



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. VEKLURY 100 mg* — Examen — Inscription (CT)

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous demandons à [REDACTED] de présenter le dossier, puis Benoît expliquera l'évaluation des médicaments anti-infectieux et l'état actuel des connaissances sur le COVID, son rapport sur le dossier Remdésivir et nous demanderons à Éric Caumes de compléter et à Michel Rosenheim de donner son avis de méthodologiste.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous interromps pour rappeler les rappels d'usage pour cette séance et cette évaluation.

Aucun membre présent n'a déclaré de liens d'intérêt avec le dossier présenté. Vous ne pouvez prendre part ni aux débats ni au vote si vous avez un intérêt direct ou indirect avec le dossier examiné ce jour. Avez-vous des liens depuis votre dernier DPI, susceptibles de vous placer en situation de conflit ?

Est-ce que quelqu'un a de nouveaux liens à déclarer qu'il n'aurait pas eu de temps de mettre sur la DPI ?

(Réponse négative)

M. le D^r ROSENHEIM.- Vous m'entendez ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Parfaitement.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est mon iPad, le micro refusait de s'allumer.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour les experts externes. Ils ont tous signé une DPI validée par la HAS. Aucun n'est en conflit d'intérêts.

M^{me} DEGOS, Présidente.- [REDACTED], vous présentez.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous sommes trois chefs de projet, [REDACTED], [REDACTED] et moi-même. [REDACTED] va présenter les slides.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Éric Caumes est-il connecté ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je suis avec le professeur Caumes. Je vais le mettre depuis mon portable pour qu'il suive les discussions et puisse intervenir.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il a reçu les diapositives et le rapport de Benoit Schlemmer.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, nous ne les envoyons pas aux autres experts. Nous vous envoyons les slides. C'est un rappel du contexte de l'évaluation.

██████████, pour la HAS.- Bonjour.

Vous examinez ce jour une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de VEKLURY, à base de Remdésivir 100 mg, en poudre ou solution à diluer pour perfusion dans l'indication suivante : « le traitement du COVID-19 chez les adultes et les adolescents, âgés de 12 ans et plus, et pesant au moins 40 kg, ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie ».

Le schéma posologique est le suivant : une dose initiale de 200 mg à J1 par perfusion, puis 100 mg/jour à J2 par perfusion pendant au moins cinq jours et sans dépasser 10 jours. La spécialité VEKLURY a obtenu une ATU de cohorte le 2 juillet et une AMM conditionnelle le 3 juillet 2020. Le laboratoire revendique un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu modérée, ASMR, de niveau III, et un intérêt de santé publique.

Le dossier repose sur quatre études cliniques de phase III :

- une étude chinoise randomisée, en double aveugle, publiée le 20 avril 2020 et évaluant le Remdésivir 10 jours versus placebo avec un suivi de 28 jours chez des patients atteints d'une forme sévère du COVID-19. La majorité des patients nécessitaient une oxygénothérapie à bas débit et 20% une oxygénothérapie à haut débit. Le critère de jugement principal est le délai d'amélioration clinique à J28 défini par une réduction de 2 points sur une échelle ordinale à 6 points. Les patients pouvaient recevoir du lopinavir/ritonavir, de l'interféron et des corticostéroïdes. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice du Remdésivir par rapport au placebo en termes de délai d'amélioration clinique. Cette étude fut arrêtée prématurément en raison du contrôle de l'épidémie à Wuhan entraînant une réduction de la puissance statistique de 80 à 58%.

- une étude randomisée en double aveugle, réalisée par un organisme américain, le NIAID, et publiée le 22 mai 2020. Cette étude évalue le Remdésivir 10 jours versus le placebo avec un suivi de 28 jours chez des patients atteints du COVID-19. Cette population est hétérogène sur le plan clinique et sur le besoin en oxygène. Le critère principal est le délai de rétablissement clinique à 28 jours. Le rétablissement est défini comme la proportion de patients atteignant le score 1, 2 ou 3 sur une échelle ordinale à 8 points. Les résultats mettent en évidence un bénéfice du Remdésivir par rapport au placebo en termes de délai de rétablissement : 11 jours versus 15 jours avec un HR de 1,32. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le taux de mortalité à 14 jours. Cette étude repose sur des résultats intermédiaires, avec un tiers des patients n'ayant pas terminé le suivi de 28 jours. L'octroi de l'AMM conditionnelle repose essentiellement sur cette étude.

SIMPLE est étude randomisée, en ouvert, publiée le 27 mai 2020 et sponsorisée par le laboratoire GILEAD. Cette étude a inclus des patients à partir de 12 ans et atteints d'une forme sévère du COVID-19. Deux schémas posologiques ont été évalués : Remdésivir 5 jours versus Remdésivir 10 jours. Le critère de jugement principal est l'évaluation du stade clinique à J14, selon une échelle ordinale à 7 points. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère principal. L'absence de bras placebo rend difficile l'interprétation de l'efficacité et le choix dans la durée optimale de traitement.

- une autre étude SIMPLE évalue le Remdésivir 10 jours versus Remdésivir 5 jours plus soins standards versus soins standards seuls chez des patients atteints d'une forme modérée du COVID-19. Cette étude a fait l'objet d'un communiqué de presse et les résultats sont donnés à titre indicatif. Cette étude ne peut être prise en compte, car elle n'a pas été publiée et la population incluse ne correspond pas au périmètre de l'AMM.

Ci-après, la présentation des différentes échelles cliniques utilisées dans les études. On remarque qu'il existe des similitudes entre ces trois échelles mises en évidence avec ce code couleur.

Je passe sur les diapositives suivantes qui présentent les principaux résultats de l'étude américaine. Les experts reviendront sur l'analyse critique de ces données.

Le profil de tolérance du Remdésivir 5 jours ou 10 jours a été favorable. L'incidence des événements indésirables, notamment rénaux et hépatiques est comparable avec le groupe placebo ou le groupe standard of care.

Les essais cliniques n'ont pas évalué les patients avec une atteinte rénale avec débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min, ni avec une atteinte hépatique, des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale. Une surveillance clinique étroite doit être réalisée, compte tenu des réactions possibles lors de l'injection telles que l'hypotension artérielle, ainsi qu'un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique.

Le plan de gestion des risques inclut les risques suivants :

- le risque important identifié : l'hypersensibilité incluant la réaction au site d'injection,
- les risques importants potentiels : l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité,
- les informations manquantes chez les insuffisants hépatiques, rénaux et les femmes enceintes ou allaitantes.

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, des mesures post-autorisation imposent au laboratoire de soumettre en août 2020 :

- les données de l'étude américaine concernant le taux de mortalité à J28, ainsi qu'une discussion du déséquilibre potentiel dans l'utilisation des corticostéroïdes et de la modification des effets dans l'étude.

Le laboratoire devra soumettre en décembre 2020 :

- les CSR finaux des études cliniques, ainsi qu'une analyse sur les données de tolérance issues de ces études.

Sur la base de ces données, le Haut Conseil de la Santé Publique a actualisé ces recommandations thérapeutiques le 28 juin et a conclu qu'à ce jour, aucun traitement n'a apporté la preuve d'un bénéfice dans la prise en charge du COVID-19. Le HCSP a émis des recommandations selon les

stades cliniques : patients en ambulatoire, patients hospitalisés, et patients en réanimation. Le traitement standard est le traitement de référence pour chacun des stades. L'inclusion dans les essais thérapeutiques est proposée en priorité parmi les patients hospitalisés ou en réanimation. En cas de non-inclusion dans les essais cliniques, le standard of care est le traitement à privilégier. Le HCSP recommande la prescription de tout autre médicament uniquement après l'évaluation du rapport bénéfice/risque et la décision collégiale dans le cadre d'un usage compassionnel.

Pour rappel, en date du 2 juillet, l'ANSM a octroyé une ATU de cohorte dans un périmètre similaire de l'AMM avec l'ajustement suivant : « Au vu des limites de la démonstration clinique en termes d'efficacité et de sécurité, toute initiation de traitement doit faire l'objet au préalable d'un avis collégial. » Nous reviendrons sur les précisions de l'ATU de cohorte après l'analyse des données par les experts.

Pour l'expertise de ce dossier, nous avons fait appel à cinq experts externes :

- le Pr Bernard REGNIER,
- le Pr Benoit SCHLEMMER,
- le Pr Éric CAUMES,
- le Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL,
- le Dr Michel ROSENHEIM.

Aucune contribution des associations de patients n'a été fournie. À présent, je cède la parole aux experts pour la présentation de leur rapport.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Merci. Nous allons commencer par Benoit Schlemmer. Tu as un quart d'heure pour présenter ton rapport et l'analyse critique des données à ta disposition.

M. le Pr SCHLEMMER. - Merci. Bonjour à tous. Je ne reviens pas sur les éléments qui ont été apportés. Je vous rappelle que le Remdésivir est un antiviral, inhibiteur de la RNA polymérase virale, RNA-dépendante, qui avait été développé initialement vis-à-vis de la fièvre d'Ebola. Il a été abandonné dans cette indication et ne dispose donc d'aucune AMM antérieure.

Il est actif in vitro sur le SARS-CoV-2. Les données animales sont fragmentaires. Aucun autre médicament ne dispose à ce jour d'autorisation dans l'indication COVID-19.

Il n'y a à ce jour pour l'évaluation d'une thérapeutique pas de comparateur avéré autre que le SoC, standard of care, qui vient d'être rappelé. Le besoin médical est évident en l'absence d'autre thérapeutique validée. Nous rappelons qu'une demande d'ATU de cohorte était en cours d'évaluation et vient d'être octroyée par l'ANSM.

D'autres rapporteurs interviendront probablement sur leur interprétation des données présentées, en particulier sur les aspects méthodologiques de certaines des études, particulièrement l'étude pivot américaine.

Je voulais en préambule revenir sur deux points qui concernent l'évaluation des médicaments anti-infectieux en général et la singularité de l'infection à SARS-Coronavirus-2.

L'évaluation des médicaments anti-infectieux est originale au sein de l'ensemble des classes thérapeutiques et particulièrement complexe. En effet, ces médicaments, c'est important à retenir, n'ont pas d'effet pharmacologique directement mesurable chez l'homme. Évaluer leur efficacité repose sur des critères de jugement cliniques et/ou microbiologiques. Lorsque ces derniers, in vitro et in vivo, sont facilement accessibles et pertinents, ce qui est loin d'être toujours le cas, particulièrement, ce qui n'est pas le cas ici.

En leur absence, la synthèse de la totalité des informations disponibles, microbiologiques, pharmacologiques, pharmacodynamiques et cliniques doivent être analysées et synthétisées pour fonder un avis que l'on espère pertinent.

Les études virales quantitatives sur le SARS-CoV-2 ne sont pas standardisées, et leur sensibilité est incertaine dans l'évaluation et le suivi des patients. Leur développement pourrait être un appui à l'évaluation de tout traitement antiviral ciblant ce virus. Nous voyons que, pour le moment, nous n'en sommes pas encore là. Les données à cet égard sont extrêmement ténues dans le dossier.

La pertinence des données cliniques en infectiologie est entre autres très largement dépendante de la sélection des patients inclus dans les études cliniques et d'une analyse critique des résultats observés en fonction de la typologie des patients et de l'intégration dans cette analyse de l'ensemble des facteurs confondants potentiels au sein de la population étudiée. J'insiste beaucoup sur cet élément.

Ceci est particulièrement le cas pour déterminer la pertinence d'une population cible, et donc l'intérêt de santé publique d'un médicament en cours d'évaluation.

Sur la COVID-19, puisque c'est la maladie, c'est donc une maladie nouvelle et largement inconnue. Il n'y a pas d'antécédent. L'extrapolation de ce qui est connu d'autres infections virales aiguës, notamment la grippe, est difficile voire impossible.

Sa pathogénie est de toute évidence extrêmement complexe : à la fois maladie infectieuse invasive et contagieuse, maladie inflammatoire, maladie thrombogène... Le profil des patients est divers, et leur devenir imprévisible.

Il existe des formes asymptomatiques et une large proportion de formes modérées, évoluant spontanément vers la guérison dans la majorité des cas. À l'opposé, il existe des formes sévères, avec pneumonie et/ou défaillance respiratoire, de pathogénie et d'évolution variable, ainsi que

des formes évoluant vers une maladie générale immuno-inflammatoire, avec parfois défaillance polyviscérale.

Les facteurs pronostiques de la maladie sont multiples : certains sont liés au patient lui-même, l'obésité, le diabète, les HTA, des pathologies cardio-vasculaires, etc. D'autres sont liées à l'infection elle-même et à ses conséquences. Elle est cependant une maladie assortie d'un taux de guérison spontanée élevé.

La diversité des patients rend compte de la multiplicité des facteurs confondants potentiels dans l'interprétation de l'évolution des patients et le poids d'une intervention thérapeutique.

Il est attendu d'un traitement antiviral qu'il réduise la charge virale, contienne la diffusion épidémique de la maladie, évite les atteintes viscérales liées à la diffusion du virus dans l'organisme. En revanche, il est douteux qu'il puisse intervenir sur des manifestations secondaires de nature inflammatoire. Je rappelle le terme « d'orage cytokinique » souvent employé. Nous pouvons particulièrement le redouter en cas d'administration retardée du médicament par rapport au début de la maladie.

L'évolution des connaissances en huit mois sur la Covid-19 est telle, en volume et en vitesse, qu'elle rend toute appréciation et toute décision en décembre soumise au risque de devenir très rapidement caduque.

Il en est ainsi des espoirs de traitement fondés sur l'utilisation curative de l'hydroxy-chloroquine, aujourd'hui déçus, et très récemment de la combinaison lopinavir-ritonavir retirée des essais Solidarity, Discovery et Recovery pour absence d'efficacité et effets indésirables graves, rénaux, ou au contraire, de l'irruption des corticoïdes, particulièrement de l'intérêt possible de la dexaméthasone, dans Recovery, dans la prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2.

L'évolutivité des connaissances est même la raison de l'élaboration d'essais thérapeutiques dits « adaptatifs », c'est le cas de l'essai pivot ACTT, qui complique substantiellement le suivi et l'interprétation des données aujourd'hui disponibles sur le Remdésivir.

Dans les données du dossier soumis à l'avis de l'Europe, il faut rappeler que le positionnement de la firme et du Remdésivir est celui d'un médicament « innovant » dans un contexte de maladie récente, potentiellement sévère, sans thérapeutique spécifique validée, et d'une entité pharmaceutique qui n'avait pas été développée pour cette cible. De ce fait, est issue la revendication par la firme d'un intérêt de santé publique majeur.

L'essentiel du dossier est constitué des études cliniques avec Remdésivir, les critères de jugement sont appuyés sur des échelles d'évaluation clinique de l'état des patients, tous hospitalisés en six, sept ou huit stades. Une étude pivot ACTT, générée sous l'égide du NIAID aux USA, dont les résultats préliminaires ont été publiés. C'est une étude prospective comparative, randomisée, Remdésivir 10 jours versus placebo, conduite en double aveugle, sur plus de 1000 patients, avec une randomisation stratifiée par site et par sévérité à l'inclusion. Le critère de jugement principal porte sur le délai pour l'obtention d'une amélioration dite significative évaluée par une échelle

de gravité en huit stades, l'amélioration étant définie par la réintégration du patient dans l'un des trois groupes de gravité moindre sur cette échelle.

L'appréciation de ce critère de jugement est assez subjective. Le « test of cure » devait être situé à J-15 et J-28 et de la même façon, la mortalité évaluée à J-15 et J-28. Les résultats préliminaires de l'étude ont été publiés, sur la base des données de suivi à J-14, si bien que les évolutions à J-28 ne sont à ce jour pas encore documentées. C'est sur la base de ces résultats préliminaires que la FDA, puis l'EMA ont fondé leur décision de mise à disposition.

Dans ce contexte, 391 patients suivis jusqu'à J-29 au 28 avril dernier, y compris guérisons et décès, sont analysés dans le groupe Remdésivir, contre 340 dans le groupe placebo.

Il est observé une réduction significative du délai d'amélioration clinique de quatre jours, 11 jours versus 15 jours en faveur du Remdésivir. Il n'y a en revanche pas d'impact sur la mortalité à J 14. À vrai dire, si cet effet est observé sur la population totale, il est dû à l'impact du traitement par Remdésivir sur une population de malades « suffisamment graves, mais pas trop ». Les résultats dans les groupes de patients sous oxygène, mais sans haut débit et sans ventilation invasive ou non invasive, sont seuls significatifs, peut-être du seul fait de l'effectif important de ce groupe inclus dans l'essai. À noter que seul 1/3 des patients ont reçu les 10 jours de traitement prévus par le protocole. Il n'y a pas d'influence du délai de mise en route du traitement par rapport au début de la maladie, avant ou après 10 jours d'évolution. L'impact d'autres thérapeutiques, en particulier corticoïdes, n'a pas été évalué.

Les autres études sont « supportives ». Il y a les deux études SIMPLE, ouvertes, randomisées, chez des patients de gravité modérée. L'étude n'a pas été publiée et n'a fait l'objet que d'un communiqué de presse. Le traitement de 5 jours serait significativement supérieur au traitement standard symptomatique et au traitement de 10 jours en termes d'amélioration du statut clinique à J-11, évalué sur une échelle en 4 strates.

L'étude SIMPLE portant sur les patients sévères par Goldman dans le NEJM en deux bras, Remdésivir 5 jours versus 10 jours, sans groupe contrôle. Les résultats actuels portent sur 397 patients inclus, dans 55 centres, atteints d'infiltrats pulmonaires radiologiques avec un taux de saturation en oxygène inférieur ou égal à 94% en air ambiant ou requérant l'administration d'oxygène. Seuls 44% des patients du groupe Remdésivir 10 jours terminent le traitement. Il n'est pas mis en évidence de supériorité d'un traitement de 10 jours. DCe sont des résultats préliminaires qui fondent l'essentiel du dossier soumis à la CT.

L'étude chinoise, de Wang, publiée dans le Lancet, en double aveugle, randomisée 10 jours de Remdésivir versus placebo, chez des patients atteints de forme sévère, conduite dans 10 centres chinois a été interrompue du fait de la réduction de l'épidémie à Wuhan. Le suivi des patients était assuré à J7, J14 et J28, également sur une échelle de statuts cliniques en six strates. Il n'y a pas de différence observée entre les deux groupes dans le délai de rétablissement clinique observé. C'est la seule étude dans laquelle la charge virale est évaluée dans les deux groupes, sans que la réduction de la charge virale observée soit différente dans les deux groupes de J1 à J28.

Je vais être rapide sur les données de tolérance.

Elles sont limitées, mais leur analyse dans le dossier sur près de 1500 patients ne signale aucun effet secondaire préoccupant par sa fréquence ou sa gravité dans les essais randomisés. L'influence de comorbidités, de la sévérité de la maladie ou d'associations thérapeutiques sur la tolérance au traitement n'est cependant pas documentée. La firme devra fournir des données complémentaires relatives à l'étude ACTT.

Sans négliger les limites du dossier, la décision proposée par le CHMP à l'avis de la Commission est une AMM conditionnelle, fondée sur les éléments suivants : urgence de santé publique, maladie grave, sans traitement de référence, balance bénéfice-risque favorable, indication dans le COVID-19 chez les patients hospitalisés, adultes et adolescents, avec atteinte respiratoire et nécessité d'une supplémentation en oxygène.

Et tout cela sous réserve de documentation à venir entre août et décembre 2020, sur les données pharmaceutiques et les données d'efficacité et de tolérance.

L'avis du rapporteur, moi-même et après échanges répétés avec le professeur Bernard Régnier, c'est de rappeler la « doctrine » de la CT, relative à ses principes d'évaluation, telle qu'on la trouve dans le document HAS du 19 septembre 2018.

« La CT est confrontée à une augmentation des demandes d'évaluation de nouveaux médicaments en situation d'incertitude importante, gains cliniques incertains, mal démontrés, compte tenu de la précocité des données ou de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives. »

Le dossier Remdésivir entre de toute évidence dans ce lot.

Ce que l'on peut accepter, la COVID-19 est une maladie parfois grave. Il n'existe à ce jour aucun traitement, curatif ou préventif, ayant fait la démonstration de son intérêt dans la prise en charge de la maladie. Le besoin médical existe, il n'est à ce jour pas couvert. L'impact de la maladie sur la santé publique devrait se mesurer en arrêts de travail, en journées d'hospitalisation, en besoin de lits de réanimation ou de soins intensifs. Si la morbidité est élevée, la mortalité est globalement faible.

Ce qu'il faut avoir en tête, sans être exhaustif, d'autres rapporteurs complèteront cet écart peut-être notre analyse, la maladie est nouvelle et encore mal connue, sa pathogénie est complexe, les populations atteintes sont d'une grande diversité, le devenir des patients n'est pas toujours prévisible, il existe des aggravations secondaires qui ne sont pas toujours associées à la persistance du virus. Les médicaments soumis à ce jour à investigation sont des médicaments repositionnés, qui n'avaient pas été développés pour cette indication. Il existe déjà une masse considérable de données, de croissance rapide, qui nécessiteront des analyses multiples et prolongées, en particulier sur les déterminants de l'évolution des patients.

Ce qu'il faut retenir du dossier et des études sur lesquelles s'appuie l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle et la revendication du fabricant : les études virologiques manquent, l'évaluation du Remdésivir sur l'évolution de la charge virale est inexistante ou presque. Il n'existe cependant, à ce jour, pas de standardisation des techniques utilisables et pas de guideline à cet égard.

Les études cliniques sont peu nombreuses et de méthodologie contestable : un seul essai, à l'exception de l'essai américain ACTT, prospectif, randomisé, en double aveugle versus placebo.

La typologie des patients est peu documentée, les critères de jugement sont cliniques, fondés sur des appréciations assez subjectives de l'état des patients, en dépit de ces échelles de cotations qui ont été rapportées. Le plan d'analyse est complexe et évolutif, adaptatif, et le plan d'analyse de l'étude pivot, il faudra certainement faire évaluer les limites. L'impact clinique est modeste, observé surtout chez des patients « intermédiaires » hospitalisés, avec atteinte respiratoire, supplémentés ou non en oxygène, mais non ventilés. Il n'y a pas de résultat à ce jour en termes de mortalité, la mortalité à J 14 étant l'objet d'une meilleure tendance à de meilleurs résultats dans le groupe Remdésivir, mais de façon non significative et la mortalité à 28 jours n'est pas évaluée. Il n'y a pas de résultat chez les patients les plus graves, ni chez ceux de gravité modérée, ce sont des groupes de patients dans lesquels il ne semble pas y avoir de différence significative entre le Remdésivir et le groupe placebo. Les facteurs confondants éventuels sont mal ou non analysés. Les données relatives à la date d'initiation du traitement et à la durée de traitement nécessaire sont confuses. Il y a décalage entre ce qui est revendiqué par le fabricant et ce qui est patent dans le dossier...

Ce que l'on peut proposer, à ce stade du dossier et des connaissances, il existe une possible efficacité, le bénéfice est cependant modeste. La population cible est mal définie, puisque les patients les plus graves n'apparaissent pas bénéficier du produit. Des patients de gravité modérée, âgés de moins de 60 ans, sans facteur de risque surajouté, obésité, hypertension artérielle, pathologie cardio-vasculaire, diabète auraient-ils un bénéfice réel à l'administration du traitement ?

Les « bons répondeurs » seraient les pneumonies hospitalisées avec une saturation en oxygène inférieure à 94%, mais ni les moins graves ni les plus sévères, à condition que la mortalité observée dans le groupe de pneumonies hospitalisées avec une leucémie soit réduite ou que soit contrôlée l'évolution vers des formes plus graves, les données sont en attente.

Difficile, à ce jour, de savoir si une prescription précoce préviendrait les formes sévères, le recours à la ventilation artificielle, ou l'oxygénation extracorporelle, et donc réduirait le recours à la réanimation ou la mortalité.

Des données complémentaires sont donc indispensables à brève échéance, sur les essais versés au dossier, en particulier sur l'étude ACTT) en vue de la confirmation de l'intérêt éventuel du Remdésivir.

Sur l'impact et le positionnement d'autres thérapeutiques, en particulier la dexaméthasone dans la COVID-19 et la place réelle à l'avenir du Remdésivir.

En attendant, il est suggéré à la CT de considérer le SMR comme modeste, voire « insuffisant », en se référant à la terminologie utilisée par la Commission, malgré l'absence de thérapeutique de référence et donc de comparateur, et en dépit de la gravité de la maladie, en raison d'une démonstration d'efficacité à ce jour limitée et d'une insuffisante définition de la population devant réellement bénéficier d'un traitement par Remdésivir.

L'intérêt individuel du Remdésivir pour le patient, comme l'intérêt de santé publique, demande à être mieux étayé. Des données complémentaires sont indispensables à brève échéance à la réévaluation du SMR, afin de ne pas tomber dans le risque de « perte de chances » pour certains patients, d'identification actuellement incertaine.

Il est suggéré à la Commission de Transparence de considérer cependant l'ASMR comme reflet d'un progrès thérapeutique mineur, ASMR IV, en l'absence de traitement de référence, au regard de la gravité potentielle de la maladie, en faisant le pari de la confirmation des données préliminaires suggérant un intérêt du Remdésivir.

Merci de votre attention.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci, Benoît. Éric Caumes est-il connecté d'une manière ou d'une autre, et pouvons-nous écouter ses commentaires et son appréciation du dossier ?

M. le P^r CAUMES.- Je suis en ligne. Vous me entendez ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui.

M. le P^r CAUMES.- Je vais être rapide. Je tiens à souligner un paradoxe qui tient à la physiopathologie de la maladie. Il y a deux phases dans cette maladie. Une phase virologique et une phase immunitaire appelée orage cytokinique. Le paradoxe de ce médicament est d'être présenté comme un antiviral, a priori efficace sur la première phase de la maladie, alors qu'il a été testé chez des malades qui sont manifestement tous dans la deuxième phase de la maladie, au stade d'orage cytokinique et de pneumonie, à un moment où le virus est moins le problème que la réaction inflammatoire qu'il a provoquée, d'où l'efficacité de la dexaméthasone dans cette phase. C'est un paradoxe que je n'arrive pas à bien comprendre.

Par ailleurs, je reconnais la difficulté de tester un médicament dans la première phase, pour une maladie qui a probablement un taux de létalité inférieur à 1 %. En plus, pour un médicament donné par voie intraveineuse. On sait pour le background physiopathologique.

Sur l'efficacité virologique, je trouve qu'il n'y a presque rien. Il y a une étude chez les macaques, au nombre de 6, si mes souvenirs sont bons. Elle montre que l'efficacité est dose dépendante. Nous voyons bien la correspondance entre le taux sérique et la posologie. Il faudrait des études pharmacodynamiques correctes.

Il y a une étude de virologie chez l'homme, en Chine. Un sous-groupe de patients a été bien exploré sur le plan virologique, dans le groupe placebo et le groupe malades traités. Aucune différence entre les deux groupes, des deux courbes de décroissance de la charge virale sont absolument superposables. A priori, l'efficacité antivirale paraît dose dépendante chez le macaque et inexistante chez l'homme, si l'on s'en réfère à ce sous-groupe de l'étude chinoise. Il y a quelque chose que j'ai du mal à comprendre.

Quoi qu'il en soit, il y a des essais cliniques, dont nous avons parlé. Je ne reviens pas dessus. Je rappelle qu'il n'y a pour ainsi dire pas d'effet sur la mortalité, en tout cas significatif. Et tout est basé sur un bénéfice de quatre jours d'un rétablissement clinique en faveur du produit avec, comme très bien souligné par Benoît, des difficultés d'interprétation et de non prise en compte de facteurs confondants.

Non seulement, je ne suis pas convaincu de l'efficacité virologique, mais pas non plus de l'efficacité clinique. Pour moi, le bénéfice clinique est discutable, sans compter que je ne comprends pas comment un médicament antiviral supposé pourrai avoir un bénéfice clinique à un stade d'orage immunitaire.

Je présume donc, mais ce sont les limites de mon expérience méthodologique qui sont atteintes, mais je suppose qu'il doit y avoir un lézard quelque part que je ne peux pas dépister.

Pour moi, le Service Médical Rendu est vraiment discutable. Je suis désolé d'être aussi sévère. On peut considérer éventuellement qu'il est faible, mais ma conclusion, ce serait qu'il faut attendre les résultats de l'étude RECOVERY. Je sais que plusieurs centaines de malades sont inclus dans le groupe Remdésivir, pour en savoir plus sur l'efficacité du médicament.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci beaucoup. Nous lisons la conclusion de Martin ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui bien sûr.

██████████, pour la HAS - Oui, je vais lire la conclusion du rapport de Martin-Blondel que vous avez reçu.

Après avoir analysé les quatre études, Guillaume Martin-Blondel conclut que les données de la littérature sont à l'heure actuelle insuffisantes pour permettre une évaluation définitive. L'efficacité du Remdésivir dans la prise en charge du Covid-19 n'est clairement établie que dans un essai clinique, et ce, sous réserve de la publication des résultats de l'analyse définitive. Ce bénéfice se résume lors d'un traitement par des jours de Remdésivir à une réduction significative de la récupération clinique et de la mortalité uniquement pour la population des patients hospitalisés pour une pneumopathie à SARS-CoV-2, nécessitant une oxygénothérapie conventionnelle sans surcroît d'effets indésirables par rapport au placebo. Dans le contexte où il n'existe à l'heure actuelle aucune autre alternative antivirale, le progrès thérapeutique apporté par le Remdésivir semble important, et restreint à une typologie précise de patients. Les données sont insuffisantes à l'heure actuelle pour apprécier une réduction de Remdésivir à cinq jours. C'était la conclusion de Guillaume Martin-Blondel.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci beaucoup. Michel Rosenheim, on va prendre l'aspect méthodologique. On va voir si tu as trouvé le lézard dont a parlé Éric Caumes.

M. le D^r ROSENHEIM.- Bonjour à tous et toutes. Avant d'arriver à la méthodologie, je voudrais dire qu'il y a deux produits qui ont établi leur efficacité antivirale vis-à-vis du SARS-CoV-2. D'une part, l'Interféron, certes en association avec lopinavir/ritonavir et hydroxyde chloroquine, mais nous pouvons imaginer que dans la triple association, celui qui porte l'effet antiviral, c'est l'interféron, ce d'autant qu'il aurait été montré qu'in vitro, les cellules épithéliales pulmonaires ne sécrètent pas d'interféron en présence du SARS-CoV-2.

Le deuxième produit, dont à mon sens l'efficacité antivirale a été démontrée, c'est le plasma de convalescent ayant un taux d'anticorps dirigés contre la fraction de la protéine S qui se lie au récepteur du virus. C'est un préalable.

D'autre part, il n'y a pas eu d'effet, malgré un effet in vitro, clinique du Remdésivir dans la maladie Ébola. La firme justifiait l'absence d'effets en disant que c'est une maladie trop sévère. Elle considère déjà que c'est un antiviral plutôt mineur. Je rappelle qu'il est apparenté à l'alafénamide que vous avez vu en CT.

Le problème de cette étude, c'est le critère de jugement principal assez peu pertinent. Il y en avait des durs et pertinents, par exemple, pour les patients à un stade précoce de la maladie ou faible ou modéré de la maladie, le taux de transfert en unités de soins intensifs ou d'intubation. Et pour les patients plus avancés, le taux de létalité.

Le critère de jugement choisi aurait été mieux dans une phase I-II, pour déterminer la population cible à inclure dans une étude de phase III. C'était utilisé d'emblée dans une étude de phase III.

Le problème de ce critère de jugement principal, d'abord, ce n'est pas un score, contrairement à ce que dit la firme. On ne peut pas faire de moyenne ou de médiane sur les valeurs de ce « score ». C'est plus par niveau utile pour stratifier une population au moment de la randomisation, ou pour faire des analyses en sous-groupe, mais pas pour être un critère de jugement principal, qui s'apparente plus à un critère de jugement composite qu'à un score. Un patient sous Ecmo et guéri compte autant qu'un patient sous oxygénothérapie à faible débit et guéri. Nous le voyons dans ce fameux critère masse utilisé dans les essais cardiovasculaires. Une hospitalisation pour insuffisance cardiaque a le même poids dans l'efficacité qu'un décès.

Ceci est vraiment le problème essentiel de ces études. Surtout que ce n'est pas toujours le même nombre de niveaux utilisé. Ce n'est pas toujours le même sens. Il y a des décès. Nous pouvons imaginer que la firme s'attendait à avoir des résurrections, ce qui était assez improbable. Bref, un critère de jugement qui ne me semble pas très pertinent.

Pour en venir aux études, il y a uniquement deux études qui portent de l'information. Surtout celle incluant 1063 patients, même s'ils ne sont pas tous arrivés à la fin de l'étude. À mon avis, d'un point de vue méthodologique, en dehors du critère de jugement, c'est conforme au standard actuel, randomisé versus placebo. Il n'y a pas de problème de randomisation, pas de problème

de placebo, avec comme critère de jugement, en résumé, finalement, le sevrage en oxygénothérapie. Et il y a une différence statistiquement significative portée uniquement par ce sous-groupe de patients qui ont besoin d'une oxygénothérapie à faible débit. Il n'y a pas d'effet dans les groupes de patients qui sont plus sévères.

C'est l'étude qui porte sur 1063 patients initialement, qui me semble être méthodologiquement correcte, même si le critère de jugement n'est pas du tout satisfaisant.

Il y a une deuxième étude apparentée à la première avec beaucoup moins de patients. Il n'y a pas de différence statistiquement significative. Cela s'explique par une moindre puissance par rapport à l'autre étude et une autre définition d'amélioration. Il fallait avoir baissé de deux niveaux pour considérer une amélioration, contrairement à la première étude où le critère de jugement était essentiellement le sevrage en oxygène.

Puis nous avons cette étude un peu exotique de cinq jours versus dix jours, publiée avant d'avoir démontré l'efficacité de dix jours. Elle pose des problèmes méthodologiques. Je ne m'étends pas dessus. Nous ne savons pas quelle est l'hypothèse des auteurs. Dans l'introduction, ils disent que cinq jours est mieux que dix jours. Ils auraient dû faire une étude de non-infériorité. Dans la méthode statistique, l'hypothèse est que dix jours est mieux que cinq jours. Nous avons du mal à nous y trouver. Dans cette étude, le critère de jugement initial était la disparition de la fièvre. Cela a été changé en cours de route. J'ai du mal à le prendre en compte.

Enfin, nous avons une étude publiée que sous forme de communiqué de presse. J'ai du mal à la prendre en compte.

Comme tout le monde, je regrette qu'il n'y ait pas de données en termes virologiques pour cette étude. Au total, qu'avons-nous ? Une amélioration de quatre jours chez les patients traités par rapport au placebo. À aucun endroit, je n'ai cela. Je n'ai pas trouvé quel était l'espace interquartile. Il est intéressant de connaître la précision de la valeur. Ceci me semble cohérent avec la physiopathologie. Ces patients, à mon sens, sont plutôt à la phase virale de la maladie, plutôt que de syndrome de relargage des cytokines.

Je suggère, d'une part, de réduire l'indication de l'AMM qui me semble trop large. Oxygénothérapie, cela va de l'oxygénothérapie à faible débit, jusqu'à celle extracorporelle. Je suggère d'attribuer un SMR faible à ce produit dans la population des patients atteints d'une forme modérée de la COVID-19. Éventuellement, en favorisant les patients pour lesquels il y a un facteur de risque d'aggravation, l'âge, le diabète, les pneumopathies chroniques, l'insuffisance rénale ou l'asthme. Uniquement chez les patients dont l'état clinique rend nécessaire une oxygénothérapie à faible débit.

Contrairement à l'AMM, à l'exclusion de l'oxygénothérapie à haut débit, de l'oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou dans le cadre d'une oxygénothérapie extracorporelle. Un SMR insuffisant ne me choque pas, mais nous sommes dans une pathologie qui peut être sévère. Elle concerne une grande fraction de la population mondiale. Si nous

multiplions quatre jours par le nombre de patients à risque, nous avons malgré tout un effet qui, à mon sens, est faible.

Concernant l'ASMR, personnellement, je vous suggérerais plutôt une absence d'Amélioration du Service Médical Rendu, ne serait-ce qu'en raison de la mauvaise qualité de la démonstration.

Pour reprendre ce dont j'avais discuté avec [REDACTED] et faire un total, je pense que le Remdésivir est à la COVID-19 ce que le Tamiflu est à la grippe. Merci pour votre attention.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous allons procéder à la discussion, poser des questions aux experts. Est-ce que les cliniciens peuvent dire si dans le groupe d'hospitalisés avec besoin en oxygène à l'inclusion, score cinq, vous considérez qu'ils sont au stade virologique ou immunologique de la maladie ?

M. le P^r CAUMES.- En ce qui me concerne, je peux donner mon opinion. Pour moi, ce n'est pas on/off. Le stade immunitaire se superpose. Le début du stade de l'orage cytokinique se superpose à la fin de l'évolution de la maladie virale. À un moment, il y a un overlap.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Le score 5 correspondrait-il à cette période ?

M. le P^r CAUMES.- Pour moi, nous avons basculé sur le côté immunitaire.

M^{me} DEGOS, Présidente.- En besoin d'oxygène, ils sont déjà au stade immunitaire, pour vous ?

M. le P^r CAUMES.- Oui. Il y a du virus qui traîne, mais nous sommes au-delà de dix jours d'évolution de la maladie. La plupart des études montrent qu'au-delà de sept jours, le virus ne pousse plus en culture. Même si on a des PCR positives, ce n'est pas forcément un virus vivant. A priori, à ce stade, nous sommes au stade d'orage immunitaire et non pas de maladie virale active. Il y a un vrai problème d'interprétation des données.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Le stade viral est hors AMM, pour vous ?

M. le P^r CAUMES.- Oui, c'est exactement ce que je soulignais.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Benoît, c'est la même chose ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Mon impression, en regardant la littérature, c'est qu'à ce stade où les gens ont simplement besoin d'oxygène à faible débit, nous sommes plutôt encore dans la partie virale, comme dans la grippe. Quand les gens ont besoin d'un peu d'oxygène, nous ne disons pas que c'est un syndrome de relargage des cytokines. On considère que c'est en lien avec l'infection virale. Le virus infecte les cellules pulmonaires.

M. le P^r SCHLEMMER.- Les questions sont bien posées par Éric et par Michel. À cet égard, le dossier est confus. Il y a probablement un certain nombre de pneumopathies virales sur lesquelles peut-être un antiviral est intéressant. En revanche, il y a quand même beaucoup de patients traités avec un délai de mise en route du traitement par rapport au début de la symptomatologie

de dix jours ou plus. À ce moment-là, il y a des raisons de penser que des malades ont basculé dans une phase immuno-inflammatoire dans laquelle la pertinence d'un traitement antiviral n'est peut-être plus tout à fait la même.

À cet égard, nous pouvons poser des questions et je ne trouve pas que nous ayons des réponses dans le dossier.

Je retiens, de ce qui a été dit par les uns ou les autres, en particulier ce que Michel mentionne à propos de l'indication, qui est effectivement trop large. Elle n'est pas en cohérence avec ce qui figure dans le dossier.

Pour le moment, le seul bénéfice potentiel d'un traitement par le Remdésivir est suggéré plutôt que démontré à J14 dans une sous-population numériquement la plus importante de l'essai ACTT. C'est peut-être le manque d'effectif dans les autres groupes qui fait que les résultats ne sont pas significatifs et on ne comprend pas l'octroi de l'AMM tel que proposé par l'Europe. Je trouve effectivement que la population d'intérêt, si elle existe, est une population réduite, resserrée, sur des éléments de gravité, mais nous l'avons dit, pas trop grave quand même. Puis peut-être effectivement, chez des patients présentant un certain nombre de facteurs de risque.

À cet égard, les données fournies ne sont pas suffisamment analysées ou étayées. Nous voyons que des patients peu âgés et sans facteur de risque, il y a toute raison de penser qu'ils vont guérir seuls.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord. Antoine Vanier voulait parler de problèmes méthodologiques.

M. le D^r VANIER.- C'était pour discuter sur le critère de jugement principal. En tant que méthodologiste, cela me pose problème. Je ne suis pas très à l'aise avec ce critère. Déjà, il y a la raison très juste évoquée par Michel. Avec cette idée de considérer comme un succès toute personne qui revient au minimum au stade 3, nous mettons sur le même plan des gens qui partent de 7 et reviennent à 3 et qui partent de 5 et reviennent à 3. C'est une problématique.

Quelque chose me pose soucis avec les critères. Nous comptons le délai à partir duquel nous repartons. Une fois que nous sommes à trois, on ne se redégrade jamais derrière. Je veux bien imaginer que la majorité des gens s'ils reviennent sans oxygénothérapie et sans soins continus, il est probable que la suite va bien se passer. Mais les critères font l'hypothèse qu'une fois que nous sommes revenus en l'état favorable, il n'y a pas de redégradation. Les sujets qui se seront ensuite redégradés seront considérés comme des succès. Je trouve ces critères problématiques. Je ne suis jamais à l'aise avec. C'est peut-être potentiellement une explication sur le côté lézard.

Enfin, un dernier aspect me gêne. Les critères sont un mix entre le jugement de l'état clinique et les pratiques hospitalières. Cela juge la décision que prennent les médecins vis-à-vis des traitements appliqués.

Je ne suis pas capable d'expliquer pourquoi il y a un différentiel entre le groupe traitement et le groupe placebo, mais le fait que le critère soit mal validé et mixe de la pratique et de l'état clinique fait que cela explique que cela apparaisse comme bizarre. C'est un mauvais critère de jugement principal.

Enfin, il faut bien faire attention au fait que le résultat qui sort sur la mortalité dans le groupe uniquement de score 5, comme il n'y a aucun ajustement sur la multiplicité des tests, cela ne peut pas être considéré comme un résultat confirmé, mais aléatoire. Le résultat n'est pas de 5 % parce que non contrôlé. Ce n'est pas un résultat confirmatoire.

Je suis plutôt d'accord avec ce qu'a dit Michel. Je pars sur un SMR faible et une ASMR V au vu du fait que la démonstration est mauvaise.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il faut des questions courtes. Le temps va être limité.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai trois questions courtes. Avons-nous des données sur la compliance thérapeutique réelle ? Apparemment, il y a une minorité de gens qui ont reçu toute la séquence de la thérapeutique.

Quand aurons-nous les résultats pour la dexaméthasone parce que cela va changer la donne sur la comparabilité, notamment dans l'essai Recovery dont a parlé Éric Caumes ?

Je m'arrête. C'est un dossier très médiocre.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Pouvez-vous répondre ?

M. le P^r CAUMES.- Non, je ne sais pas quand seront publiés les résultats de l'essai RECOVERY concernant la dexaméthasone. Par ailleurs, je sais que dans l'essai français DISCOVERY, il y a un groupe Remdésivir assez conséquent, avec plusieurs centaines de patients. C'est pourquoi je suggérerais d'attendre les résultats de cette étude. Nous aurons probablement une appréciation plus objective de l'efficacité potentielle.

M. le D^r ROSENHEIM. Pour la dexaméthasone, il y a un pré-print, ce sont les 2 000 patients traités versus 4 000 placebo. Il y a une réduction absolue du risque de décès de 11 % chez les patients sévères. Nous attendons la publication.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Sévère, c'est en réanimation ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Non, ils ne sont pas tous en réanimation, mais l'effet ne s'observe que chez les patients les plus graves.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Cela correspondrait au 5 et 6 du tableau affiché ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Un peu plus, les 6 et 7.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui, c'est ce que je voulais dire.

M. le P^r NIAUDET.- Nous parlons de néphrotoxicité, est-ce démontré ? On dit que c'est contre-indiqué si le DMG est inférieur à 30 ml/mn ? Que faisons-nous si l'insuffisance rénale apparaît sous traitement ? C'est relativement fréquent dans cette maladie.

Avons-nous une idée de la mortalité dans le groupe de patients pour lequel le traitement a été efficace sous une oxygénothérapie de faible débit, mortalité dans les deux groupes placebo et Remdésivir ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est sur le tableau.

M. le P^r CAUMES.- Non, je ne peux pas répondre à cette question.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Néphrotoxicité ?

M. le P^r CAUMES.- Je ne peux pas y répondre correctement, mais je peux répondre sur le côté atteinte rénale au cours du COVID. Elle a l'air de survenir très tardivement au cours de l'évolution chez des patients en réanimation, en défaillance polyviscérale, à un moment où le virus n'est pas plus le problème.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Dans le même ordre d'idée, il y a une hépatotoxicité du médicament. Avez-vous eu l'occasion de l'investiguer ?

M. le P^r CAUMES.- Non.

M. le D^r ROSENHEIM.- Néphrotoxicité, c'est presque du ténofovir. Nous connaissons bien sa néphrotoxicité. Ce sont des traitements de cinq jours, sans trop de problèmes.

Sur le taux de létalité chez les patients, d'une part, on n'a pas le droit de faire d'analyse par sous-groupe, puisque l'analyse globale ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de taux de létalité. D'un point de vue exploratoire, cela conforte le résultat. Je suis moins négatif qu'Antoine pour cette histoire d'ajustement du risque alpha, puisque l'analyse en sous-groupe était prévue au protocole.

D'un point de vue strictement exploratoire, comme je suis curieux, j'ai regardé. Il n'y a que dans ce groupe de niveau 5 qu'il y a un effet sur le taux de létalité. C'est 1,8 % de décès versus 9,5 % de décès dans le bras placebo avec un hazard ratio à 0,22.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord.

M. le D^r LENGLINÉ.- J'avais une interrogation sur ce critère de jugement principal, selon l'EPAR reçu, il semblerait que le critère de jugement principal dans l'étude ACTT ait été modifié en cours de route, puisqu'ils n'avaient pas intégré initialement une question de délai. Je pense que c'est super important.

Initialement, le critère de jugement principal était la proportion de patients à J-15 dans chacune de ces catégories, de cette échelle, et pas le délai jusqu'à amélioration clinique qui est

extrêmement fragile, parce que ce sont des critères de décision médicale de décider d'intuber, d'extuber. À quelques jours près, ce n'est pas forcément très simple.

Nous avons observé chez ces malades une grande labilité, notamment l'hypoxémie. C'est un peu malhonnête de considérer que, le premier jour, on n'a pas d'oxygène. Cela définit un succès. Beaucoup de patients étaient sevrés en oxygène et le lendemain, étaient à nouveau sous oxygène. Il y a eu des échecs d'extubation, des patients extubés et réintubés, considérés comme des succès. Cela me pose un problème de considérer le délai d'amélioration comme un critère de pertinence clinique importante. Ce que nous attendons d'un traitement, c'est que cela augmente la proportion de patients qui s'améliorent et non pas seulement le délai d'amélioration.

Le délai peut être important pour gérer les lits d'hospitalisation, de réanimation, mais dans le fond, ils ne démontrent pas que le traitement permet d'avoir plus de lits disponibles, ou d'un point de vue santé publique ou du besoin collectif, il n'y a pas de démonstration forte de l'intérêt du médicament.

Enfin, pour l'histoire de considérer comme la phase virale la phase inflammatoire, le besoin en oxygène, cela ne peut pas définir une phase virale. Nous voyions surtout le délai d'évolution. Certains arrivaient à l'hôpital avec une anamnèse montrant qu'ils avaient eu une sorte de syndrome grippal une semaine ou 10 jours avant avec de la fièvre, courbatures et éventuellement une anosmie. Ils retenaient une dyspnée, un syndrome inflammatoire biologique très important et nous disions que c'était une forme inflammatoire de la maladie. Mais un simple besoin d'oxygène, cela ne définit pas si c'est une forme virale ou inflammatoire avec un énorme overlap entre les deux, comme l'a dit M. Galmes.

Je suis assez interrogatif sur la pertinence de ce critère de délai d'amélioration qui est vraiment très fragile.

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour revenir sur ce qui a été dit, certes, le critère de jugement est subjectif, mais c'est une étude randomisée. S'il y a subjectivité, il y en a dans les deux bras. Deuxièmement, c'est une étude randomisée. Tous les facteurs de confusion sont ajustés par la randomisation, aussi bien les facteurs connus ou inconnus. C'est l'intérêt de randomiser.

Sur le taux d'amélioration, la taille de la population est calculée dessus. C'est cohérent avec ce qui est observé en termes de délai. Ce n'est significatif que dans le niveau V avec un taux d'amélioration de 1,47, un intervalle de confiance de 95 % de 1,2 à 1,8. Rien d'autre de significatif. Ce n'est pas significatif dans d'autres bras, probablement chez des gens avec un stade précoce ou avec une maladie peu grave, bien qu'hospitalisés. La valeur ponctuelle du taux d'amélioration est de 1,38. Cela va de 0,9 à 2 avec une puissance faible avec 127 patients dans le bras.

M. Le P^r MERCIER.- Bonjour. Je souhaite remercier les rapporteurs pour la qualité de leur rapport. C'est extrêmement bien documenté et écrit et cela guide les membres de la Commission.

Toutefois, Benoit Schlemmer rappelle la doctrine de la CT relative à ses principes d'évaluation. « La CT est confrontée à une augmentation des demandes d'évaluation de nouveaux

médicaments en situation d'incertitude. » Au point où nous en sommes, puisque les membres de la Commission de la Transparence sont confrontés, avec des données extrêmement partielles, vos conclusions divergent un peu. Les uns seraient pour un SMR insuffisant, les autres pour un SMR conditionnel, peut-être suffisant, mais faible. Certains avec une ASMR IV.

Ne sommes-nous pas là à un niveau sans suffisamment de données pour conclure et qu'il faut attendre les données complémentaires pour aller plus loin dans le dossier ? Qu'en pensez-vous ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est la conclusion d'Éric Caumes.

M. le P^r SCHLEMMER.- C'est la mienne. Lorsque l'on additionne les limites du dossier, nous ne sommes pas enthousiastes. Dans la présentation faite par la firme, c'est sur l'absence d'autres thérapeutiques bénéficiant d'un enregistrement et la gravité de la maladie qu'ils s'appuient pour justifier leur demande. Ils sont assez peu diserts sur les limites des études qui nous ont été données.

Le SMR, dans la typologie utilisée par la Commission de la Transparence, nous considérons qu'il est suffisant ou insuffisant. C'est binaire. J'ai dit qu'il était modeste, voire insuffisant...

M^{me} DEGOS, Présidente.- On ne t'entend plus. Pouvez-vous couper vos micros ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je pense que M. Schlemmer devrait couper sa vidéo.

M. le P^r SCHLEMMER.- Le SMR, c'est binaire, est suffisant ou insuffisant. De toute façon, ils penchent plutôt vers le versant insuffisant. Au maximum, il serait modeste.

Quant à l'Amélioration du Service Médical Rendu, elle est essentiellement appuyée sur le fait qu'il n'y a pas de traitement de référence. C'est une maladie grave. Ce qui pose problème, c'est la définition de la population cible. Les uns ou les autres ont apporté, disons, un certain nombre de remarques critiques, sur l'absence de documentation d'un certain nombre d'éléments, en particulier sur la typologie des populations, le délai de mise en route du traitement. Je n'insiste pas sur la critique faite aux critères de jugement que, bien évidemment, je partage. La question, c'est que nous sommes soumis à quelque chose qui bénéficie d'un avis positif de l'Agence européenne. Cela va poser problème. Compte tenu de l'avis émis par le CHMP, s'il est suivi par la Commission, le Remdésivir va devenir le traitement de référence. C'est tout à fait exagéré. Les données dont nous disposons actuellement sont incomplètes et vraisemblablement, dans deux ou trois mois, nous en saurons plus sur ce produit et les autres, notamment la dexaméthasone.

Nous sommes peut-être face à une situation inédite, compte tenu de l'urgence, mais qui pose quand même problème.

Émettre aujourd'hui un avis, comme je l'évoquais dans mon rapport, c'est prendre le risque que l'avis soit caduc dans 15 jours ou un mois.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est pourquoi il y a des SMR conditionnels. Mathilde, vous pouvez rappeler la doctrine. Ce n'est pas suffisant et insuffisant. C'est un peu plus nuancé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez nuancer vos avis, puisque le SMR est à une échelle à quatre niveaux : important, modéré, faible et insuffisant. Néanmoins, le professeur Schlemmer a raison. S'il est insuffisant, la HAS donne un avis défavorable à la prise en charge par la Solidarité nationale. S'il est suffisant, c'est un avis favorable à sa prise en charge. Le niveau d'ASMR vient moduler le niveau de prise en charge.

Vous avez cette finesse dans l'évaluation avec la possibilité expliquée dans la doctrine de faire du conditionnel, comme rappelé par le professeur Schlemmer.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bernard Guillot, tu avais un commentaire sur la virologie.

M. le P^r GUILLOT.- Ce n'est pas un commentaire. D'habitude, dans ces maladies, les charges virales sont prédictives de ce qui peut se passer. Là, nous sommes déçus de ne pas avoir un substratum virologique pour expliquer l'amélioration clinique modeste.

Deuxièmement, nous sommes typiquement dans la situation si nous donnons un SMR, qu'il soit conditionnel. Le CHMP et l'EMA ont demandé des réponses précises dans des délais courts à des questions. Si nous retenons ce produit, il faudra le faire avec des conditions extrêmement stringentes. Je suis d'accord sur le fait que nous ne serions pas dans la période pandémique, le produit ne passerait pas. De toute façon, le fait que les résultats soient caducs dans trois semaines, c'est possible. D'où l'intérêt de le voir très vite et l'intérêt du conditionnel.

M. le P^r SCHLEMMER.- Dans le conditionnel, je pense qu'il faut inclure le fait de resserrer la population cible, tel que les choses sont libellées dans l'avis européen, je trouve que nous allons au-delà de ce qui figure dans le dossier.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Je suis d'accord.

M. le P^r GUILLOT.- Moi aussi. Le resserrement de l'indication, c'est clair. Il faudra se prononcer par rapport à une AMM restreinte et avec un SMR miroir sur ce que nous ne prendrons pas par rapport à l'AMM.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Pour aller plus loin sur l'aspect virologique, dans votre expérience d'expert, pouvons-nous faire des tests virologiques plus quantitatifs dans un délai bref ? Personne ne sait.

M. le P^r CAUMES.- Je ne sais pas.

M. le P^r SCHLEMMER.- Je ne suis pas virologue.

M. le P^r CAUMES.- Je disais que je n'avais aucune idée de cela. Cela m'apparaissait fondamental. Quand nous regardons la seule étude un peu fiable de virologie dans la sous-population chinoise de l'essai fait à Hubei, il n'y a pas d'efficacité virologique. C'est interpellant.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout à fait.

M. le P^r SCHLEMMER.- Je ne parle pas de ce point de vue. C'est quand même embêtant qu'un antiviral ne réduise pas la charge virale.

M^{me} DEGOS, Présidente.- À votre connaissance, y a-t-il des tests quantitatifs en cours d'évaluation ?

M. le P^r CAUMES.- Oui, je pense, notamment en parallèle à l'essai DISCOVERY. Il y a quand même des centaines de malades sous Remdésivir et nous verrons les résultats dans les semaines qui viennent. Des études virologiques ont été faites en parallèle. J'en suis quasiment sûr.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord. Cela permet d'étayer les questions. D'autres questions aux experts ou pouvons-nous les libérer et accéder au vote ?

M^{me} SIMONIN.- J'aimerais avoir l'avis du Professeur Caumes sur les risques pour les patients de prendre le Remdésivir. Quels sont les risques détectés sur les essais ?

M. le P^r CAUMES.- Je ne comprends pas la question. C'est lié à la voie d'injection intraveineuse ? La toxicité du produit ?

M^{me} SIMONIN.- La tolérance et la toxicité.

M. le P^r CAUMES.- Quand nous regardons versus placebo dans les différents groupes de malades qui semblent plutôt sévères, il n'y a rien qui ressort de manière importante. Par contre, si nous devons passer au traitement de malades qui sont plutôt sur la phase virale de la maladie, dont nous savons qu'elle évolue favorable dans 90 % des cas, ou même 99 % des cas, le rapport bénéfice/risque de se poser

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous avez été utiles pour essayer de mieux y voir clair. C'est d'une grande qualité. Nous vous en remercions.

M. le D^r ROSENHEIM. C'est une discussion intéressante, mais un peu vaine, car l'administration américaine a préempté trois mois de production du produit.

M. le P^r CLANET.- Patrick veut intervenir.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Je n'ai pas vu.

M. le P^r CLANET.- Si, au dessous d'Étienne.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vas-y.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si le médicament était pris au remboursement, y a-t-il un intérêt à demander une étude en vie réelle pour suivre en cas d'utilisation massive du Remdésivir potentiellement de deuxième vague certaines données cliniques ? J'ai compris un gros besoin de

données sur la charge virale. Est-ce un critère à recueillir dans le cadre d'une utilisation en France du Remdésivir et la mortalité à J28 en vraie vie ? Est-ce des éléments importants pour vous ?

M. le P^r SCHLEMMER.- La mortalité à J28, même si les facteurs de mortalité sont nombreux, c'est assez robuste. Ce n'est pas subjectif comme ce qui a été proposé jusqu'à présent, même si, ensuite, nous pouvons avoir à nous interroger sur les déterminants de la mortalité dans l'infection à SARS-CoV-2.

Là, il faudrait que les investigateurs ou les firmes pharmaceutiques musclent un peu leur analyse des éléments dont ils disposent à cet égard.

M. le P^r CAUMES.- J'aurais exactement la même réponse que Benoît en termes choisis.

M. le D^r ROSENHEIM.- Si vous restreignez la population cible aux patients qui n'ont besoin d'une oxygénothérapie à faible débit, le critère pertinent serait le taux de transfert en unité de soins intensifs.

M. le P^r SCHLEMMER.- À condition que les critères d'admission en soins intensifs en réanimation soient prédéfinis. Dans les études multicentriques, nous voyons bien, entre ce qui se fait chez nous et dans d'autres pays, que nous n'avons pas la même définition de la réanimation et ensuite, pas les mêmes critères d'admission en soins intensifs et en réanimation. C'est compliqué. C'est l'organisation du système de santé.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous sommes partis pour quelque chose de très important, Benoît !

M. le P^r SCHLEMMER.- Oui.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Patrick Dufour n'est pas revenu ?

(Réponse négative)

Nous vous remercions. Vous nous avez vraiment éclairés, chacun par son point de vue. Maintenant, nous allons procéder à une discussion entre nous et au vote.

M. le P^r SCHLEMMER.- Bon courage.

M. le P^r CAUMES.- Merci, au revoir.

(Les experts quittent la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous êtes entre vous.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ils nous ont bien éclairés par certains côtés, mais ils nous ont rendu la question plus difficile. Qui veut prendre la parole ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Je veux bien évoquer l'idée que nous sommes dans une époque un peu particulière. Il est vrai que les décisions sur des données aussi fragiles et préliminaires pourraient avoir des impacts importants. Nous voyons l'engouement de certaines franges de la population pour l'hydroxychloroquine, et même des médecins praticiens. Il faut cadrer les choses. Comme nous sommes en attente de résultats complémentaires sur les résultats préliminaires et fragiles sur des critères pas très satisfaisants, je serais partisan d'un SMR très insuffisant.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord. Avez-vous d'autres commentaires ? Qui veut préciser sa pensée ?

M^{me} SIMONIN.- Je vais prendre la parole au nom de France Asso Santé. La HAS a insisté pour avoir des contributions des associations de patients et aucune association n'a souhaité contribuer sur ce sujet. Je rappelle la position de France Asso Santé par rapport à la HAS et de la CT dans le traitement de la COVID-19.

On s'en remet réellement aux experts de la HAS qui sont nommés en toute transparence et sans liens d'intérêt avec les laboratoires. Nous nous en remettons sur la balance bénéfice/risque, sans prendre de risques pour les patients. C'est tout ce que je voulais ajouter. Merci.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord. Nous sommes avec un médicament avec des critères d'inclusion qui ne sont pas clairs, avec des résultats cliniquement non étayés, à une phase de la maladie où il y a probablement un overlap entre les signes virologiques et les signes immunologiques, et avec un bénéfice modeste dans la sous-population isolée, en colonne verte sur la diapositive qui vous est projetée. Qui veut commenter par rapport à toutes les données dont nous disposons maintenant ?

M. le P^r CLANET.- Dans le tchat, il y a beaucoup de commentaires. Jean-Christophe, Serge, Bernard, Caroline Dessauce, Antoinette Vanier et peut-être Patrick Dufour.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Cela se débloque.

M. Le P^r MERCIER.- Nous avons là devant les yeux un dossier complètement préliminaire. Il pose beaucoup plus de questions qu'il n'en résout. Ce serait mal rendre service à la population de donner un SMR suffisant, peu importe le niveau de SMR, à ce médicament, dans la mesure où nous avons vu d'autres médicaments qui étaient par d'autres canaux popularisés avec des catastrophes, en quelque sorte.

Là, il faut attendre. Le SMR conditionnel risque de donner plus de confusion. Je serais personnellement en faveur d'un SMR insuffisant en attendant de meilleures données.

Michel Rosenheim avait raison. Quand nous avons rediscuté du Tamiflu et d'autres produits antiviraux, nous étions avec la même problématique. C'est dans les mêmes conditions que le Tamiflu a reçu un SMR suffisant. Cela n'a pas apporté quoi que ce soit.

M. le D^r KOUZAN.- Soit nous donnons un SMR insuffisant, soit nous donnons un SMR minimaliste, très conditionnel, avec délai de révision de quelques mois. Nous pouvons donner un SMR conditionnel avec un délai de révision de quelques mois. Mais il est clair que ce sont les circonstances qui déterminent l'opinion.

M. le P^r GUILLOT.- Je suis d'accord. L'ATU octroyé la veille de l'AMM conditionnelle va durer combien de temps ? Les délais, ce sont les réponses aux questions attendues en août et septembre. Quoi qu'il en soit, soit nous faisons du conditionnel et nous revoyons en septembre-octobre ou nous refaisons de l'insuffisant, et le dossier peut repasser en septembre-octobre avec les données complémentaires. Mais il serait bien que l'ATU puisse se poursuivre.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Je voulais revenir sur l'ATU et le post-ATU. Remdesivir a eu son AMM. Nous ne sommes plus en ATU, mais en post-ATU. Au point de vue prise en charge, ATU ou post-ATU, cela ne change pas, sauf si un SMRi venait au moment du post-ATU, et alors, mais la DSS pourra confirmer, en post-ATU, si nous avons un SMRi, nous ne pouvons plus inclure de nouveaux patients.

Je suggérerais de faire un SMR conditionnel jusqu'à septembre-octobre et prononcer, s'il le faut, un SMRi à ce moment-là. Les patients déjà inclus continuent le traitement. Cela ne se pose pas trop là, mais le SMRi risque de couper les nouveaux patients. Je souhaiterais que la DSS confirme ce point.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Est-ce que vous êtes en la DSS ?

M. le D^r VANIER.- Tout à l'heure, quand j'ai pris la parole, j'ai donné un avis en faveur du SMR faible. Je privilégiais dans ma tête le caractère nouveau de la pathologie, mais après avoir écouté les arguments des uns et des autres, notamment sur le caractère préliminaire des données et le fait que cela peut être chamboulé, je me range du côté de l'avis des personnes qui souhaitent un SMR insuffisant, d'autant qu'elles viennent de rappeler que, par péché d'orgueil, quelqu'un nous a tiré une balle dans le pied et ce n'est pas la peine de recommencer.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il y a Claire Ferard.

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- J'ai confirmé avec la direction de produit. L'ATU est d'une durée de trois mois pour gérer ponctuellement.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Mais si nous votons un SMR insuffisant, cela fait tomber l'ATU. Est-ce bien cela ?

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Je n'ai pas l'information.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Caroline, tu confirmes ?

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Oui, sauf que nous ne sommes pas à l'abri d'une procédure dérogatoire pour ce produit. C'est pour cela que je voulais la confirmation.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je précise, sur les critères d'évaluation du SMR, il y a les critères de gravité, réglementaires, mais vous évaluez non pas en fonction des conséquences, mais des données cliniques. C'est important de l'évaluer comme cela.

M. le P^r DUFOUR.- Dans ce dossier, il y a beaucoup d'inconnus, comme souligné dans la discussion, et que nous sommes dans une phase précoce. La question posée aux experts, c'était de savoir quand nous aurions les données finales : avant la fin de l'année ou un jour ? Un SMR conditionnel, nous savons ce que cela donne. Nous attendons les résultats et ce n'est pas tout de suite. Ne pouvons-nous pas tout simplement reporter l'examen de ce médicament au mois d'octobre ou novembre avec des résultats définitifs, si nous pouvons les avoir, en posant des questions aux laboratoires ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Qu'est-ce qui va tomber en août ? Avons-nous une possibilité de reporter, comme le suggère Patrick ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est compliqué. Le médicament vient d'avoir une AMM. Il demande le remboursement. C'est le rôle de la CT d'évaluer cette demande d'accès au remboursement dans un délai de 90 jours. Il y a des possibilités avant examen de juger le dossier en incomplétude de données. Du moins, des données qui existeraient et qui n'auraient pas été déposées et donc on suspend pour incomplétude, mais ce n'est pas le cas, aujourd'hui. Vous avez toutes les données sur la table.

Le schéma, c'est de décider sur la base de ces données et de réévaluer rapidement, dès lors qu'il y aura d'autres données. C'est votre rôle.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord. Nous aurons bien en août la mortalité à J28 ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est très compliqué de s'engager sur la date de publication. Comme l'ont très bien dit les experts, c'est une étude académique, américaine. Le laboratoire n'est pas en capacité de donner avec certitude une date de publication.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ils ne sont pas maîtres du jeu.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et la HAS non plus, vous imaginez bien. Je ne peux pas m'engager à ce que ces données soient publiées en août. Je n'ai pas d'élément.

M. le P^r NIAUDET.- J'avais tendance à suivre l'avis de Michel, c'est-à-dire un SMR faible, mais restreint à la population pour laquelle il a été montré une efficacité, même si l'étude statistique n'est pas tout à fait valable, les chiffres de décès, 4 sur 222 versus 19 sur 199 sur le groupe placebo...

M^{me} DEGOS, Présidente.- À J14.

M. le P^r NIAUDET.- Oui, mais c'est un peu impressionnant. Si nous donnons un SMR insuffisant, cette population de patients n'a pas accès au traitement. Cela me gêne un peu.

M. le Pr GUEYFFIER.- C'est une analyse en sous-groupe sur un critère non hiérarchisé. C'est potentiellement complètement « misleading ». Il ne faut pas en tenir compte. Je ne suis pas d'accord sur l'histoire de mortalité.

M. le Pr NIAUDET.- Ce n'est pas ce que Michel Rosenheim avait l'air de dire.

M^{me} DEGOS, Présidente.- La DSS, pouvez-vous redonner les conditions pour l'ATU ?

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Je suis de l'ANSM. Il me semble que c'est M. Nédellec qui a envoyé un commentaire.

M. NÉDELLEC, pour la DSS.- Sur la continuité de traitement, les dispositions en vigueur précisent qu'il y a une continuité de traitement de 45 jours à compter de la notification des refus de prise en charge suite au SMR insuffisant. C'est une notification au laboratoire.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous serions assez coincés par un SMR insuffisant pour la mise à disposition des quelques patients.

M. le Dr LENGLINÉ.- Je vais être un peu provocant. Il faut juger sur le dossier et non pas sur l'éventuelle disponibilité ou indisponibilité de la poursuite de l'ATU, si on pense que le médicament a un service médical rendu, nous le votons. Après, je ne vois pas la place dans la stratégie thérapeutique. Le bénéfice, ni collectif ni individuel, n'est démontré correctement. Il ne faut pas trop s'inquiéter si l'ATU est encore disponible ou non en votant un SMRi. C'est mon point de vue. Il semblerait que tous les stocks et toute la production pendant plusieurs mois ne soient pas disponibles en dehors des États-Unis.

Ce n'est pas tellement notre débat. Il faut évaluer le dossier et l'intérêt du médicament.

M. le Pr CLANET.- Je reviens sur le commentaire que j'ai fait sur le SMR conditionnel. J'ai l'impression que si nous donnons un SMR conditionnel, on ne le réévaluera peut-être que plus tardivement que si nous donnons un SMR insuffisant. Si les résultats confirment à 28 jours, le laboratoire reviendra plus vite pour faire réévaluer que si nous proposons un conditionnel, où nous nous disons qu'il faut attendre les résultats à six mois ou plus.

Avec ce que j'ai entendu de l'ensemble des experts et ce qu'avait dit Guillaume Martin-Blondel, nous allons plus sur un SMR insuffisant.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ce n'était pas tout à fait son avis.

M. le Pr CLANET.- Dans ce qu'il avait dit l'autre jour, il y avait des résultats méthodologiquement extrêmement faibles. Il était revenu à plusieurs reprises sur le fait que l'absence de monitoring du virus et de l'évolution de la charge virale étaient des éléments extrêmement péjoratifs et il ne comprenait pas pourquoi nous n'avions pas cela.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est sûr. Mathilde, avez-vous un commentaire sur la rapidité de réexamen du dossier sur un SMRi ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez le revoir dans les deux situations. Vous pouvez mettre un SMR dont le maintien est conditionné. Je donne les deux options. Mettre un SMRi et attendre la réévaluation, notamment les données de mortalité à J28. Un SMR dont le maintien est conditionné à la positivité des données à J28 et à une réévaluation en T4 2020 ou T1 2021, dès lors que toutes les données auront été déposées à l'EMA. Il y aura un enjeu de réévaluer ce médicament. Ce sont les deux options qui s'offrent à vous.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Les commentaires du tchat parlent des délais sur les résultats complémentaires en cas de SMR insuffisant et SMR conditionnel.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans tous les cas, quand vous demandez une réévaluation, nous n'avons pas de cas où le laboratoire ne s'est pas soumis à votre demande. Ils respectent le jeu. Après, il y a un délai de programmation et d'instruction, le même que cela suit à votre demande ou à la demande du laboratoire.

M. le P^r CLANET.- Françoise, vous disiez tout à l'heure que la question est de savoir si c'est deux mois ou six mois. Si c'est deux mois et que nous sommes sûrs d'avoir les résultats à J28, je suis d'accord. Si c'est janvier, nous risquons une nouvelle pandémie. C'est différent.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous voulez revoir le médicament avec les résultats à J28 pour qu'ils soient positifs. Vous vous en assurez. Il faut revoir les données à J28 et les réanalyser dans un délai assez court. Il me semble que dire que le SMR est soit insuffisant dans l'attente des résultats à J28 et donc vous annoncez la réévaluation de ces données ou de dire que le SMR est X ou Y, suffisant, sous réserve de la possibilité des résultats à J28, c'est un peu près la même chose. Dans un cas, vous dites non et j'attends les résultats ou vous dites oui, sous réserve des résultats à J28.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Avez-vous d'autres commentaires ? Chacun s'est exprimé.

M. le D^r KOUZAN.- Je trouve que de dire SMRi pour le moment insuffisant, c'est peut-être politiquement mieux perçu du fait des insuffisances du dossier, et du fait que quelqu'un disait de ne pas donner des prétextes pour se tirer une balle dans le pied. Ce serait plus positif que de dire SMR suffisant, mais ce n'est pas si suffisant et nous attendons la confirmation.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Avec la nuance de l'ATU qui s'arrêterait si nous votons un SMR insuffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je peux rappeler la doctrine sur le SMR conditionnel. Vous avez prévu un cas d'évaluation du SMR en situation d'incertitude. Je le relis tout de suite. Vous êtes complètement dans ce cadre.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est le moins que l'on puisse dire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Des données précoces, encore très limitées, une incertitude sur la stratégie. Cela rassemble le cadre. En plus de ce cadre, vous estimez que dans l'attente de données nouvelles, dont nous savons qu'elles arrivent, un SMR pourrait être attribué dans les

situations où l'absence de remboursement au regard des données préliminaires est susceptible d'entraîner une perte de chances pour les patients. Quand la maladie est grave, quelle que soit la prévalence, le besoin médical non couvert, et cela a été unanimement discuté, les données initiales qui présagent d'un intérêt clinique pour le patient et un plan de développement qui permet de lever les incertitudes à court terme.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous entrons dans ce cadre, en particulier pour le groupe 5. Il y a quasiment même une ébauche de premiers résultats.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- « Les données préliminaires sont susceptibles d'entraîner une perte de chances pour les patients. » C'est à votre appréciation si vous ne donnez pas le SMR. C'est cela votre doctrine.

M. le P^r DUFOUR.- Sur le SMR conditionnel en attente des résultats, il faut donner un délai pour ces résultats.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous pouvons. J28, c'est 14 jours après J14, et ils peuvent l'analyser rapidement. Nous pouvons leur dire que le 1^{er} octobre, il nous faut tout cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Patrick, vous pouvez le faire. Je ne suis pas allée jusqu'au bout, mais la réévaluation pourra intervenir, dès que les données cliniques attendues, que vous pouvez identifier, seront disponibles et dans un délai avec une borne maximale de cinq ans. C'est pour les cas où le développement est en cours, sans imminence de la publication des données.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous ne sommes pas à cinq ans.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous donnez le délai que vous voulez.

Étant donné le contexte, le fait que l'on bloquerait l'ATU et que le SMR conditionnel apporte un certain nombre de garanties sur l'obtention de résultats rapides et la possibilité de revoir le dossier dans un délai très court, il me paraît plus raisonnable d'opter pour ce SMR faible, conditionnel, et limité au groupe 5.

M. le D^r VANIER.- Si nous faisons cela et que nous décidons d'une date en octobre une mortalité à J28 et qu'ils ne le font pas ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous arrêtons. Est-ce bien cela, Mathilde ? Si le laboratoire ne répond pas à la question à la date donnée, on reprend le dossier et on met un SMR insuffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ou vous dégradez. Vous l'avez fait pour Xalkori et Bavencio. C'était un délai plus long, lié à la cadence de publication des études. Vous aurez la main pour réévaluer le médicament, que vous ayez les données ou qu'elles soient négatives. Un point de précision. Vous évaluez un dossier sur la base des données qui existent et non pas en fonction des conséquences. C'est les données cliniques en accord avec la doctrine.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous pourrions prendre l'option SMR conditionnel, en précisant bien les limites.

M. le P^r GUILLOT.- La DSS a une remarque.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous n'entendons pas. La première option, SMR insuffisant. Deuxième option, SMR conditionnel, SMR faible conditionnel dans le groupe chez lequel on a observé une amélioration, c'est-à-dire le groupe oxygène requérant qui a été défini par le taux de saturation en oxygène supérieur à 94 %, et sous réserve des données fournies dans un délai, nous sommes en juillet, cela pourrait être au 15 octobre, des données de mortalité à J28.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, nous pourrions complètement libeller. Nous pouvons même dire que dès lors que les données à J28 seront disponibles et dans un délai maximum au 15 octobre.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout à fait.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour que ce soit le plus vite possible.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ces deux propositions peuvent-elles être mises au vote ?

M. le D^r VANIER.- N'est-ce pas plutôt choisir un SMR conditionnel ou pas et puis nous votons le SMR ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous allons le dire comme cela. Le SMR conditionnel, il faut savoir les conditions dans notre tête avant de voter. Nous partons sur SMR insuffisant et SMR conditionnel et puis nous précisons.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela pourrait être SMR suffisant conditionnel ou SMR insuffisant et après, s'il y a une majorité de suffisant... Étienne Nédellec voulait prendre la parole. Est-il revenu ?

M. NÉDELLEC, pour la DSS.- Je reviens sur la remarque de Mathilde sur le fait que vous vous prononcez sur des résultats cliniques. Effectivement, la prise en charge ne doit pas forcément prendre le pas sur votre appréciation de l'apport clinique de ce produit. C'était simplement pour cette précision.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord.

Nous procédons au vote. SMR conditionnel suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Suffisant conditionnel : 12 voix

Insuffisant : 5 voix

Deuxième phase, nous précisons le caractère du suffisant conditionnel. Comme d'habitude, important, modéré ou faible.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour que ce soit clair pour nous, est-ce que vous isolez une sous-population ? Il y avait eu des discussions sur les patients en oxygénothérapie avec ventilation faible débit. Ou incluez-vous toute la population de l'étude ACTT et si vous ne savez pas, le mettre au vote ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est raisonnable de le mettre au vote. Il y a eu toutes les discussions dessus. Nous allons mettre au vote l'AMM. Vous avez la colonne verte, avec hospitalisés avec besoin d'oxygène à l'inclusion et les ventilations non invasives ou invasives. Voulez-vous restreindre à la population hospitalisée avec besoin en oxygène ou à l'ensemble de la population du périmètre de l'AMM ?

M. le P^r DUFOUR.- Michel Rosenheim avait restreint aux patients avec des facteurs de mauvais pronostic.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout à fait.

M. le D^r KOUZAN.- Avec ou sans facteur de risque.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Avec ou sans facteur de risque.

M. le P^r GUILLOT.- Cela devient très complet.

M. le P^r CLANET.- Nous n'avons pas de données sur les facteurs de risque.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ce sera compliqué.

M. le P^r GUILLOT.- Il faudrait définir. Cela va venir très, très compliqué.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous ne pouvons pas. Nous donnons un avis préliminaire à étayer. Faisons-nous un deuxième vote sur toute la population ou sur la population restreinte ?

M. le P^r GUILLOT.- C'est plus simple.

M. le P^r CLANET.- Restreinte à quoi ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Le score 5.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous excluez toute la ventilation, et les oxygénothérapies et les ventilations invasives ou non extracorporelles ou invasives, selon les mêmes conditions de conditionnel.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Est-ce que l'on restreint la population pré-ventilatoire ou ventilée ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour plus de clarté, je propose de demander qui veut restreindre au sous-groupe et qui veut prendre toute l'AMM et nous aurons les idées plus claires pour les crantages du niveau.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Pour ou contre la population restreinte ?

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 15 voix

Contre : 2 voix

M^{me} DEGOS, Présidente.- Maintenant, il nous faut le niveau de SMR et nous pouvons faire SMR et ASMR en même temps.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans le tchat, Antoine veut être identifié sur le vote initial SMR insuffisant, car le critère de jugement principal n'est ni pertinent ni valide ni fiable. L'effet montré sur la mortalité dans une sous-population ne peut être considéré comme un résultat exploratoire au vu de la méthodologie perfectible. La place dans la stratégie n'est pas identifiable. Cela apparaîtra dans le compte rendu.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Pour le troisième vote, je suggère que l'on vote pour le niveau de SMR et d'ASMR qui ne pourrait pas être très élevé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et l'ISP. Nous commençons par l'ISP. Je précise le champ : chez les patients de niveau 5 dans l'étude que l'on définira mieux dans le libellé, les patients oxygéno-requérants à faible débit, et dans le cadre d'un SMR conditionnel.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Très bien. ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Contre l'ISP : 16 voix

Abstention : 1

SMR faible : 16 voix

Abstention : 1

ASMR V : 16 voix

Abstention : 1

SMR faible, ASMR V et pas d'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il reste à définir les conditions de la conditionnalité. J'ai l'impression que ce sont les données à J28, mais pouvez-vous nous le rappeler ? Et il faut voter en miroir.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Les données à J28, et dans le commentaire, il faudra dire tout ce qu'il manque ailleurs, notamment la virologie, mais au conditionnel, J28. Puis le SMR en miroir pour les malades des groupes 6 et 7.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Votre SMR insuffisant est conditionnel. Vous pouvez revenir dessus dès lors qu'il y aura des nouvelles données.

M. le D^r KOUZAN.- Non seulement 6 et 7 et de 1 à 4.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Non, ils sont hors AMM.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR en miroir : 16 voix

Abstention : 1

Merci à tous.

██████████, pour la HAS.- Il y a la demande d'étude post-inscription. Voulez-vous en discuter ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Je serais tentée de dire que nous y verrons plus clair quand nous aurons déjà J28. S'il est négatif... Il est sûr qu'il faudra faire une étude en vie réelle, qui tiendra compte des caractéristiques des patients, le schéma posologique, les traitements concomitants, l'évolution clinique et les données virologiques. Mais nous sommes encore dans des hypothèses. Nous pourrions rediscuter de cela à J28.

██████████, pour la HAS.- D'accord. Et sur la population cible, elle a été quantifiée par le laboratoire par le dossier. Nous avons demandé à Michel Rosenheim de l'expertiser. Il conclut qu'à ce stade, « comme la plupart des épidémies, la dynamique de la pandémie actuelle d'infection à SARS-CoV-2 a une sensibilité extrême aux conditions initiales, répondant ainsi au modèle mathématique dit chaotique. Il est hasardeux de tenter de prévoir l'évolution de cette pandémie en France et de définir, même de façon approximative, une valeur absolue de la taille de la population cible pouvant bénéficier d'un traitement par Remdésivir. La population envisagée est celle décrite, soit le groupe 5 et dans une publication sur 5 700 patients atteints de COVID-19, hospitalisés à New York, représentant 27,8 % des patients. La taille de la population cible serait d'environ 30 % des nouveaux cas de COVID. Il ne veut pas une quantification. Il propose de l'apprécier de cette manière. Si vous êtes d'accord, nous allons vous le proposer dans le projet d'avis.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout à fait.

M. le D^r KOUZAN.- 30 %, ce n'est pas la strate 5 ?

██████████, pour la HAS.- Si.

M. le D^r KOUZAN.- Ce n'est pas 30 % de toute la population.

M. le P^r NIAUDET.- La population d'hospitalisés.

██████████, pour la HAS.- Il a défini dans son rapport la strate 5 et estime que c'est environ 30 % des patients hospitalisés.

M^{me} DEGOS, Présidente.- ██████████ a une question.

██████████, pour la HAS.- Non, ██████████ les a posées.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous avons dépassé de dix minutes. Nous avons passé le temps nécessaire et suffisant sur ce dossier. Nous n'avons pas terminé Remdésivir et nous n'avons pas terminé la commission.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous vous le proposons en adoption le 22 juillet. Vous aurez l'occasion de reprendre tout cela pendant l'adoption, mais nous allons le libeller en disant que le maintien est conditionné à l'analyse des données à J28 qui devront être fournies dans les meilleurs délais suite à leur publication et dans un délai maximal d'octobre. Je résume.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Très bien.

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