



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 juillet 2025

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.

Examen - Réévaluation SMR - DOVATO 50 mg/300 mg (dolutegravir sodique lamivudine) (CT-20545)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à DOVATO. L'expert est là. On peut le faire rentrer.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Monsieur Chawki en situation de conflit d'intérêts.

(Sylvain Chawki rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Chawki. Merci d'avoir accepté d'évaluer avec nous le dossier de DOVATO pour une réévaluation dans le cadre du traitement du VIH. Le dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet. Il n'y a pas de déport de patients. Ensuite, on vous passera la parole pour discuter de ce produit. Je vous présente par avance mes excuses parce que je devrais m'absenter dans 20 minutes, je passerai la présidence au professeur Michel Clanet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. On va vous présenter la bithérapie dolutegravir-lamivudine, inscrite en ville et à l'hôpital. L'indication de l'AMM : DOVATO est indiquée dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1, chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kilos, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou à la lamivudine. Ce médicament a eu une AMM en 2019 par une procédure centralisée.

Dans le cadre de l'évaluation aujourd'hui, les revendications du laboratoire concernent les patients naïfs avec un SMR important revendiqué une ASMR IV et pas d'ISP. Ce médicament avait été précédemment évalué par la commission en janvier 2020. Il avait été octroyé un SMR important chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kilos, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou à la lamivudine, avec les patients naïfs de traitement ayant plus de 200 CD4, une charge virale inférieure à 100 000 copies et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules ; et un SMR important également chez les patients pré-traités ayant de façon stable une charge virale inférieure à 60 copies depuis au moins un an, plus de 350 CD4 et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules également, et un SMR insuffisant dans les autres populations de l'AMM.

Une ASMR IV avait été octroyée dans la prise en charge des patients infectés par le VIH1 à partir de 12 ans. Chez les patients naïfs de traitement ayant plus de 200 CD4 et une charge virale inférieure à 500 000 copies, ce qui a une importance pour la suite, et toujours sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules ; et une ASMR V dans la prise en charge des patients infectés par le VIH1, pré-traités et virologiquement contrôlés par rapport à la spécialité JULUCA. Il n'y a pas eu d'ISP octroyé.

Concernant les recommandations cliniques, je vous propose peut-être de passer rapidement puisque ce sera décrit ensuite par l'expert clinicien. Des recommandations de la HAS ont été publiées en 2024, avec notamment les associations préférentielles chez les patients initiant un traitement, notamment la bithérapie lamivudine-dolutegravir, qui est recommandée. Il y a

peut-être juste deux points à mentionner : cette bithérapie n'est pas recommandée en cas de lymphocyte TCD4 inférieur à 200, et il est également mentionné qu'il y a peu de données si l'ARN VIH plasmatique est supérieur à 500 000 copies par millilitre.

Concernant les autres recommandations européennes et internationales. Ces deux recommandations rapportent que l'association du dolutegravir-lamivudine est recommandée chez les patients naïfs, dont la charge virale est inférieure à 500 000 copies, cela diffère un peu des recommandations françaises émises par la HAS.

Concernant le contexte de la demande que vous allez évaluer aujourd'hui, c'est une demande de réévaluation du SMR, uniquement chez les patients naïfs de traitement. Le laboratoire revendique un SMR important chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 12 ans, pesant au moins 40 kilos et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis des deux molécules, chez les patients naïfs de traitement ayant une charge virale inférieure à 500 000 copies.

Pour vous restituer ce contexte, vous avez deux schémas ici. En haut de la diapositive, cela concerne le périmètre du SMR qui avait été octroyé chez les patients naïfs. Il concernait les patients ayant des CD4 supérieurs à 200 et une charge virale inférieure à 100 000 copies. La demande de réévaluation aujourd'hui concerne la levée de la restriction chez les patients avec le taux de CD4, ce que vous voyez en bas, et également un élargissement du périmètre du SMR chez les patients qui ont une charge virale allant jusqu'à 500 000 copies.

Les données soumises par le laboratoire dans le cadre de ce dossier. Il y a trois études cliniques, les résultats des études cliniques GEMINI 1 et 2, qui avaient été initialement évaluées dans le précédent dossier avec des résultats de suivi à la semaine 144, soit 48 semaines supplémentaires par rapport à la dernière évaluation ; et une étude STAT, qui est une étude multicentrique réalisée aux États-Unis, en ouvert, mono-bras, une étude dite de stratégie. Également, quatre études en vie réelle ont été fournies par le laboratoire, qui sont mentionnées dans l'avis.

Concernant les études GEMINI 1 et 2, ce sont des études de phase III, de non-infériorité, randomisées en double aveugle, multicentriques, en groupes parallèles, avec le groupe bithérapie et le groupe trithérapie, dolutegravir plus l'association fixe de tenofovir, emtricitabine. Le critère de jugement principal est la proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH1 plasmatique inférieure à 50 copies par millilitre à la semaine 48.

Les résultats fournis dans le cadre de ce dossier concernent l'analyse de suivi à la semaine 144. Concernant le critère de jugement principal à la semaine 144 pour les données *poolées* des études, on a également les données par étude GEMINI 1 et GEMINI 2, les résultats sont cohérents avec l'analyse principale à la semaine 48. Il y a dans la population ITT-E une différence ajustée de -1,8 %, avec un intervalle de confiance entre -5,8 et 2,1 %. Les résultats dans la population par protocole sont également cohérents.

L'industriel présente les données en sous-groupes de cette analyse de suivi et s'appuie sur des tests d'hétérogénéité pour conclure ou non à l'existence d'une hétérogénéité entre les groupes répondeurs selon la charge virale. Les tests d'hétérogénéité sont rapportés sur la diapositive. Ils sont rapportés comme non significatifs ici. Néanmoins, c'est bien l'étude de

non-infériorité, c'est les études de GEMINI 1 et 2. On voit ici que la borne inférieure de la différence non ajustée dépasse -10 % pour GEMINI 1 et pour les données *poolées*, tandis que pour l'étude GEMINI 2, les résultats sont plutôt rassurants. L'interprétation des résultats est à mettre au regard des effectifs que l'on a dans les sous-groupes, à savoir qu'à l'inclusion, la majorité des patients, environ 80 %, avait une charge virale inférieure à 500 000 copies par millilitre.

Concernant ensuite les données d'un autre sous-groupe que le laboratoire présente en fonction du taux de CD4+, il s'appuie également sur des tests d'hétérogénéité qui sont significatifs pour l'étude GEMINI 1. On constate ici que les résultats sont très hétérogènes entre les différentes analyses, avec l'estimation des différents ajustés qui sont rapportés ici dans le tableau. Les bornes inférieures de la différence non ajustée franchissent largement -10 %. À noter ici qu'on a également la caractéristique à l'inclusion, qui rapporte qu'environ 7 à 9 % des patients avaient un taux de CD4 inférieur à 200.

On laisse la parole à l'expert.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Monsieur Chawki, c'est à vous.

M. CHAWKI.- Bonjour, merci. Petit rappel sur la pathologie, mais qui n'est peut-être pas complètement nécessaire. On traite de l'infection par le virus du VIH, qui est une infection virale incurable, une transmission sexuelle, sanguine ou materno-fœtale, dont l'évolution potentiellement létale est le SIDA, le syndrome d'immunodéficience acquise, qui est l'évolution naturelle en l'absence de traitement efficace.

L'objectif du traitement du VIH, c'est d'avoir une charge virale qui est indétectable et des CD4 qui sont supérieures à 200 pour éviter l'apparition du stade SIDA. C'est un traitement qu'on doit reprendre à vie puisque c'est une infection chronique et les traitements utilisent des inhibiteurs, des enzymes virales qui sont impliquées dans le cycle de reproduction du virus, soit sur la transcriptase inverse, soit sur la protéase, soit sur l'intégrase, et habituellement en combinaison en trithérapie, voire en bithérapie.

Dans la stratégie thérapeutique, les recommandations pour les patients naïfs de traitement actuellement dans la HAS sont d'utiliser une combinaison de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associés à un inhibiteur de l'intégrase ; ou deux inhibiteurs de la transcriptase inverse avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; ou encore ce qui vous a été présenté dans le cadre de l'AMM du DOVATO qui est l'utilisation d'un inhibiteur nucléosidique et d'un inhibiteur de l'intégrase, en particulier le dolutegravir avec la lamivudine. Dans les recommandations, il n'est pas recommandé si les lymphocytes sont inférieurs à 200 CD4 et si la charge virale plasmatique est supérieure à 500 000 copies. C'est également non recommandé en cas d'infection chronique par le virus de l'hépatite B.

D'autres associations alternatives sont proposées, mais reviennent un peu à la même chose. Ce sont des trithérapies utilisant deux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse associés à un troisième agent.

Les recommandations des sociétés savantes européennes et américaines sont à peu près les mêmes. Simplement, dans ces deux sociétés, ils ont ajouté la possibilité d'une bithérapie par soit dolutegravir plus emtricitabine, soit dolutegravir plus lamivudine pour des charges virales entre 100 000 et 500 000 copies, sauf en cas d'hépatite B-chronique ou d'échecs de preuve.

Concernant la question d'existence de comparateurs cliniquement pertinents, en effet, les autres traitements recommandés sont des comparateurs cliniquement pertinents. Il s'agit principalement des trithérapies et en particulier de la trithérapie deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associés à un inhibiteur de l'intégrase, comme c'était le cas dans les études présentées juste avant.

En termes de couverture du besoin médical, le besoin médical de traitement des personnes qui vivent avec le VIH est assez bien couvert puisque tous ces traitements sont très efficaces. Le problème qui persiste, c'est surtout la mise en place et la rétention d'un traitement. On a des objectifs internationaux de 90/90/90 qui sont même maintenant passés à 95/95/95 pour 2030. Il s'agit d'avoir 95 % des personnes qui vivent avec le VIH qui sont dépistées, 95 % de ces personnes dépistées qui sont sous traitement et 95 % de ces personnes sous traitement qui sont indétectables. Sur les dernières données que l'on avait en France en 2018, on avait 85 % des personnes qui vivent avec le VIH qui sont estimées être dépistées, 91 % pour lesquelles un traitement a été débuté et par contre, parmi les personnes qui ont eu un traitement débuté, 97 % étaient indétectables.

On nous a déjà présenté les résultats de REMINI 1 et 2 qui sont l'étude avec le plus grand effectif et la méthodologie la plus solide qui a permis de réévaluer la charge virale chez les patients naïfs avec l'introduction de DOVATO. Pour ces deux études, la population étudiée était représentative de patients français, avec un traitement introduit lors de la découverte, en dehors du contexte de primo-infection symptomatique. C'était principalement des hommes jeunes avec une charge virale pas élevée, puisque les patients avec une charge virale supérieure à 500 000 copies étaient exclus.

Le choix du comparateur est un traitement de référence, deux inhibiteurs nucléosidiques associés à un inhibiteur de l'intégrase qui est le dolutegravir. Le critère de jugement principal qui a été utilisé était la charge virale, initialement à 48 semaines et à 144 semaines dans l'analyse finale. C'est un critère qui est pertinent, qui est classique pour ce type d'études et qui est fondé sur le critère de suivi habituel des patients. Dans les critères de jugement secondaire, il y avait la variation du taux de CD4 et la charge virale indétectable dans des sous-groupes définis, notamment en fonction du taux de CD4.

Pour ce qui est de la quantité d'effets, on vous a présenté le test d'hétérogénéité en fonction des sous-groupes, mais sur la globalité, la différence ajustée était dans l'intervalle attendu. En sachant que la borne inférieure avait été réévaluée pour être à -12 % à 144 semaines en tenant compte des variations d'effectifs. En termes de tolérance, il y avait moins d'effets secondaires de grade 1 dans le bras dolutegravir et lamivudine, que dans le bras de traitement de référence. À noter, le taux d'échec virologique était tout de même plus important dans l'analyse à 96 semaines chez les patients qui avaient un taux de CD4 inférieur à 200, comme cela a été présenté.

Une des autres études qui était présentée est l'étude CARAVEL, qui est une étude de vie réelle avec une population française. Un quart de la population incluse était représentatif des patients naïfs de traitement. C'était principalement des hommes jeunes avec une charge virale peu élevée. Il n'y avait pas de comparateur. C'était une étude observationnelle. Le critère de jugement principal était la charge virale à six mois et à trois ans, ce qui est habituel pour ce genre d'étude. Six mois, c'est un peu court et on le verra après, mais c'est ce qui était présenté puisque pour l'instant, il n'y a pas encore les résultats à trois ans.

Dans les critères de jugement secondaire, il y avait la proportion de non-répondeurs à 24 semaines, à six mois, le délai pour la non-réponse et le besoin d'un plan de traitement, que ce soit pour échec ou pour autre, la résistance, la tolérance et l'adhérence. Il y a finalement assez peu de données pour les patients qui ont une charge virale supérieure à 100 000 copies dans cette étude, puisqu'il y avait seulement 16 patients naïfs de traitement avec une charge virale supérieure à 100 000 copies. Les résultats ne sont donnés qu'à six mois. Tous les patients étaient indétectables à six mois, mais on aimerait avoir plus de recul, notamment à trois ans. En termes de tolérance, les patients avaient environ 20 % des effets indésirables non graves. À noter, dans les données qui sont disponibles, chez les patients avec moins de 200 CD4, un restait détectable à un mois.

L'étude CoRIS 3 était également une étude observationnelle européenne, espagnole, qui était représentative pour nous des patients naïfs de traitement et principalement des hommes jeunes avec une charge virale peu élevée et un mode de transmission principalement hommes qui ont des rapports sexuels avec les hommes. Il y avait des comparateurs, puisque l'ensemble de la population naïve était inclus. On avait les autres traitements prescrits chez les patients naïfs ou chez les patients pré-traités, mais c'était majoritairement des trithérapies qui prennent en compte un inhibiteur de l'intégrase.

Le critère de jugement principal était la charge virale indétectable à 24 semaines et à 48 semaines. Comme on l'a dit précédemment, 24 semaines, c'est un peu court, mais c'est le type de critère pertinent et classique pour ce type d'étude. Le critère de jugement secondaire était la tolérance, les échecs virologiques et la variation du taux de CD4. Sur le critère de jugement principal, il n'y avait pas de différence significative à 24 semaines et à 48 semaines, même dans le sous-groupe des naïfs avec une charge virale supérieure à 100 000 copies pour un échantillon de 38 patients. Il y avait jusqu'à 89,5 % de patients indétectables à un an.

En termes de tolérance, il y avait plus d'arrêts pour effets indésirables dans des groupes de certains comparateurs, en particulier du dolutegravir, emtricitabine et tenofovir, qui est le comparateur habituel, que dans le groupe lamivudine et dolutegravir. Encore une fois à noter qu'il y avait très peu de données sur les patients avec moins de 200 CD4. Seuls 6 patients naïfs avec moins de 200 CD4 ont été suivis jusqu'à un an.

L'étude **DAT'AIDS** était aussi une étude observationnelle avec 4,4 % seulement de la population incluse qui étaient des patients naïfs. Il n'y avait pas de comparateur. Le critère de jugement principal était la charge virale indétectable à 24 semaines, ce qui est assez court et c'était uniquement des données descriptives. Il n'y avait pas de résultat en sous-groupe pour les charges virales entre 100 000 et 500 000 copies, donc c'est difficile d'utiliser ces données. En termes de tolérance, 5 patients ont dû arrêter le traitement sur 97 patients naïfs pour des

effets indésirables. Il n'y avait pas de données sur les patients avec un taux CD4 inférieur à 200.

Enfin, pour l'étude STAT, qui est une étude américaine de test d'une stratégie *start and treat*, ce sont des pratiques qui sont très différentes des nôtres. Il n'y avait pas de comparateur parce que seul le traitement par lamivudine et dolutegravir était testé dans cette stratégie. Le critère de jugement principal était la charge virale indétectable à 24 semaines, ce qui est court, mais comme critère de jugement secondaire, ils avaient inclus la charge virale indétectable à 48 semaines, le délai d'indétectabilité, les taux de CD4, l'apparition de résistance et la rétention dans le traitement, ce qui est un critère important quand on fait des stratégies de *start and treat*. Dans l'étude en intention de traiter, dans le sous-groupe des patients qui avaient entre 100 000 et 500 000 copies, à 48 semaines, 78 % des patients sur 32 étaient indétectables, ce qui est à peu près cohérent avec les autres études. Il n'y avait pas de données de tolérance dans le sous-groupe d'intérêts des patients naïfs avec 100 000 à 500 000 copies, mais au global, il y avait 8 % d'effets indésirables avec le DOVATO. Dans cette étude également, il n'y avait pas de données sur les patients avec un taux de CD4 inférieur à 200.

Au total, ce médicament n'apporte pas de progrès particulier par rapport aux alternatives qui sont disponibles sur la morbi-mortalité. Il apporte le même effet sur la morbi-mortalité. L'impact principal théorique est sur la simplification du traitement, puisque c'est un traitement qui est combiné en un seul comprimé, de petite taille. Il a également potentiellement moins d'effets indésirables, à la fois des effets non graves à l'initiation, comme on a pu le voir dans ces études, avec moins de céphalées et moins de nausées. En théorie, au long cours, il y aurait moins de risques d'insuffisance rénale ou de risques potentiellement cardio-vasculaires par rapport à d'autres alternatives. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été clairement quantifié par rapport à d'autres alternatives, il est probablement similaire par rapport à d'autres traitements.

La place du médicament dans la stratégie thérapeutique, ce sera en introduction chez des patients naïfs qui ont moins de 500 000 copies. La population qui pourrait en particulier bénéficier de ce traitement serait les patients qui sont à risque d'insuffisance rénale, puisque cela pourrait réduire le risque d'insuffisance rénale au long cours, et éventuellement les patients avec une difficulté prévisible d'observance, si la difficulté prévisible est liée au nombre de comprimés, plus qu'au fait de prendre quelque chose tous les jours.

En raison des résultats que je vous ai présentés, je remets en avant les mêmes restrictions que celles qui ont été retenues par les recommandations européennes et américaines, à savoir les patients qui sont non porteurs d'une hépatite B chronique, qui ne sont pas en échec de PrEP. Au vu des résultats faibles, voire moins bons chez les patients qui ont moins de 200 CD4, cela devrait être utilisé plutôt chez les patients qui ont plus de 200 CD4.

Merci de votre attention.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Je vous remercie de votre présentation. Y a-t-il des questions dans la salle ? Clara Locher.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Je ne vais pas innover, parce que c'est une question qui est très classique sur les études de non-infériorité. Je suis assez surprise qu'on ait une marge de non-infériorité à -10 %, c'est-à-dire qu'on accepte qu'il y ait jusqu'à moins 10 % de répondeur avec la bithérapie plutôt qu'avec la trithérapie, en sachant qu'à part des avantages théoriques, je n'ai pas l'impression qu'il y a un gros avantage entre les deux. Pouvez-vous commenter cette marge de non-infériorité qui, en plus, a été augmentée à 12 % après ?

M. CHAWKI. - Je ne suis pas spécialiste des études de non-infériorité, mais c'est vrai que c'est assez classique de mettre moins de 10 % pour la borne inférieure. Cela ne veut pas dire que c'est ce que l'on vise comme différence, mais cela veut dire que cela sera dans l'intervalle de confiance de 95 %, peut-être jusqu'à -10 %. On accepte comme différence possible jusqu'à -10 % pour considérer qu'un médicament est non inférieur. Je l'ai vu dans beaucoup d'études sur des critères comme ça. Dans le VIH, on le voit assez régulièrement.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - On a ensuite deux questions dans la salle et deux questions à l'extérieur de la salle. Dans la salle, Elisabeth Aslangul et Jean-Christophe Lega.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - Je voulais savoir si on avait une idée de la distribution des charges virales, parce que 100 000 copies, ce n'est pas comme 200 000 et encore moins comme 500 000. Y avait-il une forte proportion de patients qui avaient plus de 300 000 copies ou pas, que ce soit chez les naïfs ou pas d'ailleurs ? Merci.

Un chef de projet pour la HAS. - Nous n'avons pas le cut-off, en l'occurrence, dans les études. On a juste effectivement à se reporter, c'est plus -500 000.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - À mortuus, cela pourrait poser problème, mais peut-être que l'expert externe peut développer.

M. CHAWKI. - Premièrement, je n'ai pas ou non plus la distribution particulièrement. Après, ne serait-ce qu'à cause de l'erreur de mesure, ce qu'il faut voir, c'est qu'on réfléchit surtout en log pour les copies. Entre 100 000 et 500 000 copies, on est à peu près dans le même *range* de log. Finalement, qu'on soit à 4,5 log ou 4,3 log, ce n'est pas très différent. La distribution entre 100 000 et 500 000 copies ne changera pas grand-chose. Le plus important, c'est d'être au-dessus de 100 000 copies.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - J'avais un commentaire sur l'interprétation des valeurs P dans les analyses sous-groupes. C'est un test qui est vraiment réputé peu puissant. Autrement dit, avoir des *P-value* qui ne sont pas inférieures à 0,05 indique qu'on ne peut pas retenir une différence. Cela ne veut pas dire qu'elle n'existe pas. J'ai regardé les bornes. Pouvez-vous rappeler la borne dans la population, la recommandation de la HAS ? Pouvez-vous nous indiquer l'estimation, s'il vous plaît ? Vous pourriez la remonter ?

Un chef de projet pour la HAS. - Peut-être que l'on vous projette le schéma qui a été fait, qui est peut-être un peu plus clair. Vous voyez, c'était jusqu'à 500 000 copies. Avant, c'était capé, on vous a mis les analyses jusqu'à 100 000 copies, et là, ce que demande le laboratoire, c'est

de monter jusqu'à 500 000. Il ne fait pas mention de la restriction quant au nombre de CD4. Aujourd'hui, leur revendication inclut et lève la restriction quant au nombre de CD4 et va jusqu'à 500 000 copies en termes de charge virale.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Si on se place dans l'hypothèse des 500 000 copies, pouvez-vous remonter le résultat avec l'intervalle de confiance ? C'est pour qu'on l'ait tous en tête. On a vu énormément de chiffres. C'est -20, c'est ça ?

Un chef de projet pour la HAS.- Vous avez deux études GEMINI 1 et GEMINI 2.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Mais on n'a pas 500 000.

Un chef de projet pour la HAS.- Plus de 500 000 copies, c'est exclu. C'est supérieur à 100 000 copies, c'est entre 100 000 et 500 000.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Il faudrait reprendre supérieure à 100 000 et 10.2, par exemple, si on prend l'analyse *poolée*.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est 100 000 à 500 000.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Cela dépasserait la borne d'infériorité.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est ce que disait la cheffe de projet, dans GEMINI 2, cela ne touche pas, mais dans GEMINI 1, clairement, on est à -20.5. Là, en l'occurrence, dans les données *poolées*, effectivement, on est à -10,8.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a un test d'hétérogénéité ?

Un chef de projet pour la HAS.- Pour le *pool*, c'est le laboratoire qui base ses conclusions sur le test d'hétérogénéité, mais qui est non significatif.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas un I2 donné 1.09.03 audio PM sur cette méta-analyse ? C'est une analyse *poolée*, là.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais vérifier.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Parce que cela change de signe aussi, c'est moins. (Inaudible 1.09.12)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Si vous ne parlez pas dans le micro, les gens n'entendent pas l'extérieur, il faut que vous parliez dans le micro, s'il vous plaît.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans l'analyse des données *poolées*, c'est juste une addition, c'est un truc brut, ce n'est pas pondéré par rien, ce n'est pas une méta-analyse des deux essais.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais vérifier, non, c'était vraiment *poolé*.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - C'est un peu rapide comme analyse. Cela suppose que les données de GEMINI 1 et GEMINI 2 sont complètement les mêmes, on peut mélanger tous les patients, on peut oublier qu'ils venaient de deux études différentes, alors que leurs résultats sont, pour les plus de 100 000, dans des sens opposés, avec une borne inférieure qui dépasse largement les -10 % autorisés. On est d'accord ? J'ai bien compris ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Anne-Pierre Pickaert.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT. - J'avais une question, par rapport à la diminution des effets indésirables, notamment par rapport à l'insuffisance rénale, sachant que c'est sur une prise sur le long cours. Quand on a ce type de médicament pris sur le long cours, c'est là où on a un impact sur l'insuffisance rénale. Est-ce une insuffisance rénale qui serait plutôt aiguë et réversible ou plutôt chronique et irréversible ?

M. CHAWKI. - C'est théorique pour l'instant, puisqu'il n'y a pas de données qui ont montré que le fait d'avoir du dolutegravir plus lamivudine par rapport à du dolutegravir plus une trithérapie à base de tenofovir, permet de réduire le risque d'insuffisance rénale. Le risque d'insuffisance rénale avec le tenofovir est une tubulopathie qui arrive en général avec le temps, avec l'exposition cumulative et qui, si elle est prise à temps suffisamment tôt, peut être partiellement réversible, mais qui peut entraîner une véritable insuffisance rénale chronique s'il n'y a pas d'impact. Mais c'est rare, ça reste un événement rare.

Je ne sais pas si j'ai répondu à la question.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Qui merci. Benoît Pilmis.

M. Le Dr PILMIS, membre de la CT. - J'avais une question concernant les 15 % de patients non-répondeurs à S48. Sait-on quel type de patient c'était, notamment en termes d'émergence de résistance sous traitement. Est-ce des patients chez qui des souches avaient émergé résistantes ? Est-ce des patients qui étaient inobservants ? Sait-on un peu qui sont ces patients qui n'ont pas répondu, qui ne sont pas indétectables à S48 ?

M. CHAWKI. - Dans GEMINI 1 et 2 spécifiquement, je ne les ai pas sous les yeux, mais il y a les données un peu plus détaillées des patients non-répondeurs ou considérés comme non-répondeurs. Parce qu'il y avait aussi dans l'analyse en intention de traiter les patients sortis d'études ou perdus de vue qui étaient considérés comme non-répondeurs. Il y a des données d'émergence de résistance. De mémoire, il n'y avait que 6 patients avec une émergence de résistance et on n'a pas la distribution pour ces 6 patients dans quel sous-groupe ils étaient. Sur ces émergences de résistance, il n'y en avait aucune sur l'intégrase, quelques M184V qui sont des résistances de niveau intermédiaire, pour la lamivudine.

M. Le Dr PILMIS, membre de la CT. - Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci. Véronique Minard.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Merci. Je partage la question concernant les effets à long terme, puisqu'on était dans une étude de non-infériorité, ils paraissent importants pour ce traitement prolongé, mais vous y avez répondu.

Ma deuxième question était : vous confirmez qu'il n'y a eu aucune étude sur la tolérance ou la qualité de vie ou l'accessibilité en comparaison dans les deux bras ? Cela n'a pas du tout été évalué pour cette étude ?

M. CHAWKI.- Dans GEMINI 1, ils avaient mis en place un questionnaire de qualité de vie dont ils mettent les résultats dans l'étude. C'était un critère de jugement secondaire, mais je n'en ai pas parlé parce que c'est un score que je ne maîtrise pas du tout. Je ne sais pas ce que ça veut dire. J'ai l'impression que cela a été mis en place pour l'étude et je ne me sens pas à l'aise pour dire que cela montre une quelconque amélioration de la qualité de vie par rapport à d'autres traitements. Ce n'était pas l'objectif de l'étude et c'était un peu un *add-on*.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je comprends, mais vous êtes d'accord que l'un des avantages théoriques était un comprimé versus plusieurs de la bithérapie, c'est pour cela que je voulais savoir s'il avait été évalué auprès des patients, mais non.

M. CHAWKI.- En théorie, c'est cela. Après, si on prend par analogie avec d'autres études qui ont déjà été faites dans d'autres pathologies, le fait de prendre un comprimé ou deux comprimés, en termes d'observance, à la fin, à trois ans, on n'a pas de différence.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- OK merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, on arrête les questions, sinon on prendra trop de temps. Merci beaucoup. On va vous remercier Monsieur Chawki de votre expertise et de vos éclaircissements en question. On vous souhaite une bonne fin d'après-midi. Merci à vous.

(Sylvain Chawki quitte la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Thierno, peut-être un petit commentaire qui résumera un peu ce que nous avons dit en bureau, puisque nous avons déjà soulevé tous ces problèmes de la même façon pendant le bureau.

M. DIATTA, pour la HAS.- Effectivement, déjà pour répondre à la question de Véronique, les avantages ne sont pas un comprimé versus plusieurs comprimés, puisque la même combinaison existe déjà en trithérapie, en un seul comprimé, avec le dolutegravir. Ce n'est pas un avantage qui est mis en avant. L'avantage à retenir, c'est que c'est la première bithérapie dans le VIH. C'est le premier médicament ayant démontré dans le VIH qu'on peut faire une désescalade, passer d'une trithérapie à une bithérapie chez le sujet naïf. Il a démontré aussi qu'on pouvait passer d'une trithérapie à une bithérapie chez un sujet qui est virologiquement contrôlé.

Les avantages qui avaient été mis en avant par la commission précédente en 2020, c'était justement cette simplification qui permet d'épargner deux molécules pour des options ultérieures, mais aussi en termes de tolérance éventuelle, parce que vous savez que le tenofovir expose à une toxicité rénale à long terme qui est maintenant établie et reconnue

dans son RCP. Il existe une nouvelle forme de tenofovir alafenamide qui est disponible aussi en combinaison fixe en un comprimé, mais avec un autre inhibiteur d'intégrase qui est bien toléré, mais qui présente des risques aussi de tolérance à long terme.

L'autre molécule qui est épargnée, c'est l'abacavir, qui a aussi ce risque connu de toxicité cardio-vasculaire. Il est épargné avec cette bithérapie, si elle est bien ciblée, c'est-à-dire des patients qui ne sont pas à des stades très avancés. Dans l'avis précédent, la commission avait restreint son utilisation chez des patients avec des CD4 supérieurs à 200 et une charge virale inférieure à 100 000 copies, parce qu'il y avait tout de même des incertitudes dans les analyses en sous-groupe, notamment dans le sous-groupe avec les CD4 inférieurs à 200 où l'incertitude était plus importante. Mais c'était le cas aussi chez des patients avec 100 000 copies en raison du nombre de patients qui étaient inclus dans l'essai.

Aujourd'hui, les données de suivi à 144 semaines semblent tout de même plus rassurantes que les données qu'on avait avec un recul plus important. Même si la non-infériorité n'est pas établie avec un seuil de 10 % pour les patients supérieurs à 100 000 copies, on est tout de même à la limite. Vous voyez, c'est une différence qui est faible de l'ordre de 1,5 %. Dans le VIH, c'est vraiment négligeable. Une telle différence, ce n'est pas du tout majeur.

En revanche, chez les patients, il y a des taux de CD4 inférieurs à 200, là c'est la population problématique. Je pense que ces populations, il faut les exclure du périmètre de remboursement, conformément aux recommandations de la HAS. Mais pour les 100 000 à 500 000 copies, comme l'a souligné l'expert, aujourd'hui le recul reste rassurant.

Il y a un élément peut-être aussi à prendre en compte, on est face à une molécule, le dolutegravir qui a bouleversé complètement la prise en charge de l'infection par le VIH quand il a été introduit en 2014. C'est-à-dire qu'avant le dolutegravir, les stratégies thérapeutiques reposaient sur les médicaments à base d'inhibiteur de protéase, qui sont des médicaments qui sont très mal tolérés, ou des médicaments à base d'inhibiteur non-nucléoside de la transcriptase inverse, qui sont aussi très mal tolérés sur le plan neurologique avec des troubles psychiatriques.

Depuis l'introduction de cette molécule, la Commission de la transparence l'avait positionnée comme option de référence dans la stratégie thérapeutique, bien avant les recommandations. Aujourd'hui, il existe un consensus international pour en faire l'option de référence dans le VIH à tous les stades de traitement, c'est-à-dire que de la naissance à l'adulte, des patients naïfs aux patients pré-traités. Cette bithérapie a été bien accueillie parce qu'elle autorise des stratégies de désescalade dans une population bien ciblée, c'est-à-dire des patients qui ne sont pas à des stades très avancés, conformément aux recommandations.

De ce point de vue, j'ai beaucoup évolué par rapport au positionnement précédent. Le recul nous permet d'aligner sur la population qui est actuellement recommandée par la HAS, c'est-à-dire les patients ayant des taux de CD4 supérieurs à 200, comme vous l'aviez positionné initialement, mais aussi lever la restriction pour les 100 000 à 500 000, vraiment les différences semblent négligeables.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Après avoir discuté de tout cela, Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On est d'accord, on a deux essais, on a deux mesures d'effet et habituellement, il y a des règles de décision par rapport à ça. Le fait de mélanger les essais, c'est effectivement discutable. Ce qu'on aime habituellement, c'est d'avoir deux essais concordants. Est-on d'accord pour dire qu'on a deux essais qui ont des résultats qui sont discordants, une avec une borne à -20, ce qui est très peu satisfaisant, et l'autre effectivement avec une borne à -5, je crois peut-être qu'il est beaucoup plus rassurant. Habituellement quand c'est comme ça, un essai discordant, en pharmacométrie, c'est la preuve au-delà de tout doute raisonnable, on a un doute qui reste raisonnable. Je me questionne, je ne sais pas quel est votre avis autour de ça ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Je rectifie si on prend l'analyse globale des deux essais, les deux sont concordants, c'est-à-dire que le résultat a démontré la non-infériorité des deux essais et dans l'analyse globale des deux études. Ce qui est discordant, ce sont les analyses en sous-groupes quand on considère les deux sous-groupes d'intérêts, c'est-à-dire les patients avec des charges virales supérieures à 100 000 ou des taux de CD4 inférieurs à 200. Ce qu'il faut noter, c'est qu'on ne peut pas conclure parce qu'il y avait tout de même très peu de patients ayant des taux de CD4 bas dans les études, ou des charges virales supérieures à 100 000. C'est ce qui explique peut-être aussi la discordance entre les deux essais, mais effectivement, on ne peut pas conclure, c'était la réserve qu'on avait précédemment, puisque dans ces sous-populations d'intérêts, les résultats ne confortaient pas la non-infériorité qui est démontrée globalement, c'est lié aussi au faible nombre de patients inclus dans l'essai avec des charges virales supérieures à 100 000 copies.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On pourrait dire aussi qu'il y a un effet de dilution dans un sous-groupe qui serait plus néfaste à la stratégie thérapeutique versus le sous-groupe à moins de 100 000. On n'a pas de données supplémentaires que ce qui est présenté là ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Mais en même temps, Étienne l'a souligné d'ailleurs en réunion de bureau, la population qui est vraiment problématique, ce sont les taux de CD4 inférieurs à 200, c'est ce qu'on appelle des patients immunodéprimés. Ceux-là aussi ont souvent des charges virales supérieures, ce qui est regrettable dans cette étude. Ils auraient dû analyser les effets chez les patients ayant des taux de CD4 bas et des charges virales supérieures parce que les deux sont liés, des charges virales élevées taux de CD4 bas. Mais ce qui est consistant dans cette analyse, c'est que même dans l'analyse *poolée*, l'incertitude qui demeure sur les taux de CD4 inférieurs à 200, alors qu'ils s'effacent pratiquement pour les charges virales supérieures à 100 000, même si on est à la limite de la non-infériorité. Mais le seuil de non-infériorité que vous avez, c'est un seuil qui est classique et validé par les recommandations, tous les traitements du VIH ont été évalués avec des seuils de non-infériorité à 10 %, et parfois même 15 %, mais le seuil 10 %, c'est un seuil classique.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'on va arrêter là la discussion. Nous avons, comme vous pouvez vous en douter dans le bureau, accepté l'idée que l'on s'alignait sur les recommandations, et par conséquent que l'on votait en faveur de ce que vous a précisé, Thierno. On élargit pour 100 000 à 500 000 copies, par contre, on maintient la restriction pour les moins de 200. Vous êtes d'accord ou pas d'accord, donc favorable ou défavorable.

Une intervenante, membre de la CT.- On ne précise pas pour la co-infection VHB ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Si, bien sûr, cette restriction est maintenue.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La seule chose que l'on va voter, c'est simplement si on élargit de 100 000 à 500 000, tout le reste de la restriction est maintenue.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est dans la stratégie. La protection du VHB, c'est déjà quelque chose de connu, y compris avec la trithérapie à base de dolutegravir.

Une intervenante, membre de la CT.- Dans ce qui demande, ça disparaît.

M. DIATTA, pour la HAS.- Non, c'est dans la stratégie, mais on ne rentre pas dans la stratégie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est maintenu, il n'y a pas de doute là-dessus.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants, j'ai 19 voix pour favorable et 3 voix pour défavorable.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est favorable et on l'adopte sur table. Très bien.

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