



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 avril 2022

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen Inscription (CT) PAXLOVID 150 / 100 mg (COVID-19) (CT-19768)

M. COCHAT, Président.- On peut démarrer le dossier.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant le dossier PAXLOVID, nous avons un déport. Je demande à Madame Castaigne de se déconnecter, puisqu'elle ne peut pas participer au débat ni au vote. Merci. Je vais faire rentrer le Docteur Bernard Castan et Professeur Martin-Blondel. Concernant le Professeur Martin-Blondel, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

(Sylvie Castaigne quitte la séance. Le Professeur Guillaume Martin-Blondel et le Docteur Bernard Castan rejoignent la séance.)

M. COCHAT, Président.- Bonjour messieurs les experts, merci de vous joindre à nous un peu plus tôt que prévu, mais pour une fois, on a de l'avance. Nous allons avoir PAXLOVID. Il va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole pour vos expertises respectives. Puis on aura le rapport interne par Elisabeth Aslangul et deux contributions d'associations de patients.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. J'ai une petite présentation à vous projeter. La commission va examiner le dossier PAXLOVID, une association de nirmatrelvir -ritonavir, dosé à 150-100 milligrammes en comprimés pelliculés. Ce produit, vous l'avez examiné dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM le 21 janvier dernier et sur la base des données de l'analyse intermédiaire de l'étude EPIC-HR. Ce produit a ensuite obtenu une AMM le 27 janvier, dans l'indication suivante : traitement de la COVID-19 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation d'oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Vous avez sur cette diapositive notamment la posologie et le mode d'administration. Il est rappelé que ce produit doit être administré dès que possible après avoir établi le diagnostic de COVID-19 et dans les cinq jours suivants l'apparition des symptômes.

Le laboratoire revendique une inscription sur les listes villes et collectivités et dans l'indication de l'AMM. Il sollicite auprès de la commission un service médical rendu important, un ISP, un intérêt de santé publique, et une ASMR majeure de niveau I dans l'indication AMM.

Sur cette slide sont rappelées les dynamiques d'inclusion des patients dans le cadre de l'accès précoce AMM pour le PAXLOVID. J'ai mis en miroir sur cette slide aussi, les demandes validées pour le XEVUDY, le sotrovimab. Depuis le début février jusqu'à la dernière semaine de mars, la semaine 12, on note depuis la mi-février pour le PAXLOVID, une augmentation des demandes validées d'accès précoce de manière continue.

Pour XEVUDY, c'est pareil, une tendance à l'augmentation depuis la fin février jusqu'à la fin mars, ce qui peut être apparenté aussi à la dynamique de reprise de l'épidémie depuis ces deux, trois dernières semaines.

Comme je l'ai précisé en introduction, le dossier repose sur l'étude EPIC-HR et vous allez voir les données de l'analyse finale pour ce dossier. Pour rappel, c'est une étude de phase II, III, multicentrique, randomisée et en double aveugle, contrôlée *versus* placebo. Les principaux critères d'inclusion et de non-inclusion sont présentés sur cette slide. Il s'agissait de patients âgés de 18 ans et plus, patients non hospitalisés, avec une infection à COVID confirmée par test PCR avec méthode privilégiée, et à haut risque de développer une forme, une forme sévère de la COVID telle que définie par le protocole. Je vous ai rappelé les comorbidités définies dans le protocole pour définir un sujet à haut risque, en bas de cette slide. Les patients devaient aussi être infectés et avoir des symptômes depuis moins de cinq jours.

Il avait été exclu de cette étude les patients avec une infection à VIH non contrôlée, des patients sous dialyse ou ayant une insuffisance rénale modérée à sévère, les femmes enceintes ou allaitantes, l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs du CYP3A4, et les patients qui devaient recevoir un vaccin avant la visite du jour 34 ou ayant des antécédents connus d'infection.

Sur cette diapositive sont rappelées les caractéristiques médicales des patients. Il y avait une majorité d'hommes. L'âge médian était assez faible, à 45 ans, donc des sujets plutôt jeunes. Les principaux facteurs de risque sont rappelés. Il y avait principalement des patients avec tabagisme actif, hypertension artérielle, diabète. La plupart des patients avaient des symptômes depuis moins de trois jours, pour deux tiers des patients inclus. Le statut sérologique était positif pour la majorité des patients. Parmi les patients qui devaient recevoir des anticorps monoclonaux, ou qui en avaient reçu, ils étaient à peu près 5 % des patients inclus dans l'étude.

Sur cette diapositive, sont rappelés les principaux résultats d'efficacité de l'étude EPIC-HR avec différentes populations d'analyses. Pour rappel, la population mITT était les patients qui ont reçu au moins une dose de traitement, dans les trois jours après le début des symptômes et ne devant pas ou n'ayant pas reçu un traitement par anticorps monoclonal. La population mITT1 se différencie du délai d'apparition des symptômes, qui était de cinq jours, au nombre de trois.

Le critère principal de jugement de l'étude sur la population mITT était l'hospitalisation liée à la COVID ou décès toute cause à J28. Il y avait une différence significative et en termes de réduction relative du risque, c'était de l'ordre de 90 %. Les critères de jugement secondaire clés, c'était sur l'autre population avec un délai de cinq jours après l'apparition des symptômes. Pareil, il y avait une différence statistiquement significative et une réduction relative du risque de près de 90 %. Sont rappelés aussi les critères secondaires clés et hiérarchisés : le temps jusqu'à l'atténuation durable de tous signes et symptômes attribués à la COVID à J28, là encore, c'était significatif ; le temps jusqu'à résolution durable de tous signes et symptômes attribués à la COVID-19, là encore, c'était significatif. Par contre, la proportion de patients ayant une saturation normale supérieure à 95 % à J1 et J5, ce critère ne sortait pas d'un point de vue statistique.

Ici sont rappelées les valeurs de charge virale mesurées à différents points, à J3, J5, J10 et J14, sur la population mITT1. La différence de variation moyenne ajustée de la charge virale à J5 était de -0,7 logs. Sur l'analyse intermédiaire, elle était, pour rappel, de -0,9. Cela a un peu baissé, mais cela reste tout de même important.

En termes de tolérance, je vous ai rappelé les principaux résultats. Il y avait un peu plus d'évènements indésirables dans le groupe placebo que dans le groupe PAXLOVID. Les évènements indésirables les plus fréquents étaient de la dysgueusie et la diarrhée dans le groupe PAXLOVID. Il y avait un peu plus d'évènements ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement dans le groupe placebo. Les évènements désirables étaient beaucoup plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe PAXLOVID. Il n'y avait aucun évènement ayant conduit au décès dans le groupe PAXLOVID, contre 13 dans le groupe placebo.

En bas sont marquées les informations manquantes issues du PGR de PAXLOVID. Il y avait notamment la sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale et lors de l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

Après avoir présenté ces données, je peux céder la parole à notre expert, Monsieur Martin Mandel.

M. MARTIN-BLONDEL.- Bonjour à tous. Merci de m'avoir confié ce travail. En pratique, si j'extrais des éléments du document que j'ai envoyé, la stratégie se basant sur l'utilisation d'un traitement antiviral utilisé précocement chez les patients ayant des facteurs de risque de progression vers une forme sévère est une stratégie cruciale pour réduire la morbi-mortalité en lien avec le COVID-19, mais aussi pour réduire le poids du COVID-19 sur le système de soins.

On est actuellement face à la vague des OMICRON, B1 puis B2. L'OMICRON est effectivement associé, dans la population globale à une moindre sévérité et c'est maintenant bien affirmé, mais reste associé à une morbidité et à une mortalité, même si je n'ai pas de chiffre à donner, qui est importante dans la population immunodéprimée, non répondeuse à la vaccination. C'est l'expérience que j'en ai en tant que clinicien. Cette vague a été composée dans la grande majorité de patients immunodéprimés non répondeurs à la vaccination.

D'ailleurs, pour illustrer cela, la cohorte ANRS, COCOPREV qui est une cohorte des patients recevant un traitement en autorisation d'accès précoce qui a été le RONAPREVE, puis le XEVUDY, puis le PAXLOVID. Quand je regarde simplement les patients ayant été traités par RONAPREVE pour du DELTA ou du XEVUDY pour OMICRON, c'est 77 % d'immunodéprimés avec un âge médian de mémoire qui est de 65 ou 70 ans. On a des patients actuellement qui reçoivent cette stratégie ou ces stratégies, quand je parle des anticorps monoclonaux plus le PAXLOVID, qui est une population très à risque. C'est un des points saillants dans l'analyse des études disponibles.

L'étude EPIC HR me paraît être une étude sans limites en termes d'interprétation. Les patients sont effectivement des patients à risque de progression, mais on remarquera que l'âge médian est plutôt bas, c'est 46 ans. Les facteurs de risques principaux sont métaboliques. Cela représente de vrais facteurs de risque, mais on ne retrouve pas notre population actuelle, parce que 12 % des patients dans EPIC HR avaient plus de 65 ans, et moins de 1 % les patients étaient immunodéprimés.

Le bénéfice clinique, dans le contexte de cette étude, selon la typologie des patients inclus et en fonction de la période à laquelle elle a été réalisée, c'est-à-dire entre juillet 2021 et décembre 2021, soit l'ère du DELTA et peut être le début d'OMICRON, montre un bénéfice clinique qui me paraît extrêmement important, un bénéfice virologique, un delta de 0,7 logs

à J5 entre le groupe PAXLOVID et le groupe placebo. Même si la différence s'atténue ensuite, la décroissance de la charge virale SRARS-CoV-2 est significativement plus importante dans cette phase de traitement par rapport au groupe placebo.

C'est une stratégie qui, à mon sens, représente un réel progrès pour limiter les risques d'évolution vers une forme sévère, dans un contexte où d'autres stratégies thérapeutiques sont disponibles, les anticorps monoclonaux. Je devrais dire « étaient disponibles » parce que l'évolution des variants fait qu'on n'a plus de latitude à utiliser le XEVDY avec le Ba2 actuellement.

Il y a toutefois des limites que j'ai commencé à évoquer dans ce que je disais : la population des études n'est absolument pas la population dans laquelle on utilise actuellement le PAXLOVID. Je n'ai pas de données dans la population immunodéprimée, dans la population très âgée. C'est évidemment une des limites ici qu'on ne peut qu'extrapoler. Il y a éventuellement un bénéfice dans cette population sans qu'on puisse le prouver. Or c'est la population d'intérêt actuellement. On n'a pas non plus de données dans la population ayant une insuffisance rénale, ayant une insuffisance hépatique, au cours de la grossesse et/ou chez l'enfant de plus de 12 ans.

L'autre, la grosse limite, c'est que ces études ont été faites à l'ère du DELTA. Les données *in vitro* disponibles laissent penser que les antiviraux directs, que ce soit le remdesivir, le molnupiravir qui a d'autres limites, dont je ne parlerai pas, et le PAXLOVID ou le nirmatrelvir garde une activité efficace *in vitro*, quel que soit le variant, notamment Ba1 et Ba2. Maintenant, il y a vraisemblablement un *gap* entre l'efficacité *in vitro* et l'efficacité *in vivo*. Peut-être que l'illustration par rapport à cela, c'est justement le molnupiravir qui est efficace *in vitro*, mais dont la quantité d'effets *in vivo* chez les patients était beaucoup plus limitée.

En conclusion, cette stratégie est extrêmement importante pour les patients et pour le système de soins. A l'heure actuelle, on ne peut que présumer de l'intérêt du PAXLOVID utilisé dans le contexte actuel en France, intérêt qui s'il était confirmé pourrait être jugé pour moi comme majeur, bien sûr. Toujours est-il que dans le contexte, en l'attente de données complémentaires, l'utilisation du PAXLOVID chez les patients à très haut risque de formes sévères me semble associée à un rapport bénéfice risque qui est favorable.

Voilà les éléments principaux que j'avais à dire.

M. COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Je propose que l'on donne la parole au Docteur Castan. On réunira les questions et les commentaires après.

M. CASTAN. - Bonjour et merci beaucoup de me proposer de prendre la parole sur ce sujet. Ceci étant, le Professeur Martin-Blondel vient d'énumérer un peu la plupart des points que j'avais listés préalablement, en termes de réserves potentielles et de présomptions quant à l'efficacité maintenue de cette molécule dans la situation actuelle, qui a été évolutive au cours des derniers mois.

Il a parfaitement évoqué une des problématiques majeures, qui est celle de l'absence d'évaluation formelle sur des patients à très haut risque d'évolution défavorable, et en particulier les immunodéprimés, qui est le sujet qui nous intéresse, sur lequel on est de plus

en plus démunis, et avec également l'évolution du spectre d'activité des anticorps monoclonaux. On se centre désormais plutôt sur EVUSHELD, avec un abandon complètement du XEVUDY dans le contexte de la souche actuelle circulante.

La deuxième chose, c'est que cela a été effectivement évalué sur du DELTA, avec les remarques qui ont été proposées sur la relation efficacité *in vitro* - *in vivo*, et dans un contexte de traitement extrêmement précoce, sans qu'on ait l'évaluation de cette molécule en termes de réduction de l'évolution péjorative chez des traitements qui ont déjà un début d'oxygéno-requérance, sans parler de nécessité nécessairement de prise en charge en soins continus.

Une réserve n'a pas été énoncée pour compléter ce qui vient d'être dit, ou je ne l'ai pas entendue, c'est la sous-analyse finalement qui en a été faite, selon le statut sérologique des patients qui étaient inclus. Il était entendu que ces patients ne devaient pas avoir d'antécédents d'infection COVID à l'inclusion. Une part assez significative de ces patients était séropositive pour la COVID. Quand on regarde la sous-analyse des réponses PAXLOVID *versus* placebo entre sérologie négative et sérologie positive préalable, on n'est plus du tout dans le même niveau d'intérêt thérapeutique.

C'est à mettre en exergue à l'ère aujourd'hui d'une couverture vaccinale assez significative, et de l'utilisation malgré tout d'anticorps monoclonaux. Je pense à EVUSHELD désormais à double dose à 300, à la fois à visée curative, mais également en prophylaxie dans le cadre de la circulation de la souche actuelle. Quid chez ces patients du bénéfice et de l'apport complémentaire de PAXLOVID chez des patients hautement immunodéprimés ? Il y avait cette notion, sur laquelle il faudra tout de même avoir un éclairage.

A la lumière de tout cela, comme beaucoup de choses ont déjà été parfaitement résumées, comme je le disais par le Professeur Martin-Blondel, je dirais qu'il y a un véritable intérêt à poursuivre une évaluation rigoureuse de suivi de cohorte de l'utilisation du PAXLOVID aujourd'hui, avec les limites de ces suivis de cohorte par rapport aux indicateurs à relever dans le cadre d'une utilisation précoce en médecine de ville. Il faudrait peut-être analyser quels seraient les freins éventuels. Même si je vois bien cette courbe récente de ré-augmentation que vous avez soulignée de l'utilisation et de l'intérêt du PAXLOVID en ville. A-t-on une idée des freins potentiels de l'usage en médecine de ville ? Il y a un certain nombre de médecins dans notre expérience quotidienne qui reviennent vers nous en nous demandant pour leurs patients, y compris pour des patients qu'on ne suit pas ou qu'on ne connaît pas, de faire la prescription pour eux, d'intégrer les données. Ils ont un peu de mal avec la plateforme. Ils ont des inquiétudes autour non pas des événements indésirables, mais autour des interactions médicamenteuses.

Peut-être qu'il faudrait rentrer dans cette plateforme une saisie des médicaments en cours pour s'assurer qu'il n'y ait pas de... Un outil de saisie des interactions médicamenteuses pour aider les généralistes à s'y retrouver. Parce que souvent, cela représente un frein dans notre expérience quotidienne de terrain sur le recours au PAXLOVID.

Peut-être qu'il y a un défaut d'information sur le bénéfice, les indications réelles de ces patients de manière très précoce en médecine de ville, qui fait qu'un certain nombre de patients n'y ont pas accès aujourd'hui. Ce sont des réflexions un peu à l'emporte-pièce, mais je crois que cet aspect est également relativement important.

Je n'ai pas grand-chose à ajouter en première instance. Merci beaucoup.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Elisabeth.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Je te remercie. Je ne vais pas rajouter grand-chose, si ce n'est effectivement que ce qui nous avait embêtés, comme l'a souligné le deuxième invité expert, c'était le fait que l'essentiel de cette population était séropositive, alors qu'effectivement c'étaient des naïfs de l'infection. Dans l'étude définitive, les auteurs expliquent qu'en fait, il est possible que ce soit finalement une mise en évidence des anticorps anti-SARS-CoV-2 qui apparaissent très précocement dans cette maladie. Ils sont détectés J5, J3 après le début des symptômes.

Je m'explique la courbe d'apparition des anticorps déjà, les IgG et les IgM apparaissent en même temps, quasiment à moins de 24 heures pour ces deux types d'anticorps. Il semble qu'ils apparaissent, cela dépend des études, mais en gros, à J4 ou J5, après le début des symptômes, étant entendu que le début des symptômes est toujours assez compliqué à définir, puisque ce sont des éléments complètement aspécifiques et cliniques, parfois d'une intensité fruste, qui fait que l'on ne prend pas forcément en compte.

Finalement l'explication des auteurs qui disent qu'il y avait beaucoup de séropositifs, mais que ces séropositivités ne reflétaient pas une infection ancienne, mais l'infection actuelle, est possible. Par ailleurs, à l'époque de l'étude, c'était un virus DELTA et un vaccin ALPHA et DELTA. On a bien vu que l'efficacité des vaccins était variable en fonction des souches. Ce qui signifie qu'effectivement, sur DELTA, avec la vaccination anti-ALPHA, l'efficacité était bien moindre chez les séropositifs, si on admet qu'ils étaient séropositifs, pas qu'ils avaient déjà été malades avant l'épisode actuel de la maladie. Mais cela n'enlève en rien l'intérêt de ce médicament qui peut être tout de même utile dans l'hypothèse où le vaccin marcherait moins sur les souches circulantes actuelles ou à venir.

C'était pour la vaccination. La séropositivité des patients inclus, je me rappelle qu'à l'accès précoce, cela nous avait beaucoup perturbés. Finalement, il est possible que ce ne soit pas si perturbant que cela.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est qu'effectivement, il y a une utilisation du produit qui est montée progressivement. Comme l'a dit aussi un des deux experts, l'une des limites à l'utilisation de ce produit, c'était sa prescription et surtout sa co-prescription et le risque d'interactions médicamenteuses majeures à cause du ritonavir. Je pense que les médecins traitants se sont beaucoup méfiés. Nous aussi avons eu pas mal d'appels pour de la réassurance, plus qu'autre chose.

Finalement, le point positif, c'est qu'il n'y a pas eu d'alerte en pharmacovigilance avec l'utilisation de ce produit. Il a été bien utilisé. C'était l'une de nos craintes aussi lors de l'accès précoce. Il n'a peut-être pas été assez utilisé par crainte des interactions, mais finalement utilisé à bon escient. Je trouve que c'est un deuxième élément positif pour l'analyse de l'accès précoce et l'utilisation de ce produit.

Enfin, je voulais dire que de toute façon, dans nos avis, il me semble que l'on met qu'on l'utilise sur les souches sensibles. Cela préjuge donc de l'évolution de l'épidémie. Comme les experts

précédents, il va être très important de suivre la cohorte, en particulier en pharmacovigilance, de toutes ces prescriptions, même après l'accès précoce. C'est un avis qui ne change pas de l'avis de l'accès précoce qui est favorable, avec des éléments d'inquiétude qui sont en partie levés aujourd'hui.

Je précise que nous avons vraiment travaillé ensemble avec Séverine, parce qu'elle est vraiment souffrante. C'est vraiment un avis commun qu'on a donné.

M. COCHAT, Président. - Très bien. Je te remercie. Avant de donner la parole aux associations, Guillaume voulait reparler des interactions.

M. MARTIN-BONDEL. - J'ai omis deux points en fait, mais le Docteur Castan et Madame Aslangul l'ont évoqué : les interactions médicamenteuses sont une limite importante, ce qui laisse tout de même, notamment pour une population particulière qui sont les greffés d'organes, une impossibilité d'utiliser le PAXLOVID dans cette population particulière. On est limité par d'autres éléments. Il y a des médicaments qui peuvent paraître beaucoup plus banals, qui sont pourtant associés à des interactions médicamenteuses importantes. Il y a une limite d'utilisation du fait de ces interactions médicamenteuses qui est un facteur limitant d'utilisation. Ce n'est pas le seul, comme le Docteur Castan l'a dit.

Le deuxième point, c'est le suivi virologique. Le PUT n'a pas prévu de suivi virologique du risque de sélection de mutations de résistance. Or on l'utilise dans une population d'immunodéprimés qui vont répliquer à fort niveau et éventuellement pendant des périodes prolongées. A ma connaissance qui est peut-être tout à fait biaisée parce que ce n'est pas tous les jours que j'ai le temps de me poser là-dessus, mais il n'y a pas de données sur la sélection de résistance. Or je ne vois pas bien pourquoi ce ne serait pas possible. Ce suivi de mutation, de résistance, n'a pas été du tout prévu, et c'est aussi un des facteurs d'inquiétude qu'on pourrait avoir.

M. COCHAT, Président. - Oui tout à fait. Elisabeth, un complément aussi ?

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT. - Oui, sur le premier point que vous avez évoqué, les greffés et leurs immunosuppresseurs qui empêcheraient l'utilisation, il semble tout de même possible pour ces malades de suspendre le traitement. Il est possible de suspendre la cyclophosphamide quelques jours de façon à pouvoir administrer en cure très courte, puisque c'est une cure très courte de cinq jours, le médicament. C'est une option thérapeutique dont on ne parle pas du tout.

Les greffés sont généralement suivis par des spécialistes, et peut-être que certains le font. Mais c'est une des possibilités de suspendre le traitement qui empêche co-prescription de ritonavir pendant cinq jours, de faire les dosages de façon à, ensuite, ne pas les sous-doser. C'est une possibilité qui permet l'utilisation du produit dans cette population. C'est assez contraignant, c'est sûr, mais c'est possible.

Pour ce qui est du suivi virologique, le PUT n'a pas pu recommander à l'époque de prélèvement systématique de la charge virale nasale pour l'étude, éventuellement de la sélection de la résistance. En fait, c'était pour des questions pratiques évidentes, puisque c'était un traitement plutôt réservé à l'ambulatorio et à la ville. Mais il avait aussi été discuté

à l'époque, dans mon souvenir, le fait qu'un traitement court de cinq jours n'était pas forcément très sélectionnant sur cette résistance, malgré des charges virales plus élevées et plus prolongées chez les patients immunodéprimés. Cela avait été discuté, il me semble, à l'époque. C'est un argument qui avait été donné, et qui ne valait pas justement pour les anticorps dont la durée de vie est beaucoup plus longue. Cela nous paraissait rassurant de le maintenir sans suivi virologique.

M. COCHAT, Président.- Je confirme que c'est ce qu'on avait avancé comme argument. Avant de répondre aux questions, il y a les contributions d'associations. Je ne sais pas qui les lit.

M. THIERRY, membre de la CT.- C'est moi. Il y en a deux, l'AFPric, c'est une association agréée qui s'intéresse à la polyarthrite rhumatoïde. Elle est très succincte, elle a peut-être été faite dans l'urgence, mais ce qu'il faut retenir que l'AFPric demande une évaluation indépendante de l'efficacité en vie réelle.

Celle qui est un peu plus longue, c'est la contribution de l'Association des Sclérodermiques de France qui cosigne avec le coordonnateur de la filière FAI20, ce sont les maladies immunologiques et inflammatoires rares, qui réunissent 16 associations. L'Association des Sclérodermiques de France est agréée et en voie de renouvellement de l'agrément. Je passe sur l'impact de la maladie, puisque le COVID aigu et le COVID long sont cités pour revenir à l'essentiel. Ils voient que ne pas être hospitalisé apparaît comme un plus évidemment, pour diminuer le risque de formes graves. Il est également cité que restreindre l'indication aux patients à risque aura un effet sur l'impact économique.

Malheureusement, je rapporte ici qu'il y a deux erreurs. Il y a marqué « EVUSHELD peu ou pas efficace sur le variant 2b et le sotrovimab « efficace dès les premiers symptômes ». Évidemment, c'est faux, je dois le dire aussi. À ma connaissance, la FDA vient de retirer l'autorisation de marché du sotrovimab, il y a deux jours. C'est un peu étonnant de voir l'augmentation de la courbe de prescription en France.

Voilà pour ces contributions qui évidemment sont positives dans la mesure où le médicament réduit le risque de formes graves.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Je te remercie. On va prendre les questions. Jean-Christophe Lega.

M. LEGA, membre de la CT.- Merci à nos experts. J'avais une question sur l'impact de la vaccination sur la quantification de l'effet de ce médicament, au sens où l'on est bien d'accord, c'était des patients qui n'étaient pas vaccinés. C'est un critère d'exclusion. J'ai lu que Pfizer a fait une annonce précoce montrant que dans l'étude chez les patients vaccinés EPIC SR, les intermédiaires étaient négatives. C'est ma première question.

Deuxième question sur la contribution de patients, qu'entend-on par analyse indépendante, Jean-Pierre ?

M. MARTIN-BLONDEL.- Pour la première question, si je peux me permettre d'essayer d'y répondre, il apparaît relativement clair que dans la population immunocompétente répondant à la vaccination, on n'a vraisemblablement pas besoin d'un traitement antiviral.

Cela ne m'étonne donc pas vraiment que le traitement antiviral ne soit pas associé à un bénéfice chez les patients « tout venant », vaccinés, à jour des deux doses plus un booster, voire bientôt un deuxième.

Sauf que ce n'est pas cette population du tout qui nous intéresse, ce sont les non-répondeurs vaccinaux. On va rester même chez des gens qui ont été vaccinés, mais qui ne vont pas y répondre, avec des patients séronégatifs ou avec un taux d'anticorps positif, mais avec des corrélats qui n'existent toujours pas d'ailleurs pour la protection anticorps, on va rester à cet état des lieux. Quand on est immunocompétent répondant à la vaccination, on n'a pas besoin, même quand on a des facteurs de risque avec OMICRON, de traitement antiviral. D'ailleurs, cela appelle peut-être à revoir un peu le périmètre de l'accès précoce, à mon sens.

Par contre, les immunodéprimés non répondeurs vont rester avec des sérologies, même si elles sont positives, qui sont peu efficaces en termes de protection et le bénéfice du traitement va rester très important chez eux.

Pour la deuxième question, je ne sais pas répondre.

M. COCHAT, Président.- Merci. Jean-Pierre.

M. THIERRY, membre de la CT.- Pour reprendre le verbatim de la contribution, l'AFPric « *son efficacité doit être avérée, le bénéfice supérieur existant. La qualité de vie des patients doit être améliorée pour ce faire et être évaluée en conditions de vie réelles, sur une période suffisamment longue pour permettre d'obtenir des données fiables. Un bénéfice clinique constaté, il est marqué, en établissement doit être consacré par les patients avec des moyens de recueil des informations adaptées permettant l'indépendance de la réponse.* » Je ne peux pas en dire plus.

M. LEGA, membre de la CT.- Merci aussi.

M. COCHAT, Président.- Merci Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour. D'abord, je voulais dire que je partageais tous les points d'interrogation qui ont été détaillés par Monsieur Martin-Blondel. J'avais deux questions. La première : dans les données cliniques, a-t-on une efficacité en fonction du délai de la mise en route du traitement par rapport aux symptômes ? La deuxième, qui concerne bien sûr la vraie cible, les immunodéprimés, j'ai cru comprendre que ce traitement est plutôt virostatique que virucide. On est de toute façon dans le domaine des hypothèses et des extrapolations. Pensez-vous qu'il faudra envisager chez eux une durée de traitement plus longue qui à ce moment-là poserait aussi la question de la pression de sélection ?

M. MARTIN-BLONDEL.- Par rapport au délai des données que je connais, avoir été traité dans les trois premiers jours et les cinq premiers jours, ce n'était pas associé à une différence en termes de réduction du risque d'hospitalisation. Je n'ai pas à ma connaissance de données sur les patients traités plus tardivement par rapport au début des symptômes. Là encore, je pense que dans une population générale immunocompétente développant des réponses immunitaires adéquates, plus on va traiter tard, moins on aura de bénéfices parce que la

réponse va se faire. Dans la population immunodéprimée d'intérêt, traiter plus tard que cinq jours est potentiellement pertinent, mais je n'ai pas là les données pour en parler.

Je ne sais pas si le Docteur Castan veut rebondir là-dessus.

M. CASTAN.- Non, mais le professeur Martin-Blondel me devance à chaque fois sur mes positions qui sont tout à fait tout à fait similaires. Je crois que le nerf de la guerre, aujourd'hui, les choses ont évolué. On a une molécule potentiellement réellement active, mais sur laquelle aujourd'hui, notre problématique s'est déplacée autour de l'immunodéprimé, et exclusivement de l'immunodéprimé. Cela change complètement la donne, et cela change complètement le logiciel des modalités de prescription. Dans ce que vous venez de dire, je suis complètement d'accord sur l'idée qu'il faut reconsidérer le timing maximum de l'usage de ces molécules et rattraper probablement des patients. Il y a un réel bénéfice, probablement à évaluer, à considérer, mais à utiliser ces molécules.

Après, il y avait le deuxième niveau de question qui était également pertinente. C'est : faut-il prolonger au-delà parce qu'on a un risque d'effet rebond, probablement au-delà des cinq jours chez les immunodéprimés ? C'est la deuxième question. On n'a rien résolu. Faut-il combiner PAXLOVID et les anticorps monoclonaux dans un même temps pour que l'un prenne le relais de l'autre, secondairement, avec des relargages, y compris de EVUSHELD par voie yem pour essayer prolonger la durée plus longtemps, etc. ? Cela va se combiner, mais on sent bien que cela va se jouer entre les anticorps monoclonaux et PAXLOVID. Il y a de la place pour les deux. Il y a encore beaucoup plus de questions que l'on a probablement de réponses. Mais il faut recentrer le positionnement du PAXLOVID autour de la problématique aujourd'hui de l'immunodéprimé.

M. MARTIN-BLONDEL.- Par rapport à la durée de traitement, on parlait du risque de sélection de résistance, mais l'absence de suivi virologique disponible en dehors de la cohorte COCOPREV est pour moi, une limite. Parce que peut-être que cinq jours de traitement, c'est effectivement associé à une pression de sélection qui va être relativement courte et pas suffisante pour générer. Mais d'un autre côté, même sans parler de sélection de mutation, de résistance, l'évolution des charges virales après cinq jours, on n'en sait rien. A part dans les données de EPIC H ou ils montrent jusqu'à J 14. Mais encore une fois, la population n'est pas celle qui est la population d'intérêt actuellement.

M. CASTAN.- C'est le sujet important, mais autour de la pression de sélection, elle est à titre individuel et elle est à titre collectif également. Si l'on considère effectivement que la cible désormais fait évoluer le positionnement de la molécule, si la cible se centre autour des immunodéprimés, on envisage malgré tout une utilisation moindre en population générale, y compris des gens à moindre risque de conversation, du moins qui ont une immunité suffisamment solide pour éviter une complication. Cela fait qu'à l'échelon collectif, on risque d'avoir une pression de sélection antibiotique qui est réduite. C'est aussi à prendre en compte dans la décision.

Ensuite, cela reste une antiprotéase. On connaît bien ces molécules dans le cadre du VIH, et on sait bien que la problématique, c'est l'utilisation de ces molécules à charge virale très haute, et à mesure que l'on contrôle et que l'on diminue la charge virale, la pression de sélection et le risque de sélection de mutation est probablement moindre au fil du temps. Il y

a probablement un enjeu de pression de sélection très forte au début du traitement, mais ce n'est pas nécessairement le fait de le prolonger de manière durable au-delà des cinq jours qui va augmenter à titre individuel le risque de sélection.

M. COCHAT, Président.- OK. Elisabeth, tu voulais compléter ?

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Ce que je voulais dire, c'est qu'effectivement, la population d'intérêt aujourd'hui, ce sont les immunodéprimés qui ne répondent pas à la vaccination. On n'a pas les données précises dans cette population, c'est une évidence, ni virologique, ni même clinique. Néanmoins, on se prononce sur un schéma thérapeutique qui est le schéma général, à savoir cinq jours de traitement. Pour l'instant, on ne nous demande pas de nous positionner vis-à-vis d'un schéma combiné avec les anticorps monoclonaux ou autres, ou avec une durée prolongée d'utilisation. Ce sont des questions qui se posent, mais aujourd'hui, on ne nous demande pas d'y répondre. C'est pour tempérer un peu l'ambiance de cette fin de discussion.

M. COCHAT, Président.- François Lacoïn.

M. LACOIN, membre de la CT.- Merci pour ces présentations. Juste deux ou trois commentaires par rapport à ce que vous avez en ADI sur la prescription en médecine générale en particulier. D'abord, pour dire qu'il n'y a pas eu beaucoup de prescriptions, c'est vrai. Au total, on est à 3 500 prescriptions à l'heure actuelle, à peu près. Ce n'est pas très différent de ce qui se passe dans les autres pays européens. En Allemagne, on est à peu près dans les mêmes chiffres, ce n'est pas très différent. Ce qu'on peut dire tout de même, c'est que c'est la première fois qu'un produit en accès précoce a une prescription en ville et par les médecins généralistes. C'était tout de même une nouveauté. Deuxièmement, les modalités de prescription étaient un peu compliquées parce que l'accès à la plateforme n'était pas très simple. Deuxièmement, une fois que l'on accédait à la plateforme, on s'apercevait au bout d'un certain temps que finalement le patient n'était pas éligible. On avait passé déjà un quart d'heure ou une demi-heure pour essayer de faire une prescription, et on s'apercevait au bout d'une demi-heure que le patient n'était pas éligible. Cela ne donnait pas tellement envie aux généralistes de probablement recommencer. Cela a été un peu difficile.

C'est quelque chose qui va changer parce qu'avec le droit, le droit commun, cela va aller apparemment très vite. Les informations que j'ai du ministère, parce qu'on a eu une réunion. C'est un deuxième point, une équipe travaille sur la communication avec les médecins généralistes, mais aussi avec les urgentistes. Il y a deux groupes distincts avec Xavier Lescure, du cabinet d'Olivier Véran. On travaille pas mal sur cet aspect communication et on va écrire quelque chose qui va sortir assez vite. Une communication grand public est prévue et une communication professionnelle va arriver assez vite sur le produit. Cela va d'ailleurs poser problème parce que si on décale un peu la cible, et si on est vraiment sur une prescription des immunodéprimés, cela va peut-être encore poser un peu question dans la communication vis-à-vis des professionnels, même si nous ne sommes pas assez bien d'accord sur l'indication. Le travail se fait en termes de communication, il va aboutir.

L'une des difficultés aussi, c'était effectivement que c'était difficile à gérer le problème des associations médicamenteuses en différenciant les vraies contre-indications d'associations médicamenteuses et les adaptations de doses qui sont deux choses différentes, mais qu'il va

falloir cibler avec un accès facile. Cela va être *via* internet, probablement pour savoir comment on peut gérer ces associations qui sont une vraie crainte et un vrai frein pour le médecin prescripteur généraliste, bien évidemment.

Voilà, les quelques remarques que je voulais faire. Merci.

M. COCHAT, Président.- Tout à fait François. Je crois qu'on a un peu plus d'utilisation. Je crois qu'on a passé les 4 000, mais on n'est pas quelques chiffres près.

M. LACON, membre de la CT.- C'était les chiffres d'il y a huit jours.

M. COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Etienne, une question ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Une question assez courte. En gros, l'industriel demande un remboursement dans l'indication de toute l'AMM, c'est-à-dire la population globalement de l'étude. Si j'ai bien compris les discussions entre les différents experts, vous considérez que c'est tout à fait légitime de limiter à la fois les patients qui sont non-répondeurs à la vaccination et les patients qui ont des facteurs de risque d'évolution, et selon, j'imagine, les critères de l'ANRS-MIE. En regardant les critères d'évolution vers une forme grave selon l'ANRS-MIE, ils ne sont pas du tout superposables à ceux de la population de l'étude telle qu'analysée pour l'AMM. Par exemple l'âge, c'est 60 ans dans un cas, 65 ans dans l'autre ; l'IMC, c'est 25 et 30 ; dans un cas, le tabagisme est un facteur de risque, dans l'autre, cela ne l'est pas. Il faut vraiment clarifier quels sont les facteurs de risque d'évolution vers une forme grave que l'on va considérer pour éventuellement donner un SMR insuffisant en miroir dans la population qu'on ne considère pas d'intérêt.

La deuxième question, c'est que faire des patients immunodéprimés non-répondants à la vaccination et qui ont eu une prophylaxie, notamment par EVUSHELD ? Cela correspond tout de même à une partie des malades immunodéprimés. Si je comprends bien, vous faites la différence entre avoir reçu une immunisation « passive » par EVUSHELD et des patients qui seraient répondeurs à la vaccination, mais pourtant atteints de facteurs de risque d'évolution vers une forme grave. Faut-il exclure, ou pas, ces patients du remboursement et surtout de la question clinique qui va se poser tous les jours ? Faut-il donner du PAXLOVID à mon patient qui a eu de l'EVUSHELD, *versus* faut-il donner du PAXLOVID à mon patient qui a été vacciné et qui a répondu à la vaccination ? Pour cette deuxième partie, j'ai compris que vous êtes disiez plutôt non sur des arguments que j'ai bien entendus.

M. MARTIN-BLONDEL.- La réponse est vraiment compliquée. Pour la deuxième partie de la question, c'est simple, pour moi en tout cas. Un patient qui est sous EVUSHELD est par définition, un patient non répondant à la vaccination, par définition à haut risque d'évolution. Si j'ai un COVID incident, et c'est sur les données strasbourgeoises transplantées de Madame Gaïa, c'est 10 % des patients qui ont été, à l'époque du Ba1. Cela va probablement changer avec le Ba2, ou on espère que cela va changer avec le Ba2 d'ailleurs. Mais un patient qui fait un COVID incident sous EVUSHELD, la question, c'est : que fait-on ? C'est surtout difficile de savoir ce qu'on fait par rapport aux anticorps monoclonaux ? Mais si on peut avoir du PAXLOVID, à mon sens, on le met sous PAXLOVID. Finalement, c'est un COVID dans les premiers jours des symptômes qui est en échec de la stratégie de prophylaxie primaire. Ce

patient ayant un COVID incident est à mon sens éligible à un traitement curatif précoce par PAXLOVID quand on peut lui administrer.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Les vaccinés sont-ils dans la même situation ? Les COVID incidents chez un patient vacciné, un patient à très haut risque de COVID sévère ?

M. MARTIN-BLONDEL.- C'est là où c'est compliqué.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est la différence entre les anticorps qui sont liés à la vaccination et les anticorps passifs.

M. MARTIN-BLONDEL.- Oui, je le fais, parce que regardez le caractère neutralisant du cilgavimab dans l'EVUSHELD, qui est une monothérapie, efficace, un caractère neutralisant qui a pris un delta de moindre efficacité, d'un ratio 7 à 10 entre le WUHAN, le DELTA, puis le Ba1, Ba12. Oui, le caractère neutralisant de l'EVUSHELD n'est pas optimal du tout. Je fais une différence avec un patient qui a bien répondu à sa vaccination, un patient immunocompétent répondeur à la vaccination effectivement.

M. LENGLINE, Vice-Président.- S'il attrape le COVID, c'est qu'il n'a pas bien répondu.

M. MARTIN-BLONDEL.- Non, parce qu'il n'a pas forcément les mêmes risques d'évoluer vers une forme sévère. Je peux être vacciné et faire un COVID avec une infection possible, symptomatique, et je ne vais pas évoluer vers une forme sévère parce que mon immunité est en place. Si je suis immunodéprimé avec une immunité pas en place, là j'ai un risque important.

Si je peux me permettre, d'ailleurs, le périmètre ne se recoupe pas complètement de l'éligibilité des patients entre le ROZAPREVE, le XEVUDY et le PAXLOVID. Comment rajouter de la complexité à la complexité ? C'est dommageable pour le clinicien de base que je suis. Dans un cas à plus de 80 ans, je peux faire, dans l'autre cas, il faut que j'aie plus de 65 ans avec une comorbidité. Je comprends les cliniciens qui sont vraiment dans la difficulté quand on ne suit pas au quotidien ce genre de problématique.

Qu'est-ce que cela pourrait être ? Je serai bien en difficulté de répondre. Oui, l'OMICRON a une sévérité moindre dans la population globale, a fortiori vaccinée. Parce que l'obésité est un vrai facteur de risque, par exemple. On peut être obèse, immunocompétent, répondant à la vaccination, et pourtant, peut-être que dans l'avenir, à distance du deuxième booster, ils vont être de nouveau à risque. Je ne sais pas répondre à la question et j'espère que le Docteur Castan va venir m'aider.

M. CASTAN.- Ce n'est pas sympa cette phrase. Je suis d'accord avec toi. En pratique, aujourd'hui, on est autour de la table pour une relecture des éléments disponibles pour affirmer le bénéfice d'une molécule qui a été évalué dans des conditions différentes à la situation qui est celle d'aujourd'hui. C'est extrêmement compliqué.

Si l'on s'appuie sur les données complètes de l'essai EPIC HR, dont on dispose, les conditions aujourd'hui des patients à risque de complications, et je ne parle pas de haut risque, je mets en dehors l'immunodépression qui est une problématique différente parce que c'est une absence de réponse potentielle ou insuffisance de réponses qui, avec ou non, des

comorbidités usuelles associées, risquent très clairement d'évoluer vers une forme péjorative. Mettons cela à part, prenons uniquement la problématique des comorbidités usuelles dont on voit que tout de même, dans l'étude dont on parle, c'était l'HTA, c'était le fait de fumer, c'était le fait d'avoir un surpoids modéré. Dans la grosse majorité, c'était ce trio, ce qui fait beaucoup de monde. Sur cette sous-population précise qui est l'essentiel de la cohorte de l'étude, de la file active de l'étude, on se rend bien compte qu'aujourd'hui, si on rajoute la vaccination qui a tout de même un degré d'efficacité réelle, allez proposer que cette molécule et probablement apporter un bénéfice potentiel qui justifie le même niveau d'AMR, cela me paraît extrêmement compliqué. C'est cela l'enjeu d'aujourd'hui.

À l'inverse, on n'a pas d'éléments de preuve sur l'efficacité totale et complète chez l'immunodéprimé, mais on se dit que c'est l'arme dont on ne peut pas se passer, y compris dans une situation de doute, d'efficacité totale et complète, et de tout ce qui a été dit sur le risque de mutation, de résistance, etc. On ne peut pas, à mon avis, faire l'impasse d'un point de vue déontologique et scientifique sur le recours à des antiviraux dans une phase aiguë précoce de maladie virale, avec répllication virale, avec des gens qui ont des PCR plasmatiques COVID positives, dont on ne maîtrise pas complètement ce qui se passe également dans les organes, avec le neurotropisme du virus, etc.

M. COCHAT, Président.- On ne vous entend plus.

M. CASTAN.- Je pense qu'il faut à la fois un levier. Il est logique et cohérent de proposer à des patients immunodéprimés, y compris qui ont eu des anticorps monoclonaux, une phase d'activité antivirale parce que cela a du sens. Et secondairement, on mise sur la suite, sur le relais de thérapeutiques de support immunologique, alors que chez le patient en surcharge pondérale significative de 50 ans, mais parfaitement vacciné, à ce jour sur les souches virales actuelles. Peut-être que dans six mois on dira l'inverse sur des souches virales à venir, mais sur les souches actuellement circulantes, on a tout de même largement le sentiment que ces patients, en dehors de complications indépendantes de la COVID, on parle bien d'autre chose, évoluent plutôt favorablement lorsqu'ils sont vaccinés, ou du moins pour lesquels on a la certitude que le PAXLOVID apporte un bénéfice.

On m'a tendu la perche sur un deuxième élément de réponse qui était difficile, mais si on veut poser le problème, il faut le faire de cette manière.

M. MARTIN-BLONDEL.- Je suis complètement d'accord avec le Docteur Castan. Mon incertitude, c'est notamment avec les patients âgés ayant des facteurs de risque métaboliques non immunodéprimés. Dans ma pratique, je ne proposais pas le traitement curatif précoce chez les vaccinés immunocompétents, quel que soit leur facteur de risque, autre que l'immunodépression, j'entends. Parce qu'on ne pouvait pas le faire, on n'avait pas les moyens et parce que quand ils sont vaccinés, cela n'avait pas de bénéfice.

La question, c'est avec l'immunité post-vaccinale qui ne semble pas très longue, après le booster, pour lequel on commence à parler du deuxième booster, c'est à partir de quand les patients qu'on appelle bien vaccinés vont devenir de nouveau à risque accru de développer une forme sévère ? Je pense notamment aux patients âgés. C'est là mon inquiétude actuelle. D'ailleurs par rapport à l'évolution du Ba2.

M. COCHAT, Président.- Elisabeth. Je partage ce que tu viens de dire, Guillaume, c'est sûr.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- C'est sûr, mais il me semblait qu'on devait tout de même se positionner pour le médicament, non pas en fonction de l'épidémie du jour, mais beaucoup plus largement. C'est ce qu'on avait décidé, sinon, il faudrait prendre des avis tous les trois mois. Finalement, on doit se positionner sur la demande d'AMM précise de l'industriel. C'est la règle, c'est comme cela. On doit se positionner dans l'hypothèse où le PAXLOVID reste efficace sur la souche contre laquelle on va le prescrire. La population, c'est celle qui est définie par l'étude avec la population à risque de formes graves. Cela n'enlève en rien le problème des immunodéprimés et des grands immunodéprimés qui ne répondent pas aux vaccins. Je suis d'accord avec vous, mais je ne pense pas que ce soit un traitement à réserver uniquement aux grands immunodéprimés qui ne répondent pas au vaccin.

Aujourd'hui, on répond plus ou moins bien au vaccin contre OMICRON, puisque l'on peut faire le Ba1, le Ba2 sans être immunodéprimé. La sécurité vaccinale est donc ce que l'on appelait avant pour l'accès précoce, il y a trois mois, la séropositivité conférée plutôt par le vaccin, c'est forcément très efficace. Mais finalement, peut-être que cela ne va pas être toujours. Je pense sincèrement qu'il faut essayer de sortir un peu du débat qui est adapté à la situation actuelle et se positionner dans une forme plus générale.

Ne pas pouvoir prescrire avec ce traitement facilement pour des patients ambulatoires, âgés, je pense qu'il faut reprendre les critères de l'étude, puisque c'est là qu'on a eu les preuves, pas forcément très immunodéprimés, mais un peu en surpoids, etc. Je pense qu'on fermerait la porte peut-être à l'épidémie dans trois, quatre ou cinq mois.

C'est pour cela que les problématiques d'aujourd'hui sont très importantes. Mais ce médicament ne doit pas être restreint en accès facile à une population très marginale. Ce n'est pas dans le sens négatif, mais dans le sens numérique. Cette population marginale, ce sont les grands immunodéprimés, pour lesquels nous n'avons pas grand-chose à offrir actuellement, et pour lesquels sûrement il faudra revoir les schémas thérapeutiques de PAXLOVID et des combinaisons, peut-être avec des anticorps.

Je pense qu'il ne faut pas restreindre notre avis à cette population, les grands immunodéprimés, pour laquelle effectivement, on est en impasse thérapeutique.

M. COCHAT, Président.- Sur cet élément, je repasse la parole ensuite à Monsieur Castan, mais Lise a eu des infos parce qu'elle était en lien avec l'ANRS-MIE. Peut-être que Lise, tu veux intervenir ?

M^{me} ALTER, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je serai très rapide, simplement parce que l'ANRS-MIE n'a pas pu être présente aujourd'hui, mais je me fais le relais notamment de Brigitte Autran et Yazdan Yazdanpanah, qui est dans la même ligne que ce que vient d'expliquer Elisabeth. Je me fais aussi le relais des professionnels de terrain et explique qu'il serait mal compris qu'on restreigne l'indication aux seuls non-répondeurs ou aux grands immunodéprimés, dans la mesure où on ne peut pas présager de ce qui va se passer par la suite.

Je vous rappelle que c'est un avis de droit commun qui va inscrire cette évaluation dans la durée. Cela ne veut pas dire que vous ne pourrez pas réévaluer, si vous le souhaitez à un moment ou à un autre, mais il faut anticiper le fait que votre avis va s'inscrire dans la durée. Ce serait un peu difficile à comprendre qu'il y ait une restriction aussi importante dans le contexte actuel où il y a encore beaucoup d'incertitudes, et il pourrait y avoir un besoin, en particulier pour les patients à risque de forme sévère qui ne sont pas seulement les grands immunodéprimés.

En tout cas, l'ANRS-MIE défend une indication large telle que celle de l'accès précoce. C'est ce que je voulais vous indiquer.

M. COCHAT, Président.- Bernard Castan.

M. CASTAN.- Effectivement, je comprends complètement l'idée de cette position. On a traité à part le problème des immunodéprimés, on ne va pas y revenir. La seule chose c'est qu'il faut surtout qu'on s'entende bien sur quel argument repose notre décision de maintenir à ce jour dans la situation malgré tout actualisée, le recours à cette molécule. On n'est plus au même niveau d'éléments de démonstration de preuve que ce qui a été fait à l'époque d'EPIC HR.

Aujourd'hui, on est sur une extrapolation de l'efficacité potentielle et du bénéfice de cette molécule chez des patients qui, malgré tout, ont une réponse immune. C'est à prendre en compte. Quand vous avez évoqué tout à l'heure l'interprétation qui a été faite des gens qui avaient une sérologie positive *versus* sérologie négative dans le décès. Réponse immune très précoce, cela ne veut pas forcément dire que ce sont des gens qui avaient eu un contact COVID antérieur. Pour autant, si c'est réellement cela, il y a une différence significative entre ceux qui ont une réponse anticorps+ et ceux qui n'en ont pas, au niveau de l'essai thérapeutique.

Cela veut dire que si c'est le fait d'être en capacité d'avoir une réponse très précoce immune par rapport à ceux qui la décalent, l'élément de réponse qui explique cela, c'est à discuter. Je n'en suis pas complètement totalement convaincu. C'est l'interprétation qu'avaient faite les auteurs, effectivement.

Aujourd'hui, le maintenir, pourquoi pas, mais il faut bien qu'on dise très clairement dans les commentaires du maintien dans les populations à redéfinir tel que c'est défini dans les critères de l'ANRS-MIE, qu'on l'utilise, mais avec des éléments de preuve qui sont tout de même relativement faibles dans le contexte actuel me semble-t-il.

M. COCHAT, Président.- On a d'autres questions. Jean-Christophe Mercier.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je voulais demander aux experts comment ils qualifiaient la quantité d'effets. Je crois me souvenir que les chiffres étaient, dans le groupe traité, 0 décès *versus* 9 dans le groupe placebo. D'un autre côté, c'était sur 600 ou 800 patients. En d'autres termes, évidemment, le fait de réduire ne serait-ce que d'un mort, c'est tout à fait utile pour celui qui est concerné, mais la quantité d'effets ne me paraît pas très importante par rapport à la revendication d'une ASMR I qui avait été, je le rappelle, attribuée pour le vaccin contre Ebola. Là, c'était véritablement une prévention presque totale des décès. Là, comment qualifiez-vous ce bénéfice par rapport à la demande d'une ASMR I ?

M. MARTIN-BLONDEL.- Je manque d'expertise sur ces niveaux de bénéfice. Pour moi, le bénéfice est double. Il y a une vraie réduction du risque d'hospitalisation, donc il y a un bénéfice individuel. Il y a un bénéfice à titre collectif aussi sur le système de soins, parce qu'en limitant les hospitalisations, on limite tous les dégâts collatéraux. Cela mérite-t-il une ASMR I ou pas ? Je ne sais pas bien répondre. Ce n'est pas zéro évolution vers une forme sévère, effectivement, à partir du moment où l'on est traité, dans la population pour laquelle on a les données d'ailleurs. Parce que dans la population qui nous intéresse, on ne sait pas.

Par contre, la réduction du volume de patients hospitalisés pour le système de santé et le plan collectif, je ne sais pas si cela rentre dans la discussion, me semble très important.

M. MERCIER, membre de la CT.- D'accord.

M. COCHAT, Président.- Albert Trinh-Duc.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Pour aller dans la continuité de ce qu'il vient de dire Jean-Christophe, finalement, ce qui préoccupait il y a quelques mois, c'était les orientations réanimation. Or on voit bien tout de même que les patients peuvent venir à l'hôpital, puisque le nombre d'hospitalisations est encore conséquent, mais que le nombre de patients en hospitalisation d'unité de soins intensifs est tout de même bien moindre. Cela veut dire que pour revenir à la taille de l'effet dont parlait Jean-Christophe, là aussi avec l'évolution, il faut le voir différemment du temps des premiers variants à la situation actuelle. Puisque comme Monsieur Martin-Blondel parle de la charge en soins au niveau des hôpitaux, en particulier au niveau de la réanimation, elle n'est plus du tout la même qu'elle est maintenant. Le poids qu'on va donner à l'ASMR, forcément, on est obligé d'en tenir compte.

J'entends aussi ce que dit Elisabeth, qu'il faut avoir une vision un peu globale dans le temps, mais malgré tout on est obligé de tenir compte de cette évolution pour justement définir notre choix.

La deuxième remarque, c'était par rapport à l'association avec les... Là aussi, je suis désolé, Elisabeth, cela ne va pas dans le sens de ce que tu disais. C'est-à-dire que je voudrais avoir une vision stratégique thérapeutique. Tout à l'heure, les experts mettaient en avant l'intérêt d'associer les anticorps avec le PAXLOVID. Or le seul anticorps dans ce positionnement, c'était, je parle au passé, XEVUDY. Or la littérature nous montre et la FDA a pris les devants et a retiré l'indication.

J'ai lu le rapport de Monsieur Martin-Blondel qui parle de l'EVUSHELD, mais dans une administration différenciée par rapport à celle qui est faite dans l'indication actuelle, c'est-à-dire par voie intramusculaire. Je pose la question au niveau du SEM, est-ce à notre niveau que doit se décider le fait par exemple d'un usage, comme le proposait à titre compassionnel Monsieur Martin-Blondel, du XEVUDY par voie IV, par exemple, en association notamment pour les patients les plus fragiles ?

Voilà deux remarques par rapport à cela.

Troisième remarque, c'était par rapport à ce que disait Elisabeth aussi sur l'usage assez généralisé, il ne faut pas oublier qu'avec le PAXLOVID, on l'a dit tout à l'heure, il y a un certain

nombre d'interactions médicamenteuses. Finalement donner un médicament, alors qu'on sait que possiblement, le risque de faire une forme grave qui est tout de même assez limitée, en balance avec des interactions médicamenteuses qui ne sont pas faciles à gérer, pour la médecine de ville en particulier, puisque cela a été dit comme cela. Cela mérite tout de même d'être réfléchi.

Ma dernière remarque pour Monsieur Martin-Blondel ou Monsieur Castan, finalement l'interaction médicamenteuse, est-ce véritablement un problème ? Puisqu'on l'a vu par rapport aux greffés par exemple, où on pouvait tout à fait, et c'est ce que j'ai fait il n'y a pas si longtemps que cela, suspendre les médicaments interrogés. Cela permet de traiter les patients. Finalement, ce qui pouvait être un frein il y a quelque temps l'est probablement beaucoup moins maintenant. Excusez-moi d'avoir été un peu long

M. MARTIN-BONDEL.- Effectivement, on en vient en pratique-pratique, de manière pragmatique, quand on a des appels au notamment de nos collègues de spécialités à faire faire fi de ces interactions médicamenteuses en essayant de passer en force malgré les interactions potentielles qu'on juge mineures, avec un rapport bénéfice-risque favorable du fait de l'absence d'alternatives anticorps monoclonal.

Quand on avait le XEVUDY sur le Ba1, on réservait le XEVUDY à un patient qui ne pouvait pas avoir le PAXLOVID. Maintenant que l'on n'a plus que le PAXLOVID qui en théorie devrait être efficace, c'est PAXLOVID au maximum, c'était dans l'avis que je me permettais de donner. Si le PAXLOVID n'est vraiment pas utilisable, parce que la contre-indication est formelle, c'est ce que les cliniciens vont faire en ce moment. Ils font du compassionnel EVUSHELD sans aucune donnée. Encore une fois, on ne le fera que chez les patients qu'on estime à risque majeur parce que, pour les autres patients, on ne proposera pas ces traitements, en ce moment.

M. COCHAT, Président.- Dernière question de Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- J'avais deux remarques. La première, c'est que depuis l'accès précoce, il y a eu de nombreuses demandes. On a vu un barflot tout à l'heure. Sait-on combien étaient concernés par des immunodéprimés ? Sait-on combien ont été hospitalisés ? Ou on n'a pas du tout d'information ?

La deuxième, vous insistez sur la population de l'étude en disant qu'on n'a rien sur les immunodéprimés. Il me semble aussi que cette population d'études ne devait pas avoir été vaccinée. J'ai une double question. Était-ce vraiment éthique de faire un essai contre placebo plutôt que contre vaccination ? Pourquoi n'ont-ils pas été vaccinés, en bref ? Pourquoi ne parlez-vous pas du fait de restreindre maintenant l'accès ou le périmètre de remboursement aux malades ? Je parle des non-immunodéprimés qui ont des facteurs de risque que vous appelez biologiques, ou que sais-je, mais qui ne sont pas vaccinés.

M. MARTIN-BONDEL.- L'étude, de mémoire, c'est juillet 2021 à décembre 2021. Pourquoi n'étaient-ils pas vaccinés dans l'étude alors que la vaccination dans les pays, dans lesquels c'était réalisé, dont les Etats-Unis, était accessible ? Je ne sais pas répondre. Était-ce éthique ? Probablement pas.

M. CASTAN.- Si je peux rajouter juste un commentaire, parce que tu as raison, mais il y a un autre aspect, dans ce que vous évoquez, c'est pourquoi n'a-t-on pas comparé un bras traitement *versus* un bras vacciné ? En l'occurrence, c'était l'induction de vaccination. Là, l'idée, c'était de s'adresser à des gens qui avaient un début d'infection COVID et pas de la prévention COVID. On ne peut pas comparer une stratégie préventive dans un bras et une stratégie curative dans l'autre bras. C'est l'élément de réponse au-delà du fait que le vaccin est (*inaudible 4.20.59*) et que l'on a voulu évaluer l'efficacité chez des gens justement qui n'avaient pas encore bénéficié de cette vaccination et qui étaient prétendus ne pas avoir déjà eu d'infection COVID antérieure. Voilà l'élément de réponse.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Au sujet de la restriction aux seuls vaccinés, je vais me placer dans une position de clinicien de base. C'est-à-dire que j'ai un patient devant moi, qui a 66 ans, qui est vacciné complètement en première dose de rappel et qui a une authentique maladie COVID, qui a un BMI à 35 et qui est coronarien. Je vais lui donner du PAXLOVID. Il a pourtant été vacciné et peut-être qu'il est séropositif. Je ne le sais pas mais qu'on ne fait pas les sérologies systématiques. Je pense qu'il faut rester tout de même assez raisonnable sur l'utilisation du produit.

Il est vrai que dans cette étude, et on ne sait pas très bien pourquoi, il y a un élément de réponse de Monsieur Castan, ils ont étudié des patients qui n'avaient pas été vaccinés de façon délibérée. Maintenant, l'essentiel de la population est vacciné. Néanmoins, le vaccin n'est pas efficace, tant s'en faut, pour tout le monde, et pas seulement pour les grands immunodéprimés.

Encore une fois, on se place dans un avis, qu'on doit donner, pas seulement pour aujourd'hui, mais aussi pour dans six mois. Et peut-être que dans six mois, la cible SPIKE qui est couverte par le vaccin...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT. Il me semblait que les deux experts avaient souligné tout de même grandement le fait que chez les sujets vaccinés, il n'y avait pas de bénéfice attendu. Ils ne pensaient pas donner ce médicament à quelqu'un qui est...

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Les patients séropositifs de l'étude. Ce n'était pas des vaccinés. C'étaient des patients séropositifs. Les vaccinés n'étaient pas inclus.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je pense avoir entendu tout à l'heure de la part des experts qu'un malade vacciné actuellement, qui présente une hypertension ou un diabète, ne semble pas pour eux à risque élevé de formes graves qui justifieraient l'administration supplémentaire de...

M. CASTAN.- Excusez-moi, si vous permettez, il faut être extrêmement prudent, et on est vraiment sur la ligne de crête et il chaque mot doit être pesé. Si c'est ce que vous avez entendu de ma bouche, ce n'est pas tout à fait forcément de façon stricte ce que j'ai voulu exprimer. Je dis simplement que l'on est sur des présomptions d'un bénéfice potentiel surajouté. C'est exactement ce qu'a rajouté Madame Aslangul en disant : moi, potentiellement, sur un patient de ce type, je vais rajouter l'arme potentielle supplémentaire qui peut apporter un bénéfice qui n'est pas démontré dans la situation actuelle.

Aujourd'hui, pour mettre de l'eau au moulin du débat, on comprendrait assez mal qu'on se positionne dans une autre maladie virale respiratoire qu'est la grippe pour donner de l'oseltamivir, du TAMIFLU à des gens vaccinés à risque de formes graves, et qu'on le récuse de manière totale et formelle effectivement, sur le PAXLOVID.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est juste parce qu'on n'a pas de données. Vous insistez beaucoup sur le fait que l'on n'a pas de données, que l'on fait de la présomption sur les immunodéprimés, mais je voulais souligner que c'était la même chose chez les vaccinés.

M. CASTAN.- Cela veut dire qu'il faut faire effectivement la deuxième étude. Aujourd'hui, il y a suffisamment de cas de COVID chez les patients vaccinés pour faire une étude deux sur le profil des patients tels qu'on les voit aujourd'hui.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Dans le plan de développement du laboratoire, prévoient-ils de faire des études ? Va-t-on avoir des résultats sur les vaccinés ?

M. MARTIN-BLONDEL.- C'est ce qui était mentionné par votre collègue tout à l'heure en disant qu'il y avait un communiqué de presse de Pfizer sur EPIC SR que je ne connais pas d'ailleurs. Je ne connais pas ce communiqué de presse, mais disons qu'il y avait probablement pas de bénéfices sur les résultats intermédiaires chez les vaccinés. C'est ce que j'ai cru comprendre tout à l'heure.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui, il me semble qu'on a tout de même des éléments de réponse sur le fait que cela n'apporte rien chez les vaccinés.

M. MARTIN-BLONDEL.- Encore une fois avec la question de la durée de la protection vaccinale. On est aussi dans une chronologie et on réagit à chaud sur des paramètres de la vaccination dans les derniers mois. La question, c'est avec quelques mois de recul supplémentaires, quelle protection vaccinale dans ces populations ?

M. COCHAT, Président.- Ok. Le temps d'échange avec les experts est terminé. Je vous remercie beaucoup pour toutes les précisions que vous nous avez apportées. C'était vraiment très intéressant. On va continuer la discussion entre nous. Merci à vous.

(Le Professeur Guillaume Martin-Blondel et le Docteur Bernard Castan quittent la séance.)

M. COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. LEMA, membre de la CT.- C'est pour une précision et une confirmation dans le document qui a été rédigé. En fait, j'ai l'impression que la structuration est un peu différente. On ne voit notamment pas les critères d'exclusion de l'étude. A aucun moment, il n'est fait mention justement de la vaccination et les patients qui n'étaient pas vaccinés. Mon analyse est-elle bonne ? Ou si oui, pourquoi ?

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Je ne sais pas d'où sort cette histoire d'étude sur les vaccinés parce que je ne l'ai pas vue. J'ai vu des séropositifs inclus non vaccinés dans EPIC HR et l'autre, je ne l'ai pas vu. Je ne peux pas te répondre.

M. LEGA, membre de la CT.- Je ne parlais pas de cela. Je vous envoyais, si je peux me permettre, dans le chat, le lien vers le communiqué de Pfizer pour l'étude EPIC dite SR. Mais je parle bien du document que l'on a tous dans le Teams, PAXLOVID in spike DPval depal. A aucun moment il n'est fait mention que cette étude s'adressait à des patients non vaccinés. Il n'y a pas de critère d'exclusion et d'inclusion dans ce domaine, rapportant les propriétés des patients inclus. Habituellement, ces mentions apparaissent en fait. J'ai fait contrôle F.

M. COCHAT, Président.- Tu veux prendre la parole sur ce sujet ?

Un chef de projet pour la HAS.- Pour répondre à la question de Jean-Christophe Lega pour l'étude EPIC SP, c'est bien mentionné dans le document préparatoire. Elle fait partie du programme d'études.

M. LEGA, membre de la CT.- Ce n'est pas ma question, c'est parfait. Je parle bien de pourquoi il n'y a pas les critères d'exclusion d'EPIC HR ? Pourquoi n'est-il pas fait mention que les patients n'étaient pas vaccinés ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est bien mentionné dans le document préparatoire. Si vous reprenez le document préparatoire dans les critères d'inclusion, de non-inclusion, le chef de projet l'a rappelé tout à l'heure en présentant l'étude.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est à la page 18 du DP, et à la ligne 9, il est marqué : les critères de non-inclusion comportaient les sujets vaccinés contre le SARS-CoV-2 avant la visite du jour 34 ou ayant des antécédents connus d'infection antérieure par un COVID, ainsi que les patients VIH.

M. COCHAT, Président.- C'est important.

M. LEGA, membre de la CT.- Vous ne reprenez pas cet élément, en fait, dans les conclusions, de la limitation de la population.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est bien mentionné dans les conclusions aussi. C'est valable pour tous les médicaments qui ont été évalués dans la COVID, et contre les anticorps monoclonaux. Tous ces traitements n'ont pas été évalués chez les sujets vaccinés. Les résultats ne montraient pas de bénéfices chez les sujets séropositifs, mais le principe qui a été adopté par la commission, c'est de ne pas les exclure. Comme cela a été dit par les experts, on est dans un contexte très évolutif avec aussi une baisse d'activité des traitements, notamment les anticorps monoclonaux. Cela a été dit pour EVUSHELD et pour XEVUDY. Aujourd'hui, le fait de recevoir de l'EVUSHELD n'est pas une garantie d'efficacité puisque l'on sait que son activité est vraiment impactée par les virus circulants. C'est le cas aussi pour XEVUDY.

Effectivement, dans le contexte de l'essai clinique, on n'observait pas de bénéfice chez les sujets qui étaient séropositifs ou chez les sujets vaccinés. En revanche, aujourd'hui, compte tenu de l'émergence de variants qui échappent à ces traitements, il est difficile d'exclure un bénéfice dans ces populations.

M. LEGA, membre de la CT.- Désolé, mais c'est vrai que la structuration du document est un peu différente qu'habituellement, en plus du contrôle F défaillant de mon Word. Mais merci.

M. COCHAT, Président.- Francis.

M. BONNET, membre de la CT.- Juste un petit commentaire de non-expert et peut-être un peu basique, mais finalement, ce que je retiens, c'est que la discussion est très intéressante et complexe. Il y a beaucoup d'éléments d'incertitude. Si on se réfère maintenant aux fondamentaux de cette discussion qui est l'étude princeps, on est bien obligé de retenir, et cela a été dit tout de suite par les experts, qu'elle a été faite dans une population qui n'est plus représentée aujourd'hui. Il y a des éléments de cette étude qui existent, mais qui ne sont plus ceux de la population actuelle. Tout le reste des discussions, au demeurant intéressantes et complexes, notamment sur les problèmes d'immunodéprimés bien sûr, reste assez spéculatif. On ne peut pas aller dans des affirmations fortes de type ASMR I très important sur ces données.

M. COCHAT, Président.- Albert.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Cela va dans la continuité de ce que vient de dire Francis, c'est-à-dire que ce n'est pas tant la difficulté du SMR, cela va être la difficulté de définir l'ASMR. Très clairement, l'ASMR, pour le coup, cela va peut-être faire sourire, Pierre, mais j'attends l'avis du bureau parce que j'ai du mal à me positionner. Une ASMR I, sûrement pas, une ASMR V, cela ne me paraît tout de même pas très sympa pour le laboratoire, mais après, entre III et IV, je ne sais pas comment il faut faire pour arriver à définir le bon seuil.

M. COCHAT, Président.- Je donnerai l'avis à la fin.

Un chef de projet pour la HAS.- Pierre, j'aimerais tout de même pondérer un peu les réserves parce qu'on est dans le contexte de l'infectiologie. Je parle sous le contrôle de Serge Kouzan. On est dans une problématique générale où en infectiologie, on n'a généralement pas de données cliniques, ou très peu de données types dans les populations où on restreint l'utilisation des produits. Je rappelle les évaluations des antibiotiques majeurs que vous avez mis à disposition récemment. Tous ces traitements ont été évalués dans des populations générales, et chez les patients qui relèvent notamment des formes les plus sévères, qui relèvent de ces médicaments. On a habituellement très peu de données dans les dossiers en infectiologie, y compris dans le VIH. Quand vous regardez les patients qui sont très immunodéprimés avec des taux de CD4 inférieurs à 200, il y en a très peu dans les essais cliniques.

Il faut relativiser par rapport à ce que l'on voit habituellement en infectiologie, c'est une limite générale des dossiers infectiologiques. Mais cela n'empêche pas tout de même que vous puissiez les positionner dans les populations où vous avez réellement besoin de ces médicaments.

M. COCHAT, Président.- Tu l'as rappelé, tu as tout à fait raison. Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- D'abord. Troisième commentaire, je suis tout à fait d'accord avec ce que vient de dire le chef de projet. D'ailleurs, je voulais dire que quand on évalue des antibiotiques, la plupart du temps, le niveau minimal, qu'on l'aime ou qu'on ne l'aime pas, c'est ASMR III. Cela ne me choquerait pas d'avoir une ASMR III ou II. C'est juste un commentaire pour faire suite à ce que vient de dire le chef de projet.

J'avais deux autres commentaires. Le premier, c'est que je suis sensible à ce que dit Elisabeth. Dans la définition de la population cible, il faudrait qu'il y ait un *wording* assez, non pas flou, mais dire que c'est une population qui est susceptible de changer en fonction des données de l'épidémiologie. Il faut donc se référer aux instructions qui seront opérationnelles au temps T donné.

Le deuxième point, mais c'est juste une très rapide information. L'étude dont on parle, qui est l'autre étude SR, c'est ceux qui ont un bas risque. Chez ces gens, le vaccin était un critère d'exclusion.

M. COCHAT, Président.- OK. Dernière remarque de Jean-Christophe Lega.

M. LEGA, membre de la CT.- Oui, sur les différents paradigmes en fonction des thématiques médicales, je voudrais tout de même indiquer que cela induit une rupture d'équité sur l'effet traitement en fonction des maladies que l'on peut présenter. Autrement dit un patient qui aurait une maladie infectieuse serait évalué différemment qu'un patient qui aurait un cancer. Cela ne peut que m'interroger. Je trouve cela étonnant : un mort d'une maladie différent de la mort d'un autre, quand on opère une réduction.

Un chef de projet pour la HAS.- La particularité de l'infectiologie est liée au fait qu'on a aussi d'autres marqueurs d'efficacité, notamment l'activité virologique qui est tout de même déjà un élément de base. L'extrapolation des résultats est généralement justifiée par la pharmacocinétique du produit et d'autres. L'efficacité aussi démontrée dans les essais privés *versus*... Oui, tu n'es pas d'accord. Peut-être Elisabeth pourrait intervenir, mais on pourrait extrapoler ce qui se passe en infectiologie aux autres domaines.

M. LEGA, membre de la CT.- La surrogat...

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Non, ce n'est pas cela du tout. Jean-Christophe, tu sais bien. Un mort est un mort, on est d'accord. La question, c'est qu'en infectiologie, et particulièrement avec cette épidémie, les choses bougent très vite. Nous sommes bien obligés de prendre des décisions qui sont tout de même des paris, comme l'avait dit notre Présidente. Mais là, ce sont de vrais paris parce que de toute façon, on juge sans données cliniques adaptées à la situation. C'est ce qu'on fait depuis le début avec le COVID et c'est souvent ce qu'on fait, mais beaucoup moins tout de même avec les antibiotiques. Quand il s'agit de juger de l'efficacité d'un traitement sur des cellules cancéreuses qui ne se modifient pas en trois mois, on est beaucoup plus à l'aise.

L'idée, c'est qu'on nous demande aujourd'hui de nous positionner pour une longue période, et on est tout de même obligé de se placer un peu au-dessus des résultats qu'on a. Sinon, depuis le début avec le COVID, on ne devrait à chaque fois rien laisser passer puisqu'on n'a jamais les données. On avait décidé qu'on ne pouvait pas faire comme cela.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- On en a quelques-unes, Elisabeth.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- On en a quelques-unes sur ALPHA, sur des séronégatifs. On n'en a pas, en fait, on n'en a jamais. Sur Ba2, on n'en a pas, sur le virus de dans trois mois, on n'en a pas. Vous me dites : les patients vaccinés, il faut les exclure. Je vous réponds : quand

on est vacciné et qu'on fait le COVID deux fois, et qu'on n'est pas réputé immunodéprimé, on met où ces patients ? C'est fréquent parce qu'au tout début de l'OMICRON, on avait énormément de patients non vaccinés. Maintenant, ceux qui arrivent sont vaccinés, et c'est pour cela qu'on fait évoluer la politique vaccinale. Si on fait évoluer la politique vaccinale, c'est parce que le vaccin ne fonctionne pas si bien que cela peut être à la fois sur l'immunité, mais aussi peut-être parce qu'en termes d'épitope, il n'est pas tout à fait au point en fonction des mutations de SPIKE. On a tout de même énormément d'inconnues.

Si effectivement on attend d'avoir toutes les données pour juger, alors on dit non, toujours. C'est la difficulté en infectiologie, mais surtout avec cette épidémie. C'est un médicament qui est finalement bien toléré. Les interactions médicamenteuses, cela a probablement été une restriction à la prescription pour les médecins de ville. Parce que pour en avoir eu plusieurs au téléphone, ils ont vraiment besoin d'être rassurés. C'est ce qu'on avait dit à l'accès précoce, il va falloir vraiment les aider avec un logiciel où ils rentrent toutes leurs données et les données de traitement patient. Comme cela, on leur dit comment faire pour donner le PAXLOVID de façon à limiter les événements indésirables.

Mais malheureusement, on n'a absolument aucun traitement curatif à ce jour, administrable *per os* en ville. Ce médicament n'a pas fait d'événements indésirables graves rapportés, et on avait peur, mais il n'y en a pas eu. Vraiment, j'ai un peu de mal à comprendre.

Maintenant, évidemment, l'ASMR I, c'est bon. Je partage complètement les réflexions d'Albert sur le degré d'ASMR, cela va être compliqué. Mais, à mon sens, il ne faut pas restreindre trop son indication. Sinon, cela ne sert à rien de la mettre.

M. TRINH DUC, membre de la CT. - Ce qui est sûr c'est que nous n'avons pas d'information sur la mortalité.

M. THIERRY, membre de la CT. - Pierre, mais je n'arrive pas à lever la main ou à mettre un tchat. Y a-t-il une censure ?

M. COCHAT, Président. - Pas du tout. Je ne vois rien de ta part.

M. THIERRY, membre de la CT. - Non, mais parce que c'est marqué impossible. Aussi bien le levé de main et le tchat ne marchent pas.

M. COCHAT, Président. - A ma connaissance, il n'y a pas de censure.

M. THIERRY, membre de la CT. - J'ai juste un point à rajouter qui est assez important pour aller dans le même sens. Je vois que les Québécois ont ajouté : âgés de plus de 60 ans, non adéquatement vaccinés. C'est une question pour un médecin généraliste. Une partie des patients n'aura pas de vaccination complète et aura des facteurs de risque qui ne sont pas majeurs par rapport aux immunodéprimés. Que fait-on ?

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT. - Et le COVID. C'est-à-dire que je veux bien qu'on restreigne aux vaccinés, schéma validé, etc. Sauf que quand vous avez le vacciné avec le bon schéma devant vous et qu'il a le COVID ?

M. THIERRY, membre de la CT.- En plus, ce que je voulais dire, c'est qu'il y a plusieurs millions de Français qui arriveront avec une vaccination non complète. Ils sont en particulier, peut-être même pas parmi les plus favorisés, les mieux informés. D'un point de vue éthique, on a un problème à dresser.

M. COCHAT, Président.- Le problème, vous voyez bien qu'on n'arrive pas à le régler de manière rationnelle. C'est un peu brimant, je le comprends. Le contexte de l'infectiologie est très particulier, avec des mouvements absolument permanents, des souches, des sensibilités du profil vaccinal, des facteurs de risque pour lesquels on a eu du mal déjà à se mettre d'accord, si vous vous le rappelez.

C'est le premier médicament, tout de même, le premier antiviral qu'on évalue dans le cadre du droit commun, qui a une efficacité. Je vais complètement dans le sens des commentaires d'Elisabeth. Il faut se mettre en face des situations cliniques que nous allons rencontrer sur la base des données, certes, pas d'une robustesse irréprochable de tout ce qu'on a eu comme données jusque-là. Pour le problème des vaccinés non vaccinés, dans mon avis, je pense qu'il ne faut pas qu'on les dissocie. Après, les cliniciens auront les informations et sauront ce qu'il faut faire. Mais, on ne courra pas de risque à donner du PAXLOVID à des patients vaccinés. Surtout que si on a de bonnes raisons de leur en donner au vu des exemples cités par Elisabeth, d'âge, de comorbidités, etc.

Par ailleurs, pour les populations cibles, je vous propose qu'on s'en tienne à ce qu'on avait défini pour l'accès précoce. Je vous redonne l'intitulé du périmètre de l'accès précoce. C'était « traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19, en proposant de s'en référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.

Sinon, on ne va pas reprendre tous les cas particuliers. C'est un cas de figure où il faudra qu'on puisse avoir la possibilité d'une latitude de prescription. Parce que les cas particuliers vont vraiment faire le buzz, si on n'a pas une ouverture suffisamment large d'indications pour ce traitement. C'est vraiment mon avis.

Sur cette base, au-delà du périmètre...

M. CLANET, Vice-Président.- Pierre, juste un point. Prévoit-on dans le contexte de faire une EPI ?

M. COCHAT, Président.- C'est exactement ce que j'allais dire. C'est absolument essentiel. Il faut une EPI avec notamment la surveillance de l'évolution des résistances. Cela me paraît absolument essentiel. Pour la limitation de la population, je suis complètement adepte d'une borne basse.

Dans ce contexte, ce que l'on vous proposait, c'est un SMR important, une ASMR III ou IV dans la population que je viens de vous définir, avec une borne basse, un ISP et une EPI, absolument, notamment par rapport au risque de résistance.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- C'est quoi une EPI ?

M. COCHAT, Président.- C'est Etude post-inscription. C'est le PUT du droit commun.

M. CLANET, Vice-Président.- J'insiste sur le fait qu'on a intérêt à ce que ce produit soit le plus rapidement possible sur le modèle disponible, en dehors de l'accès précoce.

M. COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

M. CLANET, Vice-Président.- Je serai favorable à une ASMR III.

M. COCHAT, Président.- Pour mémoire, tout de même, on a donné une ASMR III à la ROACTEMRA et on avait donné une ASMR III à la dexaméthasone. Là, on a un produit qui se positionne tout de même, peut-être un peu mieux. C'est mon commentaire.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Pierre pour la dexaméthasone, il y avait un effet sur la mortalité, non ?

M. COCHAT, Président.- Ce n'était pas la même population étudiée, mais je parle de quantité d'effets.

M. CLANET, Vice-Président.- Il y a une action sur la mortalité, il y a pas de mort.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a un effet sur la mortalité tout de même.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Le critère majeur inclut la mortalité. Le critère majeur c'est l'absence d'hospitalisation et/ou mortalité.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- C'est bien pour cela que la stratification de l'ASMR et la variable mortalité impactent, et s'il n'y a pas d'effet sur la mortalité, cela prend-il deux, trois ou quatre ans

M. COCHAT, Président.- Il y en a.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- ... faire son topo sur les critères composites. C'est un critère composite qui est porté par les hospitalisations. Il doit y avoir 5 décès au total.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a un autre décès dans le groupe placebo.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- ce n'est pas une démonstration sur la mortalité, vous exagérez.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- En même temps, c'est un médicament pour les formes légères, pas graves. Ce n'est pas la même population d'intuition. Ce sont des formes légères à risque d'aggravation, qui ne sont pas graves d'emblée. Ce n'est pas non plus les mêmes que ceux qui étaient hospitalisés, oxygéno-requérants, à qui on mettait l'oxygène.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.-... les mesurer uniquement sur l'hospitalisation, pas sur un devenir.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais je vous ai dit cela par rapport à l'évaluation qu'on a faite, mais ce n'est pas du tout la même population. ROACTEMRA, dexaméthasone, ce sont des

patients de réanimation. Là, on n'est pas du tout dans des patients de réanimation, on est dans la prévention des formes compliquées et mortelles.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est toi qui as fait le parallèle. Ce n'est pas nous.

M. COCHAT, Président.- Non, je l'ai fait, non pas en termes de cotation. Simplement, la population n'est pas la même, mais la robustesse et l'hypothèque qu'on fait est du même niveau.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Mais Pierre, la taille de l'effet n'est pas le même. Quand l'un va modifier au niveau de la mortalité, que l'autre va diminuer le nombre d'hospitalisations et que dans le groupe, il n'y a pas de mortalité, on ne peut pas les comparer.

M. COCHAT, Président.- Oui, si ce n'est que cela va impacter un plus grand nombre de personnes.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- De façon supputative.

M. COCHAT, Président.- Oui. Je vous propose de voter l'ISP, SMR, ASMR et on prévoit une EPI et la définition de la population en borne basse.

M. LENGLINE, Vice-Président.- L'intégralité de l'AMM, c'est cela ?

M. COCHAT, Président.- Oui.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Simplement on change la définition de facteurs de risque d'évolution vers une forme sévère pour prendre celle telle que définie par l'ANRS-MIE, c'est cela ?

M. COCHAT, Président.- Oui.

M. LENGLINE, Vice-Président.- On fait sauter pour que cela soit bien clair les patients qui sont répondeurs à la vaccination ?

M. COCHAT, Président.- On les prend, c'est cela.

M. THIERRY, membre de la CT.- Quelle vaccination ? Deux doses ou trois doses ?

M. COCHAT, Président.- La vaccination complète. Les autres sont considérés comme incorrectement vaccinés.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ceux qui ont des besoins en oxygène, on les prend ?

M. COCHAT, Président.- Non.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Non, ce n'est pas de l'AMM.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Cela revient à vous proposer en gros l'indication de l'accès précoce, on est d'accord ?

M. COCHAT, Président.- Oui, c'est cela.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Non. Parce que l'accès précoce, il fallait être moins non répondeur à la vaccination.

M. COCHAT, Président.- Non, je ne crois pas.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Là, c'était l'indication de l'AMM auquel on ajoutait ce référé aux recommandations nationales pour...

M. COCHAT, Président.- Tu confonds avec les anticorps, je crois, Etienne. Ce sont les anticorps pour lesquels on avait fait une restriction pour la vaccination.

Un chef de projet pour la HAS.- Et pour la prophylaxie.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'était l'indication en gros de l'AMM qui correspond à l'accès précoce, auquel on avait ajouté : se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des médicaments, des traitements curatifs de la COVID-19. On partirait sur ce même libellé, si cela vous convient ?

Un intervenant.- C'est la phrase qu'a lue Pierre tout à l'heure, c'est bien cela ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Exactement. C'est pour clarifier avant le vote

M. LENGLINE, Vice-Président.- On ne fait pas de miroir ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Non. C'est une précision.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Ils demandent un ISP aussi.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Oui, ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant l'ISP, nous avons 16 voix pour la reconnaissance d'un ISP, 1 voix pour une absence d'ISP. Concernant le SMR, nous avons 17 voix pour un SMR important. Concernant l'ASMR, nous avons 7 voix pour une ASMR IV et 10 voix pour une ASMR III. C'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR III.

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

Un chef de projet pour la HAS.- Très rapidement, je voudrais intervenir pour la demande d'étude. Nous avons eu un échange hier avec un chef de projet sur la demande d'étude et nous avons eu une proposition à vous faire. Il s'agit de recommander une étude commune pour l'ensemble des produits, c'est-à-dire l'ensemble de ces médicaments.

Le libellé est le suivant : « la commission demande la mise en place d'une étude observationnelle commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19. Ce recueil de données devra notamment permettre de décrire les caractéristiques des patients effectivement traités par ces médicaments, de décrire les conditions d'utilisation

de ces traitements en France en fonction de l'évolution de l'épidémie, d'analyser l'efficacité en vie réelle de ces médicaments sur la mortalité et les hospitalisations, en comparant les événements (*inaudible 4.51.49*) chez les patients traités par rapport à ceux non traités ayant les mêmes caractéristiques. La commission recommande que la réalisation de cette étude commune soit confiée à un acteur académique, la possibilité d'utiliser les données du SNDS devra être investiguée. »

C'est de faire une étude commune, à l'instar de ce que vous aviez fait pour l'hépatite C, où une étude commune a été tout de même très informative et a permis à la commission d'avoir un suivi en vie réelle de l'intérêt de ces produits.

M. COCHAT, Président.- Cela me paraît très bien. Je suis d'accord.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Il ne faut pas oublier tout de même qu'il y a la cohorte COCOPREV de l'ANRS qui répond exactement à ce que vient de dire le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Exactement. S'il y a une étude qui permet de répondre à ces problématiques, vous pourrez considérer de prendre en compte les résultats de ces études.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Ne peut-on pas demander aux médecins traitants de remplir sur une plateforme des informations sur le suivi des malades ?

Un chef de projet pour la HAS.- Aux médecins traitants ?

M. LACOIN, membre de la CT.- On en a discuté hier déjà, de poursuivre COCOPREV en incluant les patients dans le cadre du droit commun. Effectivement, c'est déjà sur les rails.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour répondre à la question d'Etienne, une étude post-inscription. Cela ne veut pas dire que c'est subordonné au respect de l'étude. Une étude s'ouvre aux patients qui souhaitent y participer et aux prescripteurs qui souhaitent également y participer et faire rentrer leurs patients. Là, on est dans un protocole de recherche.

On se questionnait sur évidemment, on préfère toujours réutiliser des données préexistantes. Là, la question, c'est aussi de savoir si globalement, ce qui vous intéresse, c'est les données de morbi-mortalité. Le SNDS peut être suffisant dans ce cas, et pour le coup, là, vous ne sollicitez pas les prescripteurs puisqu'on réutilise des données qui sont collectées par ailleurs.

Maintenant, la possibilité de réutiliser des données de COCOPREV, si c'est accepté par le laboratoire et qu'il y a un seul partenariat en ce sens, oui, cela peut être aussi une possibilité.

Mais juste pour bien clarifier, ce n'est pas obligatoire. En plus, vu le volume, il vaut mieux se concentrer sur un échantillon qui est bien représentatif de la population générale, plutôt que de viser l'exhaustivité qui ne me semble pas réaliste pour une indication comme cela.

M. COCHAT, Président.- Toute dernière question de Serge après, on fait la pause.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, mais cela a peut-être été déjà répondu. Quand on demande une étude commune, cela ne risque-t-il pas de tirer à hue et à dia ? Peut-être

qu'effectivement, si l'on ne se focalise que sur les données morbi-mortalité, cela peut être très simple et plus efficace

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- On pourrait faire une pause, non ?

M. COCHAT, Président.- Quelqu'un veut répondre ?

Un chef de projet pour la HAS.- On peut peut-être revenir vers vous lors de l'adoption avec une proposition de l'ANRS. Cela vous donnera le temps de digérer un peu plus l'information et peut être de vous refaire une proposition de libellé avec le contexte.

Un chef de projet pour la HAS.- On vous propose d'en parler peut-être en fin de commission.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a une demande d'adoption sur table, il me semble.

M. COCHAT, Président.- On ne le fait pas dans ce cas.

Un chef de projet pour la HAS.- On vous laisse réfléchir dans l'après-midi, et on vous repropose quelque chose après, un peu plus tard dans l'après-midi.

M. COCHAT, Président.- Pour qu'on l'adopte aujourd'hui, tu veux dire ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, il faudrait l'adopter aujourd'hui.

M. COCHAT, Président.- Oui si tu veux, mais dans l'après-midi. Je ne serai peut-être pas là par contre, parce que je vous laisserai à 15 heures 30. Soit on le fait éventuellement en tout début, mais là, on a déjà 14 minutes pour manger.

Un intervenant.- Ce n'est pas possible.

M. COCHAT, Président.- On reprend à 14 heures 05 si vous voulez. Vous voulez qu'on adopte cela en premier où on fait cela entre le premier dossier et la réunion de travail ? Peut-être que c'est mieux.

M. CLANET, Vice-Président.- Qu'aura-t-on de nouveau ?

M. COCHAT, Président.- La rédaction.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour la rédaction, on vous fera une demande générale et on vous fera une proposition qui sera validée en commission plus tard.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais c'est bien cela justement. Mais s'il faut une adoption sur table.

M. CLANET, Vice-Président.- On peut adopter et faire la rédaction après.

M. COCHAT, Président.- On peut revoir la rédaction après, si c'est possible. Cela me va très bien, c'est adapté.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On pourra revenir aux référents et au bureau le libellé.

M. COCHAT, Président.- Oui, j'aime bien relire à tête reposée.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On adopte sur table, et on vous fait relire.

M. COCHAT, Président.- On adopte sur table et on relit après.

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

Index

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

ADI13
 barflot.....20
 depal.....23

Madame Gaïa..... 14
 yem 12

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