HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 octobre 2022

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. EVUSHELD - Examen – Extension indication/EVUSHELD — Examen – Post-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à EVUSHELD. Nous avons Guillaume Martin-Blondel.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a aussi Madame Laurence Weiss de l'ANRS MIE.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour l'ANSM, nous aurons aussi Alban Dhanani qui va nous rejoindre mais il ne pouvait pas se connecter avant neuf heures et quart.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Nous allons attendre qu'ils soient tous là parce que tous ces sujets Covid sont toujours un peu délicats.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Pour ce dossier, vous allez examiner en même temps l'accès précoce et la demande d'inscription aux collectivités dans un timing très court, en 45 minutes pour les deux.

Michel Clanet, Vice-Président.- L'association est-elle Renaloo ? Dans le Bureau, nous avions Renaloo.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est Renaloo pour l'audition.

Pierre Cochat, Président.- Alors il y a une erreur sur le programme.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Non, ce sont les Sclérodermiques. Renaloo, cela devait arriver, mais je ne l'ai pas eue.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous n'avons pas eu Renaloo.

Pierre Cochat, Président.- C'est surprenant parce qu'ils ont beaucoup écrit sur ce sujet.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous n'avons pas encore Madame Weiss mais nous avons Monsieur Martin-Blondel, Pierre. Le faisons-nous entrer ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, bien sûr.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Concernant les liens, Madame Castaigne ne peut pas assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Guillaume Martin-Blondel en situation de conflit d'intérêts.

(Guillaume Martin-Blondel rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Guillaume, merci de nous avoir rejoints. Nous allons attendre un peu parce qu'il y a deux autres experts que nous attendons et nous aimerions bien qu'il y ait tout le monde avant de commencer. Madame Weiss est là. Peut-être que nous pouvons commencer avant l'arrivée d'Alban.

(Laurence Weiss rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Madame Weiss. Merci de nous avoir rejoints.

Nous allons examiner le dossier EVUSHELD à la fois pour le dossier de droit commun, c'est-à-dire SMR et ASMR, et pour l'accès précoce. Il va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite je passerai la parole au Professeur Martin-Blondel, à vous, Madame Weiss, et ensuite à Alban Dhanani de l'ANSM. Nous avons deux rapports internes et une contribution d'association. Nous allons essayer de faire tout cela en 45 minutes donc je demande à chacun, si possible, de ne pas dépasser 5 minutes d'intervention.

Laurence Weiss.- On m'avait demandé dix minutes de présentation, ce que j'ai préparé, mais ce n'est pas grave, je m'adapterai.

Pierre Cochat, Président.- Oui, parce que ce qui est important, ce sont plutôt les questions-réponses qu'il pourrait y avoir après donc si vous pouvez raccourcir un peu, notamment en tenant compte de ce qui aura été dit par les autres intervenants avant vous, c'est mieux.

Laurence Weiss.- Il n'y a pas de problème.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez aujourd'hui de façon simultanée les deux demandes d'inscription et d'accès précoce d'EVUSHELD. Pour rappel, c'est l'association de deux anticorps monoclonaux, tixagevimab et cilgavimab. Le laboratoire demande l'inscription sur les deux listes dans l'indication d'AMM du traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kilogrammes atteints de la Covid-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19.

Cette AMM en curatif a été octroyée il y a 1 mois et pour rappel, EVUSHELD possède une autre indication en prophylaxie préexposition. Vous avez accordé un accès précoce pré-AMM dans cette indication. En termes d'inscription, vous aviez accordé un SMR important et une ASMR de niveau III.

Concernant aujourd'hui les revendications du laboratoire, elles sont faites dans l'indication de l'AMM. Pour le droit commun, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie et la présence d'un ISP. Le laboratoire considère que les quatre critères de l'accès précoce sont remplis.

Concernant les données, c'est la même étude pour les deux demandes. Il s'agit de l'étude TACKLE qui est une étude de phase 3 contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle et multicentrique chez des patients adultes non hospitalisés qui étaient atteints de la Covid-19 légère ou modérée pour lesquels un diagnostic d'infection au SARS-CoV-2 avait été confirmé en laboratoire et n'ayant pas été vaccinés. On avait environ 900 patients randomisés.

En termes de critère de jugement principal, qui était l'incidence des formes sévères de Covid-19 ou les décès toutes causes à J29, chez les patients ayant reçu le traitement dans les 7 jours, on avait une réduction du risque relatif d'environ 50 %. Concernant le critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était le nombre de décès toutes causes ou le taux d'hospitalisation à J169, on avait également une réduction du risque relatif de 49 %.

En termes de critères exploratoires, on avait une diminution à J29 de l'incidence des insuffisances respiratoires et une réduction de la charge virale au sixième jour. La qualité de vie n'avait pas été évaluée et on avait un profil de tolérance qui était similaire aux essais en termes de prophylaxie avec majoritairement des réactions au site d'injection.

Je pense que les experts y reviendront, les points de discussion majeurs sont que nous n'avons pas de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron dans l'essai puisqu'aucun patient dans l'étude n'a été infecté par ce variant. Nous avons une absence de données cliniques chez les sujets séropositifs vaccinés et chez les patients qui étaient immunodéprimés sévères, et donc une quantité d'effet modérée, de l'ordre de 50 %, chez les patients qui ont eu le traitement dans les 7 jours.

Je vais laisser la parole à nos experts.

(Alban Dhanani rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Merci. Guillaume, je te propose de prendre la parole en premier.

Guillaume Martin-Blondel.- Merci beaucoup de me permettre de présenter mon opinion, mais aussi celle de la Société de pathologie infectieuse de langue française et du groupe immunodépression et infection de la SPILF, que je représente aujourd'hui à la commission de transparence.

Dans ce que j'ai pu vous écrire, je reprends les éléments principaux. Nous avons besoin d'un traitement antiviral efficace dans une stratégie de traitement curatif précoce dans les premiers jours des symptômes de patients à fort risque de progression. Même si la sévérité des infections à Omicron semble moindre, le poids de la morbidité et de la mortalité va continuer de peser sur la population principalement immunodéprimée non répondeuse à la vaccination. Nous avons des données récentes qui montrent que même chez les patients correctement vaccinés, l'infection à Omicron est quand même responsable d'une morbimortalité significative. Le besoin est donc important.

Cela a été dit par rapport à TACKLE. Je ne sais pas si on peut comparer l'intensité ou la quantité d'effet d'une étude à l'autre mais nous avons, comme avec les autres anticorps monoclonaux qui ont été étudiés, c'est-à-dire le sotrovimab ou le casirivimab-imdévimab, la preuve de concept d'une réduction du risque d'hospitalisation ou de décès à J28 chez les patients infectés à risque de progression. Maintenant, cette étude a eu lieu avant l'ère Omicron et 60 % des patients étaient infectés Alpha.

Maintenant, la population de l'étude est une population ayant des facteurs de risque qui sont des facteurs de risque métaboliques ou cardiovasculaires. S'agissant de la population de l'étude vis-à-vis de la population de la vie réelle actuellement, on a clairement une sous-représentation des immunodéprimés. Enfin, l'étude TACKLE, comme les autres, avait inclus principalement des patients non vaccinés. En l'état, on ne peut donc que présumer d'une éventuelle efficacité de l'association cilgavimab-tixagevimab sur la morbimortalité dans le contexte actuel du variant Omicron BA.5 dans la population d'intérêt qui est la population immunodéprimée.

Il y a des données in vitro qui peuvent éventuellement être discutées, mais qui laissent présager d'une neutralisation insuffisante de la monothérapie fonctionnelle que représente le cilgavimab-tixagevimab, parce qu'un seul de ces anticorps est neutralisant in vitro sur des cultures cellulaires BA.5, et encore, avec une neutralisation qui est bien moindre que ce qui était observé avec le variant historique D614G, le variant Alpha et le variant Delta.

Il y a des données qui montrent que le sérum des patients injectés cilgavimab-tixagevimab prélevé au décours de l'injection n'est que très faiblement neutralisant sur du variant BA5. Il y a des données chez les immunodéprimés qui montrent que cette pression de sélection insuffisante est associée à la génération de polymorphisme de résistance chez les patients immunodéprimés traités par cilgavimab-tixagevimab.

Comparé à d'autres stratégies, notamment les antiviraux directs comme le nirmatrelvir associé au ritonavir qui, comme le remdesivir, n'a pas montré de différence en termes de capacité virale sur les variants, il ne me semble pas que, dans le contexte actuel, le cilgavimab-tixagevimab puisse être utilisé en dehors du cadre de la recherche pour traiter en curatif précoce des patients infectés Omicron BA.5. Les stratégies thérapeutiques proposées actuellement restent en première intention, quand c'est possible et non contre-indiqué, le nirmatrelvir. S'il y a une contre-indication au nirmatrelvir, la deuxième étape serait le remdesivir. Le tixagevimab-cilgavimab, en l'état, n'est pas une alternative thérapeutique dans le cadre du soin en dehors de la recherche.

Toutefois, l'imprévisibilité de la situation épidémique et de l'émergence de variants potentiellement récupérant une sensibilité au cilgavimab-tixagevimab — et on ne sait pas très bien ce qu'il va se passer dans les prochaines semaines et prochains mois — fait que cette option thérapeutique doit pouvoir rester accessible aux cliniciens et que le cilgavimab-tixagevimab pourra être une alternative éventuellement si le patient est infecté avec un variant sensible au cilgavimab-tixagevimab, ce qui ne semble pas être le cas pour le BA5.

Je pense que je suis à cinq minutes donc je vais laisser la parole.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Nous écoutons maintenant Madame Laurence Weiss pour l'ANRS MIE.

Laurence Weiss.- Je vais dire à peu près la même chose que ce que vient de dire Guillaume, puisqu'il faut partie entre autres du groupe MabTher de l'ANRS MIE. Je vais rappeler que c'est le variant BA.5 qui est majoritaire. J'avais mis BQ.1 à surveiller, mais il semblerait, d'une information que j'ai eue ce matin, que BQ.1 augmente en Île-de-France.

L'activité du cilgavimab-tixagevimab sur BA5 est diminuée, un peu conservée pour le cilgavimab. En fait, par rapport aux autres variants qui vont émerger, un peu comme le disait Guillaume, par exemple pour le BA.2.75 qui est majoritaire en Inde mais pour l'instant pas en France, le cilgavimab récupère de l'activité donc on ne peut pas préjuger de l'activité ultérieure de certains anticorps sur les variants qui vont circuler.

Sur cette diapositive, vous voyez le bebtelovimab, qui reste actif sur BA.5 et qui perd par contre un peu d'activité sur le BA.2.75 alors qu'au contraire le cilgavimab récupère de l'activité

sur BA.2.75 en sachant que BA.2.75 dérive de BA.2, pour lequel le cilgavimab était plus actif, alors que le BQ.1 dérive de BA.5.

Je voulais juste revenir rapidement sur les études nirmatrelvir, donc PAXLOVID, qui montraient une réduction du risque de mortalité et d'hospitalisation chez les patients particulièrement de plus de 65 ans. Les essais initiaux sur le nirmatrelvir, le PAXLOVID, étaient faits chez des sujets non vaccinés, alors que dans cette étude vraie vie en Israël ce sont des patients qui sont majoritairement vaccinés. Il faut noter que les deux tiers des patients ont eu un traitement PAXLOVID précoce dans les trois jours suivant la PCR positive. Ce qui est intéressant dans cette étude, c'est qu'il n'y a pas d'interaction entre PAXLOVID et le statut vaccinal. En d'autres termes, le PAXLOVID a montré une efficacité chez les patients vaccinés.

Voilà les résultats d'une étude rétrospective comparative, avec tout le recul qu'on peut prendre sur les cohortes rétrospectives. C'était une analyse traités/non traités avec score de propension sur 1 130 patients ambulatoires vaccinés. Vous voyez une réduction d'environ 50 % de l'outcome primaire, qui était un endpoint composite des visites aux urgences, hospitalisations et décès jusqu'à J30.

Le groupe a fait comme recommandation de garder le PAXLOVID comme traitement curatif de première intention quel que soit le variant ou sous-variant de SARS-CoV-2, comme les études en vie réelle ont confirmé l'efficacité du PAXLOVID pour réduire le risque de Covid sévère et de mortalité dans un contexte épidémique Omicron. On voit que le bénéfice du PAXLOVID a été montré également chez des patients qui ont eu un schéma vaccinal adéquat.

Peut-être que ce n'est pas le lieu pour parler des indications du traitement mais bien entendu, on met l'accent sur les patients immunodéprimés quel que soit leur âge et leur statut vaccinal et les patients non immunodéprimés à haut risque de forme sévère avec une autre comorbidité pour lesquels on voit que le bénéfice est quand même plus important chez les patients de plus de 65 ans et avec un schéma vaccinal incomplet pour ce deuxième groupe. On rappelle que le PAXLOVID doit être administré dans les cinq jours suivant les symptômes.

En deuxième, on considère que l'indication préférentielle va au remdesivir intraveineux sur trois jours.

Ici, cela se base sur les essais PINETREE qui montrent une réduction du risque d'hospitalisation et de décès chez les patients traités précocement, je crois dans les 7 jours ici, par du remdesivir. Là, c'est bien un essai randomisé de phase 3.

Pour le molnupiravir, je vais faire vite parce que ce n'est pas tellement le sujet, mais les données de l'étude PANORAMIC UK et les données en vie réelle suggèrent que ce traitement ne contribue pas à réduire le risque d'hospitalisation ou de décès chez les patients à haut risque de forme grave et vaccinés parce que l'effet qu'on peut voir dans certaines études est sur des sujets non vaccinés, notamment à Hong Kong. Pour l'instant, on considère que cette molécule a un intérêt très limité dans l'état actuel des connaissances.

Pour l'EVUSHELD, je ne reviens pas sur TACKLE. Il y a une faible activité neutralisante du cilgavimab sur BA.1 avec une augmentation de l'activité sur BA.2, une activité supérieure sur

BA.4/BA.5 quand elle est comparée à celle de BA.1, mais probablement un peu moins que BA.2. C'est une activité qui repose sur cilgavimab.

La cohorte PRECOVIM, à laquelle Guillaume a fait allusion, montre des données de séroneutralisation après EVUSHELD 300 milligrammes en prophylaxie. Cette activité neutralisante est très faible sur BA.1, partiellement récupérée pour BA.2, et proche de BA.1 pour BA.5, ce qui corrobore les données in vitro. Nous considérons qu'au vu de ces données, bien que l'activité résiduelle d'EVUSHELD puisse être considérée comme satisfaisante en préventif, elle n'est probablement pas suffisante dans l'environnement BA.5 actuel.

En conclusion, sur le plan curatif nous considérons que la principale ressource thérapeutique est le PAXLOVID et nous recommandons une plus grande utilisation du PAXLOVID notamment chez les patients de plus de 65 ans présentant une ou des comorbidités à risque de forme sévère, a fortiori en cas de schéma vaccinal incomplet ou chez les patients sévèrement immunodéprimés.

Nous ne souhaitons par contre pas écarter l'EVUSHELD de l'arsenal thérapeutique de la France, mais nous recommandons de plutôt restreindre son utilisation en curatif à des situations où l'administration de PAXLOVID et de remdesivir est contre-indiquée, ou encore si l'on a une infection avec un sous-variant documenté pour lequel l'EVUSHELD garderait une activité neutralisante significative in vitro.

Sur la diapositive suivante, ce sont les personnes qui font partie du groupe MabTher, et en gras les personnes qui ont participé à la réactualisation de l'avis qui avait été émis en juin dernier par l'ANRS MIE. J'ai terminé.

Pierre Cochat, Président.- C'est parfait, merci beaucoup. Alban, nous avons commencé un peu avant que tu arrives, mais si tu veux prendre la parole maintenant, c'est possible.

Alban Dhanani, pour l'ANSM.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter par rapport à ce qui a été présenté par Laurence et Guillaume.

On voit la difficulté avec ces anticorps monoclonaux qui sont impactés par les mutations de la protéine Spike et l'impact sur l'activité antivirale même si l'extension d'indication en curatif a été donnée sur l'étude TACKLE qui a évalué l'efficacité et l'activité de cette bithérapie sur d'autres variants avant la diffusion d'Omicron. Nous sommes donc dans cette situation où il faut placer l'utilisation de ce produit au regard des alternatives, et notamment de PAXLOVID et de VEKLURY.

C'est un traitement qui était disponible en accès compassionnel, justement dans l'attente de l'extension d'indication dans l'AMM et ensuite de la demande d'accès précoce, donc nous avons délivré un nombre important d'accès compassionnels qu'il faut maintenant repositionner. Du moins il faut repositionner l'utilisation de ce produit en curatif par rapport aux alternatives.

J'ai juste un point complémentaire. Ce produit, en tout cas dans le cadre d'une utilisation en curatif, a été utilisé majoritairement en intraveineux, ce qui n'est pas la voie d'administration préconisée dans le cadre de la demande d'extension d'AMM en curatif. Je n'ai pas de

difficulté, c'est la même posologie, on est à 600 milligrammes, mais c'est juste pour vous dire que les autorisations qui ont été délivrées par l'agence ont été majoritairement données en intraveineux à la demande des cliniciens.

Je n'ai pas d'autre élément à présenter par rapport à ce qui a été présenté, notamment sur le résumé de l'étude TACKLE.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Nous écoutons nos expertes internes. Je ne sais pas si vous avez fait un rapport commun ou différent, Séverine et Élisabeth.

Séverine Ansart, membre de la CT.- Nous avons fait un rapport commun. Beaucoup de choses ont été détaillées donc nous allons juste présenter ce qui nous semblait important. Comme cela a été détaillé, la population d'inclusion était principalement une population d'adultes non vaccinées ambulatoires, avec une sous-représentation de la population immunodéprimée qui représentait 5 % des patients inclus.

Les patients de plus de 65 ans représenteraient 13 % de la population et les plus de 75 ans représenteraient 4 % de la population. Il s'agissait principalement d'une population non vaccinée séronégative puisque 84 % des patients avaient une sérologie qui était négative et 90 % des patients qui étaient à risque de forme grave avec au moins un facteur. Dans ces facteurs, il y avait le fait d'avoir un tabagisme même sevré, ce qui représentait 40 % de la population.

Sur le critère d'efficacité principal, qui était un critère composite avec la survenue d'un Covid grave ou décès toutes causes, il y avait une réduction du risque relatif de 50,5 % avec une efficacité qui semblait meilleure si le traitement était administré dans les trois premiers jours en sachant que cela portait respectivement sur 90 et 84 patients dans le groupe traité et le groupe placebo.

S'agissant du critère secondaire d'efficacité, il y avait un critère composite qui était le décès ou l'hospitalisation, qui était défini comme la présence de plus de 24 heures dans une unité de soins critiques pour une complication Covid ou séquelles à J169. Là, on avait une réduction du risque de 49 %.

Concernant la tolérance, il y avait 26 événements sévères dans le groupe traité et 35 dans le groupe placebo, 7 décès dans le groupe traité et 6 décès dans le groupe placebo. Dans le groupe traité, il y avait un infarctus du myocarde et une mort subite. Les données virologiques ont été rappelées par Guillaume et le contexte épidémiologique actuel a été rappelé par les précédents experts.

Nous avions deux éléments. Il y a une présentation sur la survenue d'anticorps immunisants sous traitement, qui représentait 5 % des sujets, si éventuellement des experts externes ont plus de précisions sur ce point. La particularité de ce traitement est qu'il existe également en prophylaxie, donc qu'en est-il des patients qui ont reçu cette prophylaxie préalablement ? Je ne sais pas si Élisabeth avait des choses à ajouter.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Non, je n'ai rien à ajouter pour l'instant.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Nous allons écouter l'association des Sclérodermiques et ensuite nous lancerons la discussion.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Bonjour à tous. Je suis Catherine Simonin, je représente les usagers des systèmes de santé à la CT. Il s'agit donc de l'Association des Sclérodermiques de France, association agréée du système de santé. Elle compte 1 140 adhérents et 900 patients. La contribution a été rédigée par la Présidente, Madame Dominique Godard, et le Professeur Éric Hachulla. Il n'y a pas eu d'aide extérieure.

Sur la qualité de vie des patients, il y a des fibroses pulmonaires fréquentes, de fréquents traitements immunosuppresseurs, des atteintes rénales possibles. Il y a un impact majeur sur les déplacements, qui sont parfois limités, et également de la fatigue, des douleurs permanentes, une activité limitée entraînant un reclassement professionnel ou une invalidité au niveau social. Une aide à la vie quotidienne est fréquemment demandée. L'équilibre familial, les relations intimes et les troubles sexuels sont compliqués.

Les relations avec la famille en raison de l'état souvent dépressif sont altérées et il y a donc un lourd impact sur la qualité de vie et familiale de ces personnes.

S'agissant de l'expérience avec les thérapeutiques actuelles, les traitements sont les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les vasodilatateurs, les antifibrotiques, avec des risques infectieux majorés.

Il n'y a pas d'expérience avec le médicament sauf qu'ils pensent que le médicament apporte une protection vis-à-vis des formes graves de la Covid-19 chez les patients ayant reçu du rituximab ou des immunosuppresseurs forts sans séroconversion après un schéma vaccinal complet contre le SARS-CoV-2.

En synthèse, ils citent les complications cardiopulmonaires de la maladie, et ce médicament répond parfaitement aux besoins du patient à haut risque de forme grave de Covid-19 et souvent peu répondeur à la vaccination.

J'ai personnellement une question sur le statut tabagique des patients parce qu'il y aurait peut-être une information à diffuser au niveau associatif sur le fait que le sevrage tabagique aurait un impact majeur sur les suites de la Covid-19 sur les patients à risque. Je vous remercie pour votre réponse.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Peut-être qu'un expert veut répondre à cette question.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Ce qui est curieux dans cette étude c'est que la comorbidité la plus importante en nombre, qui représente 43 % des patients inclus dans TACKLE, est un tabagisme présent ou sevré et on ne sait pas depuis combien de temps. Dans cette étude, lorsqu'on voit « tabac », ce n'est pas tabac actif, cela peut aussi être tabac sevré. Il suffit d'avoir fumé et on a cette comorbidité. C'est un peu surprenant et à ma connaissance, quand on a la forme aiguë il est sûr que fumer ne doit pas arranger les choses, mais maintenant je n'ai pas connaissance de publications qui montraient que les patients tabagiques sevrés – et depuis quelle date ? - avaient un pronostique meilleur de la Covid.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Merci, Élisabeth. C'est un point important parce qu'on ne repère jamais le statut tabagique dans les problèmes pulmonaires que l'on peut repérer et qui, à mon avis, sont aggravés par un tabagisme actif. Évidemment, il n'y a pas d'étude.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas de stratification dans ces données-là. Merci. Nous avons une première question d'Albert Trinh Duc.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Merci, j'ai en fait deux questions, une question pour Madame Weiss que je poserai en deuxième et une question pour Guillaume à partir de ce qu'a dit Alban.

La dernière fois que nous nous sommes vus, Guillaume, tu abordais l'utilisation de l'EVUSHELD par voie intraveineuse. D'ailleurs, je ne comprends pas très bien ce protocole-là puisqu'on est en curatif. On sait que la voie intramusculaire met un certain temps à être efficace donc je ne comprends pas pourquoi le laboratoire a choisi cette stratégie-là. C'était celle-là, peu importe.

Nous avions donc abordé la dernière fois le positionnement de l'EVUSHELD compte tenu de la pharmacocinétique par voie intraveineuse, Alban l'a rappelé tout à l'heure. Avons-nous des premières données là-dessus puisque les données que nous pourrions avoir, nous ne pourrons les avoir qu'à partir des cohortes puisque cette étude ne nous apportera pas de réponse aujourd'hui ? Que savons-nous ?

Ma deuxième question était pour Madame Weiss. C'était pour reprendre ce que j'ai cru comprendre de ce qu'avait dit Madame Ansart. Finalement, allez-vous modifier vos recommandations en préexposition, au vu de l'intérêt d'EVUSHELD en préexposition ? Si on considère qu'il est moyennement efficace puisqu'il n'y a qu'un des deux anticorps qui est efficace, doit-on toujours préconiser l'utilisation d'EVUSHELD tous les six mois en préventif ? Merci.

Pierre Cochat, Président.- Pour ta deuxième question, Albert, nous sortons un peu du sujet d'aujourd'hui. Nous pourrons en discuter rapidement.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'entends bien, mais comme c'est un sujet qui évolue sans cesse, il serait intéressant de savoir si l'ANRS a prévu de faire quelque chose.

Guillaume Martin-Blondel.- Par rapport aux modalités d'administration de l'EVUSHELD, comme il a été d'ailleurs discuté d'autres anticorps monoclonaux, j'ai l'impression que les firmes essaient d'imposer ce mode intramusculaire notamment parce que cela permet une accessibilité plus simple et éventuellement en dehors de l'hôpital alors que l'intraveineux est souvent associé à une hospitalisation, au moins pour réaliser le traitement, ce qui est un frein à son accessibilité.

Je me souviens d'une étude en post-exposition notamment avec des échecs de stratégie avec des anticorps monoclonaux, dont on a pu penser que l'utilisation d'anticorps monoclonal par voie intramusculaire était une raison de l'échec de la stratégie du fait d'une concentration sérique retardée quand l'anticorps est fait par voie intramusculaire par rapport à une administration par voie intraveineuse.

Tout ce qui est fait en PrEP est fait par voie intramusculaire, sauf les patients sclérodermiques pour lesquels les intramusculaires sont compliqués et je sais que c'est fait régulièrement par voie intraveineuse. En curatif précoce, je n'ai aucune donnée de pharmacocinétique, ou d'efficacité virologique ou d'efficacité clinique permettant de différencier entre la voie intramusculaire et la voie intraveineuse.

Ce que disait Alban, c'est qu'intuitivement, sans qu'il n'y ait de données à ma connaissance, les cliniciens vont utiliser l'EVUSHELD en curatif précoce, donc une situation où le patient est infecté, et vont utiliser les anticorps monoclonaux au sens large du terme, par voie intraveineuse supputant une mise à disposition plus rapide de l'anticorps monoclonal et éventuellement une meilleure efficacité, mais je n'ai pas de données à ma connaissance qui permettent de le comparer.

Laurence Weiss.- Pour ce qui est de l'EVUSHELD en PrEP, nous n'avons pas modifié les recommandations actuellement parce que nous pensons que l'activité neutralisante nécessaire en préventif est moindre que celle qui serait nécessaire en curatif et deuxièmement, on n'a pas d'alternative, en sachant quand même qu'il faut être très vigilant en fonction de l'évolution des variants et de la capacité d'EVUSHELD à les neutraliser ou pas.

Nous recommandons donc fortement, pour les patients qui reçoivent l'EVUSHELD en préventif, de les avertir du risque d'infection. En d'autres termes, cela ne protège pas totalement d'une infection, et s'il y avait une infection, nous sommes un peu soucieux de la possibilité de mutations qui apparaissent au cours du temps. Le suivi virologique nous semble extrêmement important dans ce cas.

Le problème est aussi la longue durée de vie de l'EVUSHELD, qui est probablement de six mois, qui fait qu'il peut y avoir une évolution virale chez des patients qui auraient reçu de l'EVUSHELD.

Guillaume Martin-Blondel.- Si je peux me permettre, l'opinion personnelle que j'en ai est que quand le patient n'est pas contre-indiqué au PAXLOVID, la stratégie « test and treat », c'est-à-dire même avec une prescription délivrée par anticipation de dire « si vous avez des symptômes vous faites une PCR et si elle est positive vous débutez le PAXLOVID », est potentiellement une alternative à un EVUSHELD bancal actuel.

Laurence Weiss.- Je suis d'accord également.

Pierre Cochat, Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si je comprends bien, nous discutons la mise à disposition dans l'arsenal pour les éventualités futures d'un traitement. Je voulais savoir ce qu'il y avait comme circuit pour éviter un mésusage actuel, aussi bien en curatif qu'en prophylactique, puisque je comprends qu'en prophylactique, il y a une médiocrité pour ne pas dire une probable inefficacité. C'est ma première question.

Ma deuxième question est la suivante. Y a-t-il un suivi systématique pour voir l'influence des traitements éventuels qui sont administrés pour le moment sur le devenir clinique des sujets ?

Laurence Weiss.- Voulez-vous dire en prophylactique ou en curatif ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- L'un ou l'autre.

Laurence Weiss.- En curatif, nous avons posé la question à Alban, qui peut peut-être répondre, par rapport aux patients qui ont été traités en compassionnel par EVUSHELD curatif. Je laisse Alban répondre.

Pour ce qui est de la prophylaxie, nous aurons les données de PRECOVIM mais c'est un nombre relativement limité de patients. En tout cas, la recommandation que nous faisons, mais qui n'est pas forcément suivie, est une surveillance importante des patients traités en prophylaxie.

Guillaume Martin-Blondel.- Il y a 36 patients dans le cadre de la cohorte COCOPREV en curatif précoce. Nous avons très peu d'inclusions dans la cohorte COCOPREV mais malheureusement, l'augmentation d'incidence actuelle risque de modifier les choses. Nous avons 36 patients qui ont été traités par EVUSHELD en curatif précoce, donc je vais avoir les données de suivi clinique et virologique de 36 patients, c'est-à-dire pas grand-chose, donc malheureusement non. Je pense qu'Alban nous disait qu'il y avait 1 200 patients qui avaient été traités dans ce contexte curatif précoce. Ce sont des données perdues et c'est dommage.

Alban Dhanani, pour l'ANSM.- Pour rebondir sur les accès compassionnels, ce dispositif dérogatoire qui vise de façon précoce à mettre à disposition le traitement dans l'attente d'une éventuelle demande d'un accès précoce ou dans le cadre d'une extension de l'AMM, nous recueillons malheureusement très peu de données dans le cadre des accès compassionnels sur l'efficacité de ces traitements.

Ce que nous avons, en revanche, c'est le suivi sur la sécurité d'emploi. Là, il y a des centres de pharmacovigilance qui sont chargés de la surveillance. Il y a un centre coordonnateur pour le suivi des anticorps monoclonaux et en particulier d'EVUSHELD.

Nous avons ce suivi sur le plan de la pharmacovigilance avec des bilans réguliers pour vérifier que dans ces accès précoces, ces accès compassionnels très rapides, on n'ait pas d'alerte particulière sur le plan de la sécurité. C'est vrai que sur l'efficacité, comme l'a dit Guillaume, à part mettre en place des cohortes pour suivre ces patients et récupérer des données, malheureusement dans le cadre des accès compassionnels nous n'avons pas de retour sur l'impact de ces traitements mis à part des retours ponctuels des services hospitaliers qui utilisent le produit. Nous n'avons pas de choses robustes qui peuvent être partagées et analysées.

Pierre Cochat, Président.- C'est sûr que c'est dommage. Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Il y a donc 1 200 patients qui ont eu l'accès compassionnel, Alban. La question va continuer à se poser et je ne sais pas si on peut le faire sur Saturne, mais est-il envisageable d'avoir au moins la notion d'hospitalisation à 30 jours avec le décès ? Simplement cette question-là ne serait-elle pas envisageable et y avez-vous réfléchi ?

Tant que j'ai le micro, ma deuxième question est pour Guillaume. Quelle est ta pratique aujourd'hui, Guillaume ? J'ai bien compris l'intérêt d'intégrer EVUSHELD dans COCOPREV mais

globalement, indépendamment du fait d'alimenter un peu les données de la science, continues-tu à prescrire ? Ce n'est pas par hasard s'il n'y a que 36 patients dans COCOPREV, parce que justement il y a encore un certain nombre de points d'interrogation. Toi, que fais-tu ?

Guillaume Martin-Blondel.- Je n'ai jamais prescrit EVUSHELD. C'est PAXLOVID en premier, et quand c'est contre-indiqué remdesivir en deuxième. Cela fait plusieurs mois que je vais comme cela. Je fais du plasma de convalescent parce que ce n'est jamais évoqué, en précoce très peu et en tardif beaucoup, mais je n'ai jamais prescrit d'EVUSHELD dans le contexte actuel. Évidemment, cela va changer si le contexte change.

Laurence Weiss.- Oui, mais nous n'avons pas beaucoup de données sur le plasma de convalescent, même s'il faut le discuter. Nous avons des données très contradictoires et plutôt négatives.

Guillaume Martin-Blondel.- Nous pouvons faire une séance de quelques heures, je suis très motivé.

Pierre Cochat, Président.- Oui mais ce n'est pas le sujet, je suis désolé. Alban ?

Alban Dhanani, pour l'ANSM.- Pour répondre à Albert, dans le cadre des accès compassionnels, nous avons un recueil très limité et pas la possibilité de recueillir ces informations. Nous ne pourrons le faire que dans le cadre d'un accès précoce, mais malheureusement, dans les accès compassionnels nous n'aurons pas ce type d'informations, nous aurons des informations très sommaires.

Par contre, les 1 200 patients qu'évoquait Guillaume, c'est sur les dernières périodes mais depuis le début des accès compassionnels, c'est-à-dire en décembre puisque c'est arrivé très rapidement après la mise à disposition d'EVUSHELD en prophylaxie, nous avons eu rapidement, avec les premières vagues qui ont suivi la mise à disposition d'EVUSHELD, des demandes en accès compassionnel en curatif. Sur les neuf mois de mise à disposition d'EVUSHELD, nous avons eu un peu plus de 5 400 demandes d'accès compassionnel en curatif. C'est le nombre d'autorisations d'accès compassionnel que l'ANSM a délivré en curatif pour de l'EVUSHELD à 600 milligrammes.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai que dans l'absolu, c'est dommage qu'il n'y ait pas de suivi des accès compassionnels.

Alban Dhanani, pour l'ANSM.- Tout à fait. Ce sont les données en vie réelle qui nous permettront de compléter les informations sur l'efficacité de ce traitement. C'est vrai qu'il faudrait qu'on réfléchisse à l'exploitation de ces données, notamment lorsque c'est assez long puisque finalement, pour les accès compassionnels, cela a pris un peu plus de temps que prévu avant le passage en accès précoce, avant l'examen de ce dossier par la commission de la transparence et l'octroi de l'extension d'indication qui est intervenue au niveau européen que le mois dernier.

Il faudrait que nous puissions trouver une solution pour avoir un recueil minimum d'informations avec ce que l'on peut obtenir et exploiter sur certains critères, comme le dit

Albert, sur les données d'hospitalisation et sur les évolutions, même si ce n'est pas quelque chose de très robuste. C'est vrai que sur les évolutions et l'impact, ce sont peut-être des choses sur lesquelles il faut que nous travaillions. Aujourd'hui ce n'est malheureusement pas requis et ce ne sont pas des informations transmises à l'ANSM une fois que nous avons délivré les accès compassionnels.

Laurence Weiss.- Si je peux me permettre, Alban, il faudrait aussi les analyser en fonction du temps parce qu'il y a eu toutes les semaines où le BA.2 était majoritaire, donc évidemment l'efficacité ne sera probablement pas la même en fonction du variant circulant, quand c'était du BA.2 et quand maintenant c'est du BA.5.

Alban Dhanani, pour l'ANSM.- Tu as raison. Nous pourrions inscrire une analyse de la dynamique des autorisations qui ont été délivrées par l'agence en accès compassionnel, tout à fait. On peut le faire.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Compte tenu de ce que l'on sait aujourd'hui, continues-tu à autoriser les accès compassionnels ?

Alban Dhanani, pour l'ANSM.- Aujourd'hui, les accès compassionnels sont toujours ouverts pour répondre à la demande des cliniciens en tenant compte des alternatives, comme cela peut être le cas. Évidemment, si cette porte reste ouverte dans des situations particulières en dehors de l'accès précoce, ces autorisations aujourd'hui délivrées par l'ANSM évolueront en fonction des recommandations. Elles ne seront ouvertes qu'après avoir respecté un certain nombre de critères, et notamment si on positionne ce produit comme préconisé, après PAXLOVID et le remdesivir, les accès compassionnels ne seront octroyés que dans ce cadre.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci à nos experts externes. Merci à vous trois. Merci de vous déconnecter pour que nous puissions discuter et voter.

(Guillaume Martin-Blondel, Laurence Weiss et Alban Dhanani quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je suis désolé, Élisabeth, ta question tombe après le départ des experts.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- C'était pour revenir sur le problème posé par cet anticorps plus que par les autres en curatif. Effectivement, comme il a été administré en prophylactique, et comme ils nous ont présenté dans TACKLE des éléments et une recherche d'anticorps anti-tixagevimab et anti-cilgavimab, qui est de 5 %, je me demandais si nous avions des données avec un recul plus important que TACKLE, puisque les données de TACKLE se sont arrêtées en août 2021. Je voulais savoir si nous avions un recul plus important pour savoir si, au fil des injections prophylactiques, ce taux d'anticorps anti-EVUSHELD augmente ou pas. C'est une donnée que nous n'avons pas. C'était juste pour savoir si Laurence Weiss avait eu des connaissances sur le sujet.

Pierre Cochat, Président.- En partant du principe que cela aurait eu un impact sur l'efficacité, ce qui n'est pas sûr non plus.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Voilà. Nous nous sommes posé la question hier avec le chef de projet et Thierno de savoir si justement, l'utilisation prophylactique d'un produit

utilisé ultérieurement en curatif pouvait amoindrir son efficacité quelle que soit la souche. C'était pour avancer un peu sur ce sujet. De toute façon je pense qu'il n'y a pas de réponse, mais c'était pour en être sûre.

Pierre Cochat, Président.- Serge avait un commentaire.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais reposer ma question. Par exemple, dans les guerres, souvent les gens tirent à la mitrailleuse parce qu'ils ont peur et c'est du gâchis. Là, en l'occurrence, le traitement dont discutent à la fois l'accès précoce et la mise à disposition est inefficace aujourd'hui. Ce que je voudrais savoir, c'est quels seront les mécanismes pour que dans les six mois qui viennent, en supposant que le BA.5 reste identique en termes d'épidémiologie, il n'y ait pas 3 000 administrations de ce médicament qui pour le moment n'est pas adapté à l'ennemi que l'on veut cibler.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Je crois qu'ils ont répondu. C'était un peu hors cadre, mais ils ont répondu que la stratégie thérapeutique était premièrement le PAXLOVID puis le remdesivir puis EVUSHELD, qui de toute façon a l'AMM européenne maintenant. Je crois donc qu'ils ont répondu à cela.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je comprends leur réponse mais la question est la suivante. Comment éviter que le prescripteur prescrive sans qu'il y ait de frein ? C'est ma question.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Ce dont nous avons parlé hier avec le chef de projet et Thierno, c'était de restreindre la population de façon importante, à savoir les personnes qui ne répondent pas au vaccin, donc les grands immunodéprimés, et ceux pour lesquels l'administration des autres antiviraux est contre-indiquée ou impossible pour des raisons d'interaction pharmacologique.

Nous avions pensé à faire vraiment un ciblage très restreint des candidats à l'utilisation de ce produit de façon à border la prescription. Il y a quand même un élément qui m'avait un peu inquiétée dans le dossier. Les laboratoires ASTRAZENECA indiquaient un potentiel de 20 % des infectés Covid qui pouvaient bénéficier de ce traitement, et clairement c'est un chiffre qui n'est pas du tout le reflet de la pratique que nous devrions avoir.

Pierre Cochat, Président.- D'ailleurs c'est tout à fait ce qu'ont dit les experts.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Oui. Nous avions pensé à inscrire dans l'avis une restriction importante de la population cible du traitement. C'est pareil, il est incroyable que la comorbidité « tabagisme » soit le tabagisme actif ou sevré, et sevré depuis vingt ans. C'était très surprenant.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Oui. J'aimerais compléter sur la question de Serge. C'est vrai que l'utilisation de ces produits est très encadrée par rapport à l'épidémiologie de la résistance. Comme vous le savez, nous avons déjà eu d'autres anticorps monoclonaux, le RONAPREVE, le XEVUDY, qui ne sont pratiquement plus utilisés parce qu'aujourd'hui il y a une résistance totale à ces produits. Pour ces médicaments, il y aura aussi certainement un DSG-Urgent qui sera diffusé s'il s'avère qu'il n'est plus actif sur le BA.5, donc il ne sera plus utilisé

et comme l'ont précisé les experts, la stratégie thérapeutique sera le PAXLOVID, qui reste encore stable, et le remdesivir.

Le seul intérêt, et c'est la stratégie que vous aviez adoptée jusque-là, est de les garder sous le coude en cas d'émergence d'un variant sensible. C'est le seul intérêt aujourd'hui de ce médicament. La stratégie sera adaptée par les DGS-Urgents et selon l'évolution des résistances, donc il n'y a pas vraiment de risque majeur de mésusage de ce produit.

Pierre Cochat, Président.- Nous prenons une dernière question de Jean-Christophe. Je suis désolé pour Étienne et François mais il faut que nous avancions.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pour prolonger cette conversation, quelle devrait être l'attitude de la commission de transparence ? Est-ce que l'accès précoce a encore un sens ? Est-ce que la valorisation devrait être un SMR suffisant - mais pas important parce qu'il ne l'est pas -, avec une ASMR V ? Je ne vois pas d'autre solution pour essayer à la fois de conserver l'accès au produit au cas où, mais en limiter considérablement son utilisation. Est-ce cela, notre valorisation ? Qu'en pensez-vous ?

Pierre Cochat, Président.- Compte tenu des éléments épidémiologiques pour lesquels la prudence s'impose, et c'est le message qui a été passé par les experts, je pense qu'il n'y a pas de raison, si nous nous mettons dans ce cadre-là extrêmement restreint, aussi bien en accès précoce qu'en droit commun, de le décoter par rapport aux autres produits que nous avons évalués. Je ne sais pas ce qu'en pense Thierno.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est le principe. Je pense qu'on refait le débat que nous avons eu lors de l'évaluation de RONAPREVE et de XEVUDY. Quand vous les avez évalués, nous étions exactement dans le même contexte puisqu'on était à l'époque du variant Omicron pour lesquels ces produits n'étaient plus sensibles. Vous avez gardé le principe de les maintenir en vous appuyant sur les données cliniques dont vous disposez, en sachant que l'efficacité d'un antiinfectieux est évolutive et dépendra effectivement de la résistance.

Aujourd'hui cela ne marche pas mais comme l'ont dit les experts, pour un variant futur, et ils ont cité par exemple le BQ.1 ou le BQ.1.2, qui pourraient être sensibles à ces produits. Aujourd'hui, on est vraiment dans le flou, on ne sait pas quel sera l'avenir, nul ne peut prédire les futurs variants qui pourront être sensibles à ces produits.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Thierno, cela veut-il dire que tu recommandes de valider l'accès précoce au cas où ?

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est ce que vous aviez adopté comme principe.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Comment va-t-on le valoriser dans le droit commun puisqu'il y a les deux ? Allez-vous continuer à mettre un SMR important alors que c'est peut-être un SMR faible ?

Thierno Diatta, pour la HAS.- Pour tous ces produits, comme l'a dit le Professeur Martin-Blondel, si on reste sur les résultats des essais cliniques, aujourd'hui nous n'avons pas d'élément pour les départager. Même si numériquement la quantité d'effet pour EVUSHELD en curatif est de 50 %, nous n'avons pas de comparaison indirecte entre ces produits pour

tenir compte de la période de réalisation de ces études et des caractéristiques des patients inclus dans les études. C'est juste de la comparaison sauvage mais aujourd'hui, en dehors de la sensibilité, si on reste sur les résultats des essais cliniques, on ne sait pas lequel est le plus efficace si la souche est sensible.

Pierre Cochat, Président.- Nous avions bien décidé que nous cadrions tout cela par la sensibilité de la souche en question.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Exactement.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Il y a quand même un autre problème sur la souche. Je pense que cela ne joue pas encore pour aujourd'hui mais peut-être qu'à l'avenir cela jouera parce que l'épidémie a l'air de fabriquer des souches de moins en moins virulentes. Il faudra donc aussi considérer la virulence et l'évolution de la maladie à un moment. C'est-à-dire que la souche peut être sensible au produit et pour autant, la maladie est tellement bénigne qu'on n'a plus besoin des produits, mais cela s'applique à tous les antiviraux.

Cela ne s'applique pas aujourd'hui mais c'est quand même quelque chose que nous allons devoir garder en tête parce qu'à un moment, si l'épidémie continue à ne plus être très grave et très importante en termes de morbimortalité, il faudra que nous revoyions tous ces produits. Ce n'est pas le jour, mais je pense qu'il faut quand même s'y préparer.

Pierre Cochat, Président.- Avec aussi une stratification à bien préciser chez les malades à haut risque.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Oui, mais à haut risque d'une maladie bénigne, il faudra le réévaluer, parce que nous restons sur les chiffres de l'épidémie de 2020. Il faudra le prendre en compte après. C'est une difficulté complémentaire. Pour revenir à ce que disait Frédéric, avec Séverine nous nous demandions s'il fallait maintenir l'accès précoce, et de toute façon on est obligé parce qu'à partir du moment où il a l'AMM, il ne peut plus y avoir d'accès compassionnel. Nous sommes donc obligés de le maintenir.

Après, le deuxième argument, c'est qu'on ne va pas traiter celui-là différemment des deux autres anticorps qui sont inefficaces sur la souche circulante. Nous sommes donc un peu coincés par nos propres règles.

Pierre Cochat, Président.- Oui, sous réserve de l'évolution de l'épidémie.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Cette règle, c'est comme avec le vaccin de la grippe, nous l'avions évoquée la dernière fois. Si vous regardez les vaccins de la grippe, l'efficacité est évolutive. A chaque saison, on n'aura pas forcément la même efficacité, mais quand vous évaluez un vaccin de la grippe, vous regardez les données cliniques dont vous disposez quand vous l'évaluez et vous n'évaluez pas à chaque saison l'efficacité et le SMR ou l'ASMR. Il faut donc garder ce principe pour tous les antiinfectieux.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est sûr. Je propose que nous passions au vote de l'accès précoce en premier. Nous allons voter pour ou contre et nous reviendrons sur le vote si nous votons contre. Nous voterons ensuite le droit commun. Je vous propose donc d'abord le vote de l'accès précoce global.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous avons 17 voix pour, 2 voix contre et 3 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, donc c'est pour.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Au niveau de l'indication, cela n'a pas été précisé, mais nous le limitons aux cas de contre-indication de PAXLOVID et remdesivir, comme discuté ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est de la stratégie thérapeutique.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Il faut garder « si la souche est sensible ». Si elle n'est pas sensible, ce ne sera pas utilisé.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est surtout cela. C'est la sensibilité.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, nous l'alignerons avec vos précédents avis.

Michel Clanet, Vice-Président.- « Si la souche est sensible », ce n'est pas clair pour moi parce qu'on a dit tout à l'heure également que quand il n'y avait plus rien, on utilisait celui-là même si n'était pas sensible.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Non, on ne doit pas le faire. Si la souche n'est pas sensible, on ne doit pas l'utiliser.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est ce qu'ils ont dit tout à l'heure quand ils utilisaient EVUSHELD. Ils ont dit « on utilise PAXLOVID, on utilise remdesivir et quand il n'y a plus rien, on va utiliser celui-là ».

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Non, ce n'est pas quand il n'y a plus rien, c'est quand tu ne peux pas utiliser les autres. Ce sont des cas tellement à la marge que Blondel ne l'a même jamais utilisé. C'est ce que j'ai compris.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord avec Élisabeth.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Ce n'était pas par rapport à la sensibilité du virus mais par rapport à la faisabilité des autres traitements.

Michel Clanet, Vice-Président.- Quelle que soit la sensibilité du virus.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Non, je n'ai pas compris cela.

Pierre Cochat, Président.- Moi non plus.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord, alors j'ai mal compris.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Je pense que la stratégie qui est définie actuellement, c'est PAXLOVID en première intention, remdesivir en deuxième intention et EVUSHELD. Dans le contexte actuel, avant le BA.5, il restait encore sensible. Selon Martin-Blondel, cela ne marche plus pour le BA.5 donc je pense qu'il faut revoir la stratégie. Il n'y aura plus EVUSHELD dans la

stratégie thérapeutique, mais si on a des souches circulantes qui deviennent à nouveau sensibles, ils peuvent le reconsidérer.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Remdesivir est-il remboursé ?

Thierno Diatta, pour la HAS.- Ce n'est pas remboursé mais nous venons de recevoir le dossier, nous allons le voir rapidement dans les prochaines semaines.

Pierre Cochat, Président.- Nous l'avions écarté au départ et nous ne l'avons pas réévalué.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Nous l'avions écarté dans les formes sévères.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Le résultat de la souche, on ne peut pas l'avoir quand on veut le faire en curatif. On ne l'a jamais. On l'a de manière retardée.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est l'épidémiologie.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Tu fais de l'épidémiologie. C'est toujours le même problème. C'est comme pour le staphylocoque doré méticilline résistant. En première intention, en probabiliste, on met un traitement qui couvre. C'est exactement le même principe.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est le même principe. Aujourd'hui, on traite de façon probabiliste parce qu'on connaît l'épidémiologie de la résistance, mais le jour où elle évoluera, on va éliminer certains antibiotiques. C'est toujours comme cela qu'on fait.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Le seul intérêt est que finalement, nous aurons peut-être des données derrière si le PUT est suivi.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Le seul intérêt est de ne pas se priver d'un médicament qui sera rapidement accessible lorsqu'un virus ultérieur redeviendra sensible, si cela arrive. C'était la pratique que nous avions décidé d'appliquer depuis le début pour nous sortir de cette épidémie très rapidement évolutive d'un point de vue virologique. Le seul intérêt, c'est d'attendre la souche sensible, en gros.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Cela va un peu à l'encontre de ce que tu viens de dire sur la diminution de la virulence des nouveaux variants.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Cela ne va pas à l'encontre parce que nous n'avons pas les données. J'ai donné ce débat parce qu'il va falloir s'y préparer. Si l'épidémie de Covid évolue vers une maladie bénigne, alors nous n'aurons probablement plus besoin de tous ces traitements en curatif, mais c'est de la science-fiction. On ne sait pas pour l'instant.

On voit bien que la virulence semble moindre. Il n'y a pas d'hospitalisations, les gens sont hospitalisés pour autre chose et on trouve le Covid dans le nez, c'est plutôt comme cela que cela se passe. C'est l'histoire des épidémies, c'est-à-dire que quand le virus gagne en transmissibilité, il perd en virulence, c'est pareil pour les bactéries. On a l'air d'assister à cela maintenant, mais c'est un peu de la science-fiction parce que nous n'avons pas les données.

Comme nous avions décidé de ne nous intéresser qu'à la sensibilité aux antivirus pour nos décisions, je pense qu'il faut rester, pour cet anticorps comme pour les deux précédents, sur cette ligne. Cela n'empêchera sûrement pas qu'à l'avenir, peut-être, nous devions intégrer la virulence de la maladie et revoir nos avis sur tous les traitements. C'était juste pour lancer cette idée-là, parce que cela a l'air d'évoluer comme cela, mais c'est de la science-fiction.

Séverine Ansart, membre de la CT.- Cela veut dire aussi qu'il faut une information claire des prescripteurs sur la stratégie thérapeutique.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est le cas actuellement. Il y a des DGS-Urgents qui sont diffusés régulièrement. A chaque vague il y a un DGS-Urgent qui sort et qui adapte la stratégie selon l'épidémiologie de la résistance.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Excusez-moi, je ne sais pas comment prendre la parole.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe, nous avons 18 minutes de retard, je propose que nous passions au vote sur le droit commun parce que nous n'allons pas y arriver sinon.

Nous proposions donc un alignement sur les choix qui avaient été faits pour les autres produits que sont RONAPREVE, XEVUDY, etc., à savoir un SMR important, un ISP et une ASMR III si la souche est sensible.

Ilhem, très rapidement, s'il te plaît.

Ilhem Chekroun, pour las DSS.- Pour bien comprendre, même pour le droit commun nous ne pouvons pas restreindre l'indication de remboursement au regard des discussions qui ont eu lieu, ou du moins il faut bien préciser dans la stratégie thérapeutique de l'avis.

Pierre Cochat, Président.- Nous mettrons ce que nous venons de dire pour la stratégie qui a été donnée par les experts, c'est-à-dire PAXLOVID, remdesivir puis EVUSHELD. Nous le mettrons dans la stratégie et nous en restons aussi à la notion de sensibilité donc nous gardons le même cadre, oui.

Ilhem Chekroun, pour las DSS.- Très bien, merci.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ne devons-nous pas faire un miroir ?

Thierno Diatta, pour la HAS.- Non, nous ne l'avions pas fait pour les autres mais « si la souche est sensible », cela veut tout dire.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Ce n'est pas la peine.

Pierre Cochat, Président.- Nous votons sur l'alignement ou non et pour mémoire, l'alignement comporte l'ISP, un SMR important et une ASMR III.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 18 voix pour l'alignement, 2 voix contre et 2 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Voulez-vous l'adopter sur table ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous l'adopterons plutôt à la prochaine séance.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

(La séance se poursuit.)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons faire un petit retour rapide sur EVUSHELD parce que nous avons reçu une contribution de Renaloo. Catherine va nous la donner.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Vous connaissez l'association Renaloo, elle est agréée. Ils nous ont envoyé une contribution sur EVUSHELD. Concernant l'impact de la maladie sur les personnes concernées et les proches, évidemment l'immunodépression, la transplantation d'organe et l'insuffisance rénale figurent toujours parmi les principaux facteurs de risque d'hospitalisation ou de décès malgré le rappel vaccinal. 49 % des patients hospitalisés en soins critiques en France en période Omicron présentent une immunodépression. Ils rappellent les critères de risque majeur, je ne vais pas les reprendre.

L'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients et leurs proches, c'est le maintien de l'isolement total, de la rupture avec tout lien social depuis le début de l'épidémie en raison du défaut d'efficacité vaccinale. La conséquence est grande au niveau psychologique, familial et professionnel, avec un préjudice d'anxiété, préjudice majeur y compris pour les proches, qui craignent d'être à l'origine d'une contamination.

Les injonctions récentes, avec la levée des mesures sanitaires depuis le printemps 2022 et l'autoprotection, confrontent à des limites importantes. Le port isolé du masque FFP2, avec des conditions d'utilisation forcément imparfaites, ne garantit pas une prévention totale contre la contamination, en particulier dans les lieux où les autres personnes sont très majoritairement démasquées et où la qualité de l'air n'est pas assurée.

Les activités de la vie quotidienne sont très restreintes du fait de l'isolement total. Concernant la mobilité et le déplacement, il n'y a pas de transport en commun, ce qui pénalise quand même beaucoup de personnes. S'agissant de la vie professionnelle, la capacité de travail et la vie dans la scolarité, il y a l'éloignement du lieu de travail depuis mars 2020, le télétravail s'il est possible, et à défaut un dispositif de chômage partiel. Le chômage partiel est reconduit, ceci étant dit cela risque de conduire vers une mise en invalidité, et donc — c'est moi qui dis cela — de précariser leur vie sociale future.

Concernant la vie affective, il y a l'éloignement des proches, le port du masque à domicile en présence des proches et des difficultés majeures pour les parents d'enfants scolarisés. En termes de vie sociale, c'est l'impossibilité d'accès aux lieux collectifs, aux loisirs, à la culture, aux sports collectifs, aux vacances, aux voyages, etc. Il y a également d'autres aspects, avec des difficultés psychologiques liées à tout ce qui précède.

Concernant les traitements actuellement disponibles, ils reprennent le PAXLOVID, qui est très peu utilisé dans ces populations en raison des contre-indications et des nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les antirejets utilisés en greffe rénale. Ils citent le remdesivir, mais très peu utilisé en France, contre-indiqué pour les insuffisants rénaux sévères, qui nécessite trois perfusions sur trois jours consécutifs.

Sur le terrain, nous constatons, via de très nombreux témoignages, que le paracétamol, voire l'azithromycine, restent les options thérapeutiques les plus largement proposées aux patients concernés. Le principal motif évoqué est la croyance du défaut de gravité du variant Omicron quelle que soit la population concernée, ce qui pose un problème dans ces populations qui se voient quand même exposées à ce variant Omicron.

Le traitement préventif actuellement disponible, EVUSHELD, a été à ce jour administré à 26 000 patients, soit à moins de 10 % de la population estimée des immunodéprimés sévères ne répondant pas à la vaccination. De plus, il doit être renouvelé tous les 6 mois.

Quels sont les arguments majeurs leur permettant de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ? Le premier argument est le défaut majeur d'accès à l'ensemble des traitements recommandés. Le deuxième argument est la contre-indication et les freins liés aux interactions médicamenteuses pour le PAXLOVID. Le troisième argument est la lourdeur d'administration pour le remdesivir.

Concernant l'expérience avec le médicament étudié, il semble innovant, il constitue une alternative au PAXLOVID avec des conditions relativement simples d'utilisation. Le deuxième argument est que la possibilité d'une prescription en ville et d'une administration en ville ou à domicile dans des conditions simples serait un progrès considérable pour favoriser l'accès à ce médicament. Le troisième argument est qu'ils indiquent qu'ils disposent de témoignages de patients qui semblent montrer son intérêt dans les situations de portage prolongé du virus, non rares chez les immunodéprimés, y compris à plusieurs semaines de l'infection initiale et avec persistance des symptômes.

L'inconvénient principal est le refus de prescription et d'orientation vers des stratégies de prise en charge non recommandées, suscitant des pertes de chance. L'inconvénient numéro 2 est la difficulté à respecter les délais d'administration du traitement.

Ensuite, les attentes sur le médicament sont de diminuer évidemment la mortalité des formes graves et les séquelles, de rassurer les patients sur la disponibilité et l'accessibilité de traitements adaptés à leur situation en cas de contamination, et enfin de mettre fin aux considérables inégalités d'accès aux traitements actuellement disponibles et aux pertes de chance correspondantes. Afin d'améliorer l'accès à ce traitement et d'apporter des réponses aux patients qui se heurtent au refus de soins, il est essentiel que la prescription et l'administration puissent se faire en ville et pas seulement à l'hôpital.

La possibilité de recours à des prescriptions conditionnelles serait également souhaitable afin de simplifier le circuit d'accès et de diminuer les délais d'administration du traitement. L'expert avait parlé tout à l'heure des ordonnances préétablies conditionnelles en fonction des tests à suivre via la contamination.

Leurs craintes concernant ce médicament sont la crainte que les difficultés d'accès et les inégalités d'accès persistent, et la crainte de l'émergence de variants résistants.

J'en ai terminé. Les liens d'intérêt ont été déclarés, vous pourrez consulter leurs liens qui sont minimes sur le tableau qu'ils ont joint à cette contribution. Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président.- Merci à toi. Formellement, nous devons rediscuter sur un point. Ce rapport est-il susceptible de modifier le vote de l'un d'entre vous sur l'accès précoce ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Si je peux me permettre, ils insistent clairement sur la prescription en ville qui était discutée, parce que je ne pense pas que l'accès précoce soit en ville. Est-ce que ce sera modifié dans le droit commun ou pas, puisque nous avons vu le droit commun, ou est-ce que l'accès précoce va retarder ? Après, il y a cette incertitude, puisqu'ils considèrent qu'avec le variant Omicron BA.5 cela fonctionne. Il faut aussi voir l'évolution des variants par rapport à l'indication que l'on a posée avec les experts tout à l'heure.

Pierre Cochat, Président.- Qu'en est-il de l'utilisation en ville ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je ne sais pas si la DGS est là et veut en discuter. C'est toujours en cours de réflexion côté ministère. C'est quelque chose qu'ils sont en train de travailler.

Pierre Cochat, Président.- C'est dans les tuyaux quand même ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Si on donne une ordonnance conditionnelle, peut-elle être donnée à l'hôpital au cas où ? Ce sont quand même des personnes qui sont suivies dans des traitements lourds ou un suivi médicalisé régulier. Est-ce que l'ordonnance conditionnelle sera possible ?

Pierre Cochat, Président.- On fait des ordonnances conditionnelles dans d'autres circonstances, donc je ne vois pas pourquoi on ne le ferait pas ici. C'est plus lié au médecin prescripteur qui pratique ou ne pratique pas ce genre de chose. Ce n'est pas exceptionnel du tout qu'on fasse des ordonnances conditionnelles, surtout en pathologies infectieuses.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Est-ce que cela peut éventuellement figurer dans l'avis de la CT pour bien insister sur le fait que l'ordonnance conditionnelle serait peut-être une solution, évidemment avec un variant adapté et éligible à ce traitement ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais alors il faudrait qu'on le mette pour tous les traitements que nous avons vus pour la Covid.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Cet aspect sur la nécessité de mettre à disposition ces traitements en ville a été souligné dans tous vos avis, mais cette question est généralement gérée par la Direction générale de la santé. Jean-Pierre Thierry avait participé aussi à une discussion au niveau du ministère avec les associations de patients et les professionnels de santé pour voir les meilleures conditions pour la mise en œuvre de ces traitements en ville, notamment le PAXLOVID.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Merci, Thierno, mais là se pose la question de faire une ordonnance conditionnelle au cas où pour les personnes à risque majeur.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Oui, cela fait partie des points qui sont discutés par la DGS avec les professionnels de santé.

Catherine Simonin, membre de la CT.- D'accord. Merci beaucoup, Thierno.

Pierre Cochat, Président.- Je repose la question. Est-ce que le commentaire de Renaloo est susceptible de modifier votre vote ? Personne ne s'exprime, donc nous considérons que le vote n'est pas modifié par cet avis patients.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Merci, Catherine, d'avoir présenté la contribution patients. Nous l'avons reçue très tardivement mais il nous semblait important de la présenter.

Catherine Simonin, membre de la CT.- En effet, cela pose quand même des questions qu'il faudrait résoudre. Si c'est à la DGS, il faudrait en discuter avec la DGS, Thierno a raison.