies/ml sous traitement antirétroviral stable depuis au moins six mois, ayant un taux de CD4 ≥ 200 et sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédents d'échecs virologiques aux agents de la classe des immunitaires non-nucléosidiques transcriptase inverse et des inhibiteurs de l'intégrase.
- La commission avait octroyé en miroir un SMR insuffisant pour les autres populations de l'AMM.
- La commission avait octroyé une ASMR V dans le périmètre restreint de l'indication thérapeutique remboursable.
- La commission avait jugé que les spécialités REKAMBYS et VOCABRIA n'étaient pas susceptibles d'avoir un ISP.

Commission de Transparence

Examen - Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données : VOCABRIA 30 - 600 mg (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19787) + Examen Modification du RCP : VOCABRIA (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19660) / Examen Réévaluation SMR et ASMR : REKA

La place de la stratégie thérapeutique, c'était l'utilisation de VOCABRIA et REKAMBYS en option thérapeutique uniquement dans la population restreinte, à savoir les adultes sous traitement antirétroviral stable depuis au moins six mois avec un taux de CDC4 ≥ 200 , sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédents d'échecs virologiques aux classes INI et INNTI.

Vous aviez également noté : « En l'état actuel des données montrant une fréquence d'échecs virologiques et de résistances plus élevée avec le schéma d'administration bimestrielle par rapport à une administration mensuelle, en particulier en cas de résistance à la rilpivirine, la Commission recommande d'éliminer tout risque de persistance de mutation archivée conférant une résistance au besoin par un test génotypique sur l'ADN proviral avant l'instauration du traitement ».

Vous aviez également recommandé, du fait de la similarité de la molécule cabotégravir et de l'autre molécule existante, le dolutégravir, de ne pas utiliser l'association cabotégravir/rilpivirine chez les femmes enceintes puisque dans le cadre de l'usage du dolutégravir, il y a un risque de malformation du tube neural lors de l'utilisation pendant la grossesse. Vous aviez recommandé de ne pas utiliser cette bithérapie.

Au niveau de la population cible, vous aviez défini un peu moins de 110 000 patients susceptibles de susceptibles d'être traités par cette bithérapie.

La recommandation française est issue du rapport Morlat de 2017. Pour information, suite à la demande du ministère de la Santé, un groupe de travail est en train d'actualiser les recommandations françaises depuis la mi-2022. On devrait avoir des recommandations d'ici l'année 2023 :

- Lorsque les patients sont stabilisés, c'est-à-dire qu'ils obtiennent le succès virologique avec une charge virale < 50 copies/ml, il est possible de modifier le traitement antirétroviral afin de gagner sur le plan de la tolérance ou en termes d'administration et simplifier le schéma d'administration pour le patient. Cela a un impact sur la qualité de vie, de corriger ou de prévenir des événements indésirables ou une interaction médicamenteuse.

Lorsqu'une simplification de traitement est envisagée, elle doit être discutée avec le patient. C'est selon son histoire thérapeutique, son mode de vie et la façon dont il conçoit la simplification. Quand il y a simplification, on peut jouer sur le nombre d'anticorps rétroviraux en passant d'une trithérapie à une bithérapie. Les bithérapies les plus fréquemment utilisées sont :

- l'association dolutégravir/rilpivirine (JULUCA) ou dolutégravir/lamivudine (DOVATO) :

plus rarement, on peut avoir recours à un inhibiteur de protéase/ritonavir/lamivudine

Lorsque ces recommandations françaises ont été rédigées, il n'y avait pas mention de la bithérapie injectable à longue durée d'action cabotégravir/rilpivirine puisqu'elles n'ont eu l'AMM qu'après 2018.

La bithérapie *long acting* selon les recommandations américaines et européennes actualisées en 2022 :

- Une stratégie de switch à base d'une bithérapie cabotégravir/rilpivirine peut être envisagée

Commission de Transparence

Examen - Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données :
VOCABRIA 30 - 600 mg (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19787) + Examen Modification du RCP : VOCABRIA (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19660) / Examen Réévaluation SMR et ASMR : REKA

chez les patients ayant atteint une réponse virologique contrôlée depuis au moins de six mois, avec une bonne observance à la trithérapie orale et sans antécédents d'échec au traitement, ni de résistance connue ou suspectée au cabotégravir ou à la rilpivirine.

Je cite également un extrait de la publication des recommandations américaines : Chez les patients qui reçoivent cette bithérapie de manière optimale en respectant les temps d'administration, il y a quand même un risque d'échec de traitement avec l'émergence de résistance incluant des mutations de résistance aux INI et INNTI. Bien que ce risque soit faible, approximativement 1 ou 2 % décrits dans les études cliniques de REKAMBYS et VOCABRIA, il est plus élevé que si on continue un régime oral à base de dolutégravir ou de bictégravir. Les patients doivent être informés de ce risque avant de switcher vers une bithérapie injectable *long acting*. À noter que le risque apparaît beaucoup plus élevé lorsque le schéma d'administration est toutes les huit semaines plutôt que toutes les quatre semaines. Les options thérapeutiques pour ceux qui ont une expérience d'échec ou de développement de résistance à cette bithérapie sont limitées puisque les régimes optimaux se font à base de INI ou INNTI.

Je vous dis cela pour mettre en perspective le positionnement des recommandations des sociétés savantes américaines et européennes puisqu'elles sont en ligne avec les conclusions de la Commission de la Transparence de 2021. Vous aviez justifié la place dans la stratégie thérapeutique avec un risque de résistance plus élevé ou un risque d'échec thérapeutique avec le schéma d'administration toutes les huit semaines.

La demande de la commission en 2021 était d'avoir les données à 96 semaines de l'étude ATLAS-2M. C'est une étude de phase IIIB qui comparait les deux schémas d'administration possibles avec cette bithérapie *long acting*, à savoir un schéma d'administration toutes les huit semaines ou tous les deux mois versus un schéma d'administration mensuel ou toutes les quatre semaines.

Sur cette diapositive, ce sont les résultats à 48 semaines analysés, les résultats à 96 semaines et les résultats à 152 semaines introduits dans le RCP des spécialités REKAMBYS et VOCABRIA dans le cadre de l'AMM, mais ils n'ont pas été fournis par le laboratoire. Cela est indiqué à titre indicatif.

Si on s'intéresse aux résultats d'échecs virologiques qui est le critère principal de cette étude, quand on regarde toutes les quatre semaines, il y avait 1 % d'échec virologique à 48 semaines, toujours à peu près stable à 1,1 % à 96 semaines et 1 % à 152 semaines. Lorsque l'on regarde les résultats du groupe avec une administration tous les deux mois, il y a une tendance à l'augmentation avec un taux à 1,7 % à 48 semaines, à 2,1 % à 96 semaines et 2,7 % à 152 semaines. Toutefois, la différence ajustée est statistiquement significative puisqu'elle est inférieure à la borne maximale de l'intervalle de confiance de 4 %. Cela reste acceptable.

Cet élément va dans le sens de vos recommandations et conclusions de 2021 où il apparaît que le schéma d'administration tous les deux mois semble être plus générateur d'échecs virologiques. On peut faire le même constat avec le critère secondaire qui est la réponse obtenue avec une charge virale ≥ 50 copies/ml qui baisse un petit peu avec le temps. Vous avez aussi la réponse immunologique.

En termes de données de résistance et échecs virologiques confirmés qui avaient été analysés dans le cadre de cette étude, vous avez sur cette diapositive les résultats à 48 semaines présentés en 2021 et les nouvelles données à 96 semaines. La différence entre ces deux dates d'analyse, c'est la présence d'un patient supplémentaire en échec virologique dans le groupe d'administration tous les deux mois. Cela reflète le fait que les échecs virologiques surviennent le plus fréquemment dans les 24 premières

Commission de Transparence

Examen - Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données :
VOCABRIA 30 - 600 mg (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19787) + Examen Modification du RCP : VOCABRIA (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19660) / Examen Réévaluation SMR et ASMR : REKA

semaines de traitement sous bithérapie REKAMBYS/VOCABRIA.

Les facteurs associés à un risque d'échecs géologiques proviennent des analyses en sous-groupes et l'analyse l'ensemble des études de phase III pour la bithérapie REKAMBYS/VOCABRIA regroupant FLAIR, ATLAS, les deux études pivotales, plus l'étude ATLAS-23. Ces données confortent les premières indications de 2021, à savoir que les facteurs tels que la résistance associée à la rilpivirine, le sous-type du VH1, A6 et A1 et un IMC élevé > 30 kg/m² sont des facteurs associés à un risque statistiquement plus élevé de faire un échec virologique avec cette bithérapie *long acting*.

Les modifications de RCP à apporter à cette bithérapie, trois éléments importants :

Dans la rubrique posologie et mode d'administration, à savoir l'opérationnalité de la phase d'instauration par voie orale, il est maintenant possible pour les patients et après discussion avec le médecin d'instaurer :

- soit la bithérapie injectable REKAMBYS/VOCABRIA par une phase d'initiation par voie orale pendant un mois avant de passer à l'administration injectable ;
- soit de ne pas faire cette phase d'instauration par voie orale qui dure un mois et de passer directement du traitement antirétroviral stable vers un switch sur la bithérapie injectable, donc sans phase de *loading* par voie orale.

Cela a été intégré à l'AMM sur la base des données à 124 semaines de l'étude pivotale FLAIR.

À noter également que dans les rubriques effets indésirables, il y a l'ajout du lien temporel entre la survenue des cas de fièvre et d'injection, notamment dans les RCP de REKAMBYS et de VOCABRIA. Ils précisent que la fièvre arrive le plus souvent la semaine suivant l'injection de cette bithérapie.

Dans le tableau de RCP de VOCABRIA, pour harmoniser avec le RCP de REKAMBYS, ils ont ajouté les effets indésirables idées suicidaires et tentatives de suicide chez les patients ayant des antécédents de maladie psychiatrique. En effet, il faut rappeler que la molécule associée au VOCABRIA, la rilpivirine, est déjà connue pour des toxicités psychiatriques. Cela est détaillé dans son AMM.

Par rapport à l'opérationnalité de la bithérapie REKAMBYS/VOCABRIA, il est possible de ne pas utiliser la phase de *loading* par voie orale après discussion avec le médecin, sur les résultats de l'étude FLAIR.

En conclusion de cette analyse :

Une tendance se confirme dans le temps (données à S96 et S152) : le schéma d'administration tous les deux mois semble être associé à un risque plus élevé d'échec virologique. Cela confirme les précédentes conclusions de la commission.

- Les recommandations américaines et européennes actualisées en 2022 sont alignées à celles de la Commission dans son avis du 21 avril 2021.
- Les données mises à disposition par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier les

Commission de Transparence

Examen - Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données :
 VOCABRIA 30 - 600 mg (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19787) + Examen Modification du RCP : VOCABRIA (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19660) / Examen Réévaluation SMR et ASMR : REKA

précédentes conclusions. Elles vont dans le même sens que ce que la commission a vu en 2021.

Ces éléments ont été proposés au bureau et le bureau semble être aligné pour renouveler les recommandations de la commission de 2021. Je vous laisse la parole pour les débats.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci. On a des questions. Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Cette association d'antiviraux est bien prévue pour la thérapeutique, ce n'est pas en préventif ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Chez les patients bien contrôlés. C'est en relais.

M. le P^r MERCIER.- Je voudrais que ce soit clair que ces médicaments ne se transforment pas en PREP.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est clair, il me semble.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est pour le traitement des gens qui sont infectés.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est écrit dans l'indication.

M. le P^r MERCIER.- Tout à fait. Je voulais que ceci soit bien clarifié.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Une précision. Les patients sous trithérapie classique quotidienne ont probablement des mutations possibles, des résistances. À quelle fréquence se font les évaluations biologiques à la recherche de ces résistances ? Est-ce que dans ce protocole à *long acting* – parce que si tu le présentes, cela veut dire que c'est plus fréquent que quand on le prend quotidiennement – il y a lieu de changer la surveillance ? Est-ce que je suis clair ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Si je comprends bien la question de la fréquence sous trithérapie actuelle, je n'ai pas d'information vous donner. Comme ce sont des produits à prescription par spécialiste, j'imagine qu'un bilan est fait pour le renouvellement des prescriptions.

Pour la question de la surveillance de l'émergence de résistance, il y a une visite des patients tous les deux mois, dans le schéma de l'administration toutes les huit semaines, avec un professionnel de santé. Comme l'injection se fait en intramusculaire, il y a nécessité d'un rendez-vous tous les deux mois avec plus ou moins un délai de sept jours. Si le patient rate cette visite, il doit tout de suite prévenir son médecin traitant pour initier un traitement suppressif très rapidement, c'est indiqué dans le RCP des deux spécialités, pour éviter la survenue d'une résistance puisqu'il tomberait en concentration infra-thérapeutique.

Je ne suis pas sûr que je réponde entièrement à la question. Ce sont des premiers éléments de conduite. Cela avait été repris par la commission dans ses conclusions en 2021, la nécessité de bien être suivi.

M. le D^r TRINH-DUC.- J'ai bien compris. C'est un médicament hospitalier ou qui peut être fait dans un CeGIDD par exemple.

Commission de Transparence

Examen - Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données :
VOCABRIA 30 - 600 mg (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19787) + Examen Modification du RCP : VOCABRIA (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19660) / Examen Réévaluation SMR et ASMR : REKA

Le chef de projet aurait peut-être des éléments à nous apporter par rapport à la surveillance biologique chez ceux qui prennent de manière quotidienne et ceux qui vont le faire de manière mensuelle, voire bimensuelle.

Un chef de projet, pour la HAS.- Comme l'a dit le chef de projet, l'évaluation des résistances va se faire selon l'évolution de la charge virale chez les patients qui ont une charge virale ≥ 50 copies/ml, voire 200 copies. Ils vont tester ceux qu'on appelle les échecs virologiques. C'est là où ils vont tester la résistance pour voir si le patient est résistant et s'il faut changer de stratégie avec un autre traitement. Pour le *long acting*, étant donné que les médicaments nécessitent un professionnel de santé pour une administration par voie injectable, la surveillance sera plus rapprochée que les traitements par voie orale qui ont une surveillance plus espacée tous les trois, voire tous les six mois. C'est un des inconvénients du *long acting* qui nécessite une surveillance beaucoup plus rapprochée que les traitements par voie orale.

Comme l'a souligné le chef de projet, l'avantage de ces traitements *long acting*, c'est la simplification pour éviter de prendre un traitement quotidien. La limite majeure du schéma deux fois par semaine souligné par la commission, ce sont des échecs plus fréquents que le schéma mensuel, sachant que c'est inhabituel avec un médicament de la classe des inhibiteurs intégrale tel que le dolutégravir qui est actuellement une des options de référence. Avec le dolutégravir, on n'observe pas de résistance après 96 semaines de traitement chez le sujet naïf. Cela n'a jamais existé dans un essai clinique.

Là, c'est un médicament qui associe un analogue du dolutégravir qui est le cabotégravir. On observe 2 à 3 % d'échec au bout de 96 semaines de traitement à 153. C'est inhabituel. C'est pour cela que cela a été alerté par la commission dans l'avis précédent. Il faut absolument surveiller les patients pour permettre une bonne observance du traitement et éviter tout risque de résistance. En cas de résistance, les options futures sont très restreintes parce qu'on ne pourra plus utiliser une trithérapie orale à base d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse telle que la rilpivirine. On peut envisager le dolutégravir en trithérapie chez certains patients, mais très peu. Ces patients auront recours à des options beaucoup plus lourdes, notamment les inhibiteurs de protéase qui sont aujourd'hui restreints aux patients qui ont des charges virales très élevées ou qui ont des difficultés d'observance.

C'est une alerte. C'est un risque qui doit être porté à la connaissance du patient. Il faut savoir qu'il y a une simplification, certes, mais en cas d'échec et de résistance, ces options futures risquent d'être compromises.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- Quel est le pourcentage d'échecs virologiques dans les trithérapies ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela dépend des molécules. Le dolutégravir a été introduit en 2014. À l'époque, quand la commission l'avait proposé comme option de référence, nous avons été critiqués parce qu'on était les premiers à l'envisager comme option de référence dans le VIH en raison de sa barrière de résistance qui était très élevée. La commission lui avait reconnu une ASMR III et une ASMR IV par rapport à ses comparateurs de même classe. Aujourd'hui, il y a un consensus international pour en faire l'option de référence. On était les premières à l'envisager comme option de référence. Les recommandations actuelles le positionnent désormais comme traitement de référence.

Avec le dolutégravir, il y a très peu de résistance. Après 96 semaines de traitement, je n'ai jamais vu de résistance dans un essai clinique avec le dolutégravir. On en observe chez les patients généralement en échec des autres traitements, mais chez les sujets naïfs, c'est un médicament qui permet un

Commission de Transparence

Examen - Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données :
VOCABRIA 30 - 600 mg (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19787) + Examen Modification du RCP : VOCABRIA (cabotégravir cabotégravir sodique) (CT-19660) / Examen Réévaluation SMR et ASMR : REKA

traitement pendant au moins deux ans sans résistance. Avec les autres options telles que la rilpivirine, les trithérapies à base de rilpivirine, le taux de résistance est beaucoup plus élevé parce que cela s'associe un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse qui a une barrière de résistance très faible. Il ne faut pas envisager la rilpivirine chez un patient avec une charge virale $\geq 100\,000$ copies, puisqu'en cas d'échec, le taux de résistance est très élevé. Cela peut dépasser les 8 %.

Les autres options thérapeutiques aussi exposent à des résistances, sauf les options à base de dolutegravir, notamment les trithérapies à base de dolutegravir ou la bithérapie Dovato à base de dolutegravir et de lamivudine. Avec elle, on n'a pas de résistance après 96 semaines de traitement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Quand on avait vu le dossier en 2021, on était déjà mal à l'aise avec l'option d'injection tous les deux mois. On revoit le dossier deux ans plus tard. Cela confirme qu'il y a un petit différentiel dans les études cliniques. La question que je me pose, hormis ces données d'essais cliniques, qu'est-ce qu'on a comme données dans la vraie vie ? Est-ce qu'une surveillance épidémiologique est réalisée ? À quel seuil on considère que le taux de résistance généré par l'option deux mois devient dangereux du point de vue de la santé publique ? Je suis toujours mal à l'aise avec cette option de deux mois qui est une porte entrouverte sur la résistance.

Une autre question que je me pose, quand on a une injection tous les deux mois, est-ce que la compliance est la même que celle de tous les mois ? Est-ce que les gens n'auront pas tendance à oublier qu'ils sont malades et mettre sous le tapis toutes les contraintes ? Même si entre une injection tous les mois ou tous les deux mois et un traitement quotidien, il n'y a pas photo. Je suis inquiet. J'aimerais savoir quels sont les garde-fous et quel système de surveillance il y a pour permettre de dire : « Attention, la dérive avec les modalités tous les deux mois devient supérieure aux avantages ».

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une remarque pertinente. On partage ce point de vue-là.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Elisabeth.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Tu as raison, c'est un vrai problème puisque tu dois t'écarter de la date fatidique des deux mois de plus ou moins une semaine normalement, ce qui laisse de la latitude. Néanmoins, la principale difficulté, c'est la sélection des patients qui pourront bénéficier de ces traitements parce qu'il faut des patients observants, qui comprennent, qui ne partent à l'étranger pour des mois et qui louperaient leur injection, etc. Toute la difficulté est de sélectionner les patients pour leur proposer et leur administrer ce traitement. Tu as raison, c'est un vrai problème, l'observance. Si on loupe l'injection, on n'est plus protégé et si on ne reprend pas un traitement très rapidement par la bouche, on n'est plus protégé. Je ne crois pas, à ma connaissance, qu'il y ait de garde-fous particuliers, pas plus qu'avec un traitement non-retard.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Elisabeth, tu as une réponse sur la fréquence de la surveillance dans la pratique ?

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Quelle surveillance ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est la question que posait Albert, la fréquence avec laquelle on devait revoir éventuellement les risques d'échecs virologiques.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- À ma connaissance, quand on décide de mettre ces patients sous ces thérapeutiques, comme on les voit régulièrement pour leurs injections, à la mise en place du traitement, on va vérifier qu'ils sont bien indétectables à M1 puisqu'on injecte d'abord à T0, M1, M2, tous les deux mois. Ensuite, on fait une surveillance habituelle. Le problème, c'est si le patient ne vient pas. Il y a des centres où on les convoque. On prévoit les dates à l'avance avec eux, donc on les convoque. S'ils ne viennent pas...

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour compléter, si j'ai bien compris votre question, je ne pense pas qu'il y ait un seuil fixé de résistance dans le VIH, comme pour les antibiotiques où l'on a un seuil généralement

20 % de résistance. Je pense que les taux de résistance à ce stade ne sont pas très élevés. Cela reste très faible par rapport à ce que l'on observait avec les options historiques. Avec les dernières générations de rétroviraux, on a des taux de résistance pour l'instant relativement faibles par rapport à ce qu'on observe actuellement. Il faut continuer le suivi de ces traitements pour voir l'évolution. Comme l'a rappelé le chef de projet, pour l'instant, les échecs des résistances surviennent dans les premières deux semaines et semblent se stabiliser. Si le traitement est bien observé, je pense que l'on ne devrait pas avoir des taux de résistance beaucoup plus élevés par rapport à ce que l'on observe actuellement.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce qu'il y a un observatoire des résistances ? Comme analogie, en microbiologie, il y a un observatoire des pneumocoques, etc.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- C'est assez simple. Quand tu suis le malade, tu le mets sous traitement, tu vas le suivre régulièrement, en particulier sur sa charge virale. Deux solutions, la charge virale est indétectable, c'est bon. Elle redevient détectable, on fait un génotype. En faisant le génotype, tu rentres de fait dans l'observatoire. C'est très bien organisé, le VIH. Tous les génotypes remontent et on sait quelle est la résistance. En France, on sait parfaitement quelle est la résistance à telle molécule, telle molécule, telle molécule. Il n'est pas nécessaire de mettre en place quelque chose de spécifique parce que le suivi est déjà bien codifié.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce qu'on a déjà des données de vraie vie pour ces deux schémas parentéraux mensuels ou bimestriels ?

M^{me} le P^r ASLANGUL.- On réfléchit aux indications de la prescription de ces associations aujourd'hui. La difficulté, c'est d'être bien sûr que le patient n'est pas résistant à un des produits *long acting*. Comme en général, le traitement est indiqué chez les patients parfaitement contrôlés par leur thérapeutique antirétrovirale, il faut avoir des génotypes récents. Si on n'en a pas, il faut impérativement faire le génotype sur PBMC de façon à être certain qu'on n'a pas de résistance pour les molécules prescrites. C'est la chose la plus importante avant de démarrer ce traitement, puis on le compare comme les autres traitements antiviraux.

M. le D^r TRINH-DUC.- Elisabeth, sur quels critères on choisit un mois ou deux mois ?

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Je sais que c'est T0, M1 et M2. Ensuite, c'est tous les deux mois.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le schéma d'administration tous les mois n'est pas commercialisé, je parle sous le contrôle du chef de projet. Le laboratoire n'a mis à disposition que le schéma d'administration tous les deux mois.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- On fait un T0 à M1 et à M2 pour des raisons pharmacologiques. Ensuite, tous les deux mois. Je suis tout à fait d'accord avec ces inquiétudes puisqu'il faut que le patient revienne prendre son traitement. Franchement, il faut insister sur la sélection des patients capables de se prendre en charge et de revenir tous les deux mois. Je sais qu'il y a des patients qui m'ont demandé d'avoir recours à ces traitements parce qu'ils en ont marre de prendre les traitements quotidiennement par la bouche. On en discute en staff. Si ce sont des patients qui n'ont pas été déjà très observants, des patients qui vont pas mal à l'étranger, on ne leur proposera pas ce traitement. C'est la sélection de la typologie des patients qui est la plus importante pour garantir une observance maximale.

Un chef de projet, pour la HAS.- À l'écran, est affiché ce que la commission avait demandé et décrit dans la place de la stratégie thérapeutique de REKAMBYS et VOCABRIA, notamment en termes de sélection du patient, la décision d'introduire cette bithérapie, l'importance de l'adhésion aux visites d'administration programmées qui est primordiale, et d'informer le patient du risque d'échec virologique s'il n'est pas bien observant.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Sur l'ensemble de cette discussion qui nous a bien éclairés, on va voter. Est-ce qu'il faut voter chaque produit ou on fait un vote global ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Si vous préférez, un vote global maintien ou pas maintien.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Maintien ou pas maintien pour les deux, c'est juridiquement valable. Donc maintien ou pas maintien.

M. le D^r NIAUDET.- J'ai une petite question. Dans le document qu'on a reçu, il est marqué réévaluation et modification de l'AMM. J'ai cru comprendre que c'était une modification du RCP. Est-ce que c'est pareil ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est le libellé qui veut dire la même chose : la modification des RCP avec l'introduction des nouvelles données de l'étude FLAIR à 124 semaines, les ajouts sur les effets indésirables et la possibilité de ne pas suivre une phase par voie orale qui peut être discutée suite à un échange entre le médecin et le patient.

M. le D^r NIAUDET.- Cela modifie l'AMM.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Cela ne modifie pas l'AMM.

M. le D^r NIAUDET.- Je ne comprends pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est pour prendre acte. Quand on met modification, c'est plus pour prendre acte des modifications de RCP, notamment l'ajout des données dans le RCP. Le schéma posologique a aussi été modifié, comme l'a souligné le chef de projet. C'est pour prendre acte de ces informations.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Le périmètre de l'AMM ne change pas ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Le périmètre de l'AMM ne change pas.

M. le D^r NIAUDET.- Il faut mettre modification du RCP et pas modification de l'AMM.

M. le D^r TRINH-DUC.- La modification du RCP ne dépend pas de la COM, cela dépend de l'ANSM, non ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Bien sûr, mais on est obligé. Les modifications de RCP, vous êtes obligés de les voir. Parfois, ils ne passent pas chez vous, c'est seulement le bureau qui les valide. Comme c'est un médicament qui passe en commission, on est obligé de mentionner dans l'avis que c'est une modification d'AMM ou de RCP. Vous pouvez voter globalement. C'est pour prendre acte des ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier l'AMM.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est le RCP. Ce n'est pas l'AMM. Maintiens ou pas maintien ?

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 21 votants, 21 voix pour le maintien.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour les dossiers VOCABRIA et REKAMBYS, on vous propose d'adopter sur table.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Nous adoptons.

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