



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 novembre 2021

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. VEKLURY 100mg (Covid-19 Adult & Pédiatrie) (remdésivir) (CT-20057) – Examen – GILEAD SCIENCES – Extension d’indication

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour à tout le monde et aux experts qui viennent de nous rejoindre, Guillaume Martin-Blondel et Laurence Weiss. Il y a un troisième expert qui doit se joindre à nous qu’on voulait attendre, mais on ne veut pas prendre de retard. On va démarrer, il prendra le train en marche. C’est Alexandre Bleibtreu pour la SPILF qui devrait nous rejoindre, j’espère qu’il ne va pas tarder.

On va discuter du dossier de droit commun de VEKLURY, qui va nous être présenté par notre chef de projet, puis Guillaume Martin-Blondel comme expert externe. On aura l’attribution de Laurence Weiss pour l’ANRS-MIE et Alexandre Bleibtreu pour la SPILF. Et comme rapporteur interne, Séverine Ansart, Elisabeth Aslangul et Sylvie Chevret.

M^{me} LUZIO.- Madame Castaigne ne peut pas assister à l’examen de ce dossier, mais elle n’est pas connectée.

Concernant les liens de Monsieur Martin-Blondel, il n’a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d’intérêts.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd’hui la demande d’extension d’indications sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités de la spécialité VEKLURY, le remdésivir, en 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Le remdésivir est un antiviral à large spectre qui s’administre sous forme IV pendant trois jours. La demande concerne l’indication suivante : Le traitement de la maladie Covid-19 chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg, qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d’évolution vers une forme sévère de la Covid-19.

Le laboratoire revendique pour cette indication un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et la présence d’un intérêt de santé publique.

Pour rappel, vous aviez évalué ce médicament en 2020, mais uniquement chez les patients ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie. Vous aviez accordé un SMR faible. À la suite de votre avis, le laboratoire avait retiré sa demande de remboursement.

À l’appui de la présente demande, le laboratoire a présenté une étude clinique de phase III randomisée en double aveugle comparative versus placebo chez 562 patients qui n’étaient pas hospitalisés et atteints de la Covid-19 à un stade précoce, pour lesquels un diagnostic d’infection à Sars-cov-2 a été confirmé. Les patients n’étaient pas vaccinés, donc non oxygéno-requérants et à risque accru de progression de la maladie vers une forme sévère.

Concernant le critère de jugement principal, la proportion d’hospitalisation liée à la Covid-19 ou décès toute cause à J28 a été plus faible dans le groupe remdésivir que dans le groupe placebo, de 0,7 % versus 5,4 % avec un hazard ratio de 0,13, donc une réduction relative de 87 %.

Les critères de jugement secondaire, ils ont tous été évalués sans gestion de risque alpha. Leurs analyses sont uniquement exploratoires. On note cependant une absence d'impact démontrée sur la diminution de la charge virale nasopharyngée au septième jour, avec une différence de 0,07 logs.

La qualité de vie était également exploratoire et le profil de tolérance était favorable.

Concernant les points de discussion de ce dossier, les points positifs sont la quantité d'effets de ce médicament sur le critère de jugement principal, le profil de tolérance acceptable et comporte un moindre profil de risque, notamment l'interaction médicamenteuse par rapport au PAXLOVID.

Le dossier comporte des incertitudes sur la transposabilité à la pratique clinique et au contexte actuel, puisque nous n'avons pas de données sur le variant Omicron, les patients inclus n'étaient pas vaccinés. Il y avait très peu de patients immunodéprimés, seulement 4 %, ce qui représente 23 patients. Seule la moitié des patients prévus était incluse dans l'étude. Madame Chevret pourra apporter des précisions sur ce dernier point.

On note également l'absence d'impact démontrée sur la diminution de la charge virale nasopharyngée, clairement discutable pour un antiviral et un médicament qui s'injecte par voie IV en hospitalisation.

C'est une diapositive où sont présentées les recommandations de l'OMS relatives au remdevisir datant de septembre 2022. Aucune recommandation forte n'a été émise pour ce médicament. Il y a eu seulement une recommandation dite conditionnelle émise pour les patients avec forme sévère de la Covid-19 et les patients à haut risque d'hospitalisation.

Je laisse la parole aux experts.

M. le P^r COCHAT, Président. Merci. Je passe la parole à Guillaume Martin-Blondel.

M. MARTIN-BLONDEL. Bonjour, merci beaucoup. Je n'ai pas grand-chose à rajouter à ce que la chef de projet a expliqué. C'est un inhibiteur d'ARN polymérase dont nous avons déjà discuté en 2020. Il a l'AMM en France, mais étonnamment, il n'est pas positionné dans l'arsenal thérapeutique, alors que même s'il n'y a pas de recommandations fortes, il est largement utilisé dans les pays anglo-saxons.

J'en ai profité pour refaire un tour de la littérature quand j'ai écrit mon rapport. Les résultats définitifs de *recovery*, qui ne trouvaient pas initialement de bénéfices au remdevisir, ont été publiés. Dans les analyses intermédiaires, il n'y avait pas de bénéfices, mais dans l'état définitif et la méta-analyse, il y a potentiellement un bénéfice chez les formes sévères, chez les patients oxygène-dépendants non critiques, peut-être que cela appelle à rediscuter avec la patientèle dont on s'occupe actuellement dans les nouvelles études à propos du remdevisir.

Là, on s'adresse à la typologie des patients à fort risque de progression vers un Covid sévère, ayant un Covid léger à modéré dans les premiers jours des symptômes. Dans PINETREE, c'est dans les sept premiers jours des symptômes que l'intérêt a été analysé. Nous avons déjà eu cette discussion un certain nombre de fois avec les monoclonaux, avec le nirmatrelvir. Comme avec les monoclonaux et le nirmatrelvir, on a une étude qui montre un bénéfice dans une

population peu à risque d'évoluer vers une forme grave. L'illustration est qu'il n'y a aucun décès dans l'étude PINETREE. Ce n'est pas la patientèle qui nous intéresse, qui est une patientèle d'immunodéprimée principalement.

C'est à l'ère du D614G et du variant Alpha et pas à l'ère de l'Omicron, que l'étude PINETREE a été conduite. Même s'il y a une quantité d'effets relativement importante, cela ne permet pas de généraliser ces résultats au contexte actuel. Toutefois, on a des données virologiques in vitro, avec l'évolution des différents sous-variants qui ne montrent pas de différences du remdevisir comme pour le nirmatrelvir avec les différents sous-variants d'Omicron, actuellement, le Ba4-5. Vous savez que l'avenir à court terme est le Bq1 et le Bf7. On ne sait pas encore pour Bq1 et Bf7, s'il y a une modification, mais on n'en attend pas. Ce sont les sous-variants de Ba5. On verra sur les données. On va *a priori* garder une efficacité du remdevisir in vitro sur les sous-variants, comme pour le nirmatrelvir.

Étonnamment, il n'y a aucun bénéfice virologique sur l'indicateur des charges virales nasopharyngées, ce qui est très troublant pour un antiviral. Le nirmatrelvir, pour rappel, montrait une décroissance significativement plus importante de la charge virale nasopharyngée à J5 par rapport au placebo. Le remdevisir ne le montre pas. Je ne sais pas répondre à la question pourquoi. Un des points pourrait être de penser que la charge virale nasopharyngée n'est peut-être pas un marqueur aussi performant que ce que l'on voudrait. C'est peut-être la charge virale profonde au niveau pulmonaire qui nous intéresse.

Les données ne sont pas transposables au contexte actuel. Dans mon rapport, j'avais souligné des études rétrospectives très récentes chez les patients à haut risque de formes sévères, des patients immunodéprimés ou transplantés qui ont reçu du remdevisir dans cette indication avec cette posologie, 200 mg J1, 100 mg J2 et 100 mg J3 pour prévenir le risque de progression. Je citais au moins trois papiers publiés ces dernières semaines qui ont montré - en rétrospectif, ce ne sont pas des études contrôlées - une réduction de la fréquence des hospitalisations pour Covid chez des immunodéprimés traités par remdevisir dans l'indication discutée aujourd'hui à l'ère des Omicron. On a besoin d'autres données, mais ces données rétrospectives permettent de prendre en considération l'intérêt du remdevisir dans cette indication dans le contexte actuel.

La stratégie thérapeutique actuelle chez les patients à haut risque de progression, c'est l'utilisation d'un antiviral direct avec le nirmatrelvir/ritonavir que vous connaissez, avec des données de vie réelles qui confirment son intérêt à l'ère d'Omicron. La limite du nirmatrelvir, ce sont les contre-indications et les effets indésirables. Il me semble, dans mon expérience en pratique, que les patients ayant un fort risque de progression, notamment du fait de leur immunodépression, qui ne peuvent pas recevoir le nirmatrelvir, il est légitime, dans le contexte actuel, de leur proposer le remdevisir. Ce serait bien de pouvoir le faire dans le cadre de la cohorte COCOPREV-R qui est encore ouverte. On a une quinzaine de patients traités par remdevisir. L'évolution épidémique actuelle laisse penser qu'on aura, dans les deux prochains mois, des inclusions nouvelles. Ce serait bien de disposer d'études comparatives, ce qui n'est pas le cas de la cohorte COCOPREV. Il est vraisemblable qu'une étude soit prête ou pas très loin de débiter avec le remdevisir dans cette indication-là, dans la population d'intérêt.

En termes d'avantages :

- Une activité neutralisante préservée sur les variants d'intérêt et un moindre profil d'interaction médicamenteuse.

En inconvénients :

- L'administration par voie intraveineuse en hospitalisation, ce qui est un facteur limitant majeur parce que trois jours d'hospitalisation en conventionnelle ou trois jours hospitalisation de jour sont très difficilement organisables dans le contexte de tensions hospitalières actuelles.
- La limitation d'utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale avec un DFG < 30 ml/min.

J'ai noté, dans le dossier de la firme qu'il y a une étude en cours de phase III justement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. Ces données nous seraient très utiles. Il y a des données rétrospectives dans la littérature chez les patients traités par remdesivir, alors qu'ils avaient une insuffisance rénale, plutôt rassurantes en termes de tolérance. L'étude en cours nous apportera des informations importantes.

Dans la prise en charge globale de la maladie, aucune étude ne permet de confirmer l'intérêt dans le contexte actuel. On ne peut que le supputer une fois supplémentaire.

Est-ce que le médicament est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins ? Oui, si on limite le risque d'évoluer vers une forme sévère nécessitant une hospitalisation.

La population cible, c'est cette population à risque de formes sévères le plus tôt possible après l'apparition des symptômes en rapport avec une forme légère à modérée de Covid-19 lorsqu'il existe une contre-indication à l'utilisation du nirmatrelvir positionné en première intention actuellement.

En conclusion, disposer de ces traitements antiviraux curatifs des formes légères à modérées est un élément important dans la prise en charge du Covid visant à réduire la morbi-mortalité et l'impact sur le système de soins. À date, pas de preuve de l'impact sur la morbi-mortalité dans le contexte actuel, mais des données virologiques et cliniques qui laissent raisonnablement penser que le remdesivir pourrait être une alternative au nirmatrelvir en cas de contre-indication.

J'attire votre attention sur le fait que l'on travaille actuellement avec le stock État de remdesivir qui est prépositionné. Si jamais cette attitude devait être utilisée plus régulièrement, la question, ce sera la disponibilité du remdesivir quand on aura épuisé le stock État.

Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Guillaume. Je propose de passer la parole à Laurence Weiss pour l'ANRS-MIE.

M^{me} WEISS, pour l'ANRS-MIE.- Bonjour. Je n'ai pas grand-chose à rajouter puisque Guillaume a fait une revue exhaustive. Je vous rappelle que le groupe APTR de l'ANRS-MIE avait

positionné le remdesivir en second pour le traitement précoce de la Covid chez des patients à risque de formes sévères, après le nirmatrelvir en cas de contre-indication à ce dernier.

Guillaume l'a redit, la limitation, c'est qu'on a moins de données sur le remdesivir que sur le nirmatrelvir. Il y a PINETREE dont on a largement parlé, mais le problème, c'est que ce sont des non-vaccinés qui ont été inclus dans cet essai. Il y a eu pas mal d'études rétrospectives de vraie vie qui vont toutes dans le sens d'une amélioration clinique plus précoce chez les patients traités par remdesivir versus SOC. Je trouve que l'étude (inaudible 01'36'57) récemment – Guillaume y a fait allusion sans la citer – est intéressante parce que même si c'est rétrospectif, avec toutes les limites et un petit effectif, c'était la comparaison de remdesivir avec sotrovimab. C'était encore au moment du Ba1 et l'ère Omicron. Dans cette étude, il y avait 65 % d'immunodéprimés dans le groupe remdesivir et 25 % de patients avec des maladies rénales chroniques. Dans cette étude, on a retrouvé une diminution du risque d'hospitalisation avec un odd ratio à 0,41 et des intervalles de confiance un peu grande, entre 0,17 et 0,95. C'était du même ordre que le sotrovimab qui était alors sur un variant sensible au sotrovimab. Dans cette étude, les deux tiers des patients étaient vaccinés mais comme il y avait beaucoup d'immunodéprimés, des sujets n'avaient pas répondu à la vaccination.

Effectivement, dans l'arsenal thérapeutique actuel pour traiter les patients qui ont une infection au Sars-cov-2 à haut risque de forme sévère et pour lesquels tout de suite, encore plus quand on aura Bq1, on n'a pas d'anticorps monoclonal actif sur les variants circulants, le remdesivir constitue une alternative importante pour ces patients à haut risque de forme sévère pour lesquels le nirmatrelvir est contre-indiqué du fait des interactions.

Comme l'a dit Guillaume, on est un peu rassuré sur la tolérance, en particulier rénale. Maintenant, les néphrologues et les transplantateurs ont plus l'habitude de l'utiliser chez les patients. On l'avait positionné en second dans la panoplie des traitements, en particulier chez les immunodéprimés.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Monsieur Bleibtreu, merci de nous avoir rejoint. On avait malgré tout commencé sans vous, désolé de vous avoir sollicités relativement tardivement dans le process. Si vous avez quelques commentaires à nous faire, nous sommes preneurs.

M. BLEIBTREU. - Merci beaucoup. C'est moi qui suis désolé d'être arrivé en retard. Les présentations sont complètes. Je n'ai pas pu voir tout le début de la présentation de Guillaume Martin-Blandel. Le positionnement du remdesivir chez les patients à risque, en dehors d'études clairement faites, est encore sujet à question. Les données sont multiples. Il y a eu énormément d'essais avec un bénéfice évident qui est discutable. Effectivement, des réductions de durées de symptômes qui certes sont significatives, mais pas forcément pertinentes d'un point de vue clinique. Que ce soit proposé en alternative dans des situations où on n'a pas grand-chose, d'autant plus avec l'ensemble des anticorps monoclonaux qui chutent les uns après les autres, cela ne nous semble pas forcément délirant.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Je donne la parole à Séverine et Elisabeth. Je pense qu'elles ont fait un rapport commun. Je ne sais pas si vous voulez parler en même temps ou séparément, mais je vous donne la parole.

M^{me} ANSART.- Je vais essayer de ne pas être trop redondante par rapport à ce qui a été dit. C'est une étude randomisée de phase III double aveugle contre placebo qui a évalué le remdesivir trois jours en IV chez des patients ambulatoires versus placebo.

Les éléments qui nous semblaient importants à souligner :

- Sur le critère principal d'évaluation d'efficacité qui était l'hospitalisation en lien avec la Covid-19 ou la mortalité de toute cause à J28, il y a une réduction du risque de 87 % dans le groupe remdesivir versus le groupe placebo. Il faut cependant noter qu'il n'y a eu aucun décès dans chacun des groupes, ni dans le groupe remdesivir, ni dans le groupe placebo.
- L'absence de variation de la charge virale nasopharyngée à J7 entre les deux groupes, avec une absence d'efficacité virologique sur la charge nasopharyngée ce qui semblait surprenant pour un antiviral, alors que, in vitro, le remdesivir est efficace.
- Nous n'avons pas d'étude sur la sélection de la résistance. C'est une utilisation IV sur trois jours.
- Les limites statistiques, sous couvert de ce que dira Sylvie Chevreton. 562 patients ont été inclus dans l'étude sur les 1 264 initialement prévus, sans que l'on ait d'explication sur l'inclusion de la moitié du nombre de sujets nécessaires.
- La fragilité des résultats. Il y a un commentaire de l'article sur l'index de fragilité qui souligne que s'il y a quatre événements supplémentaires dans le bras expérimental, la différence entre les deux groupes n'aurait pas été significative.

Sur ces deux points, on a une interrogation sur les résultats. Elisabeth, est-ce que tu souhaites ajouter des choses ?

M^{me} le Pr ASLANGUL. Je voulais ajouter la façon dont les patients ont été inclus. C'est bien dans les sept premiers jours de la maladie, maximum au septième jour du début des symptômes. En revanche, le screening était fait quatre jours après le test PCR, ce qui signifie très probablement que ces patients ont été inclus tardivement dans la première phase de la maladie, dans la première semaine de la maladie, puisque quand on inclut le patient dans l'étude à J4 du test, cela veut dire qu'il est au moins à J5 ou J6 des symptômes, donc une inclusion tardive par rapport à la clinique. C'est peut-être pour cela qu'on a très peu d'événements en réalité, parce que quand on inclut à J7, on sait que c'est à J7-J8 que la bascule se fait vers l'aggravation ou non, on inclut possiblement que des patients qui feront une forme peu grave. Cela pourrait être une explication, mais on n'a pas cette valeur moyenne et les écarts par rapport au début des symptômes dans la population analysée. C'est peut-être l'explication.

C'est peut-être aussi l'explication qui fait qu'il n'y a pas d'effet antiviral sur la charge virale nasopharyngée parce qu'à ce moment-là, elle a déjà baissé ou elle va baisser moins vite. Cela pourrait être une piste d'explication. Néanmoins, on a été surpris par le fait que l'analyse se

porte sur à peu près la moitié des patients attendus. Encore une fois, on attend beaucoup de Sylvie Chevret, cela paraît complètement incroyable de fonder une décision sur une étude de cette qualité méthodologique. Franchement, je ne comprends pas.

On avait aussi une interrogation. On a bien compris que le remdevisir était positionné en deuxième position, derrière le PAXLOVID et avant les anticorps monoclonaux. Finalement, la question qu'on se posait, c'était : Est-ce qu'on n'aurait pas plus de réponses – même si elles ne sont pas d'une grande qualité – avec les études sur les monoclonaux dans l'indication patients non hospitalisés non oxygéo-requérants qu'avec le remdevisir ? Pourquoi maintenant le remdevisir en deuxième intention, alors que l'administration est beaucoup plus compliquée que les monoclonaux et que les preuves ne sont pas convaincantes à partir de ces études ? Dans l'indication dont nous parlons, nous ne parlons pas des nouvelles données des analyses terminales de l'étude *recovery*.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à toutes les deux. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Sur la diminution du nombre de sujets dans l'article du *New England*, ils le justifient par le fait que l'incidence des cas diminuait. En parallèle, ils avaient des préoccupations éthiques. Ils ont considéré que donner un placebo à des malades alors qu'il existait des traitements potentiellement efficaces comme les anticorps monoclonaux. Et la troisième chose, ils disent que le taux de vaccination avait augmenté aussi. Ils ont justifié l'arrêt de l'étude sur des raisons à la fois administratives et éthiques. Cela peut s'entendre. Je ne suis pas choquée par cette décision, même si cela a des répercussions. Quand on arrête une étude un peu trop tôt, généralement, on a un risque de surestimation de l'effet traitement. Les sujets sont plus contributifs sur le résultat, donc on est moins précis dans l'estimation de l'effet.

La deuxième chose, c'est l'index de fragilité, mesure utilisée dans les essais randomisés pour essayer de quantifier la robustesse des résultats. Ils n'en parlent pas. C'est une lettre, suite à la publication de l'article, de quelqu'un qui vient d'Henri Mondor, un Français.

M^{me} le Pr ASLANGUI.- C'est un cardiologue thérapeute, Pierre Vladimir Ennezat. Jean-Christophe le connaît très probablement.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Il a écrit une lettre pour dire qu'il a calculé l'index de fragilité. C'est assez simple, j'ai reproduit ce qu'il a fait. Dans un tableau à quatre cases avec le nombre d'événements dans chaque bras, on voit combien il aurait fallu ajouter d'événements dans le bras expérimental en le pénalisant pour voir combien il en faut en plus pour qu'on devienne non-significatif. C'est assez simple à comprendre.

Les auteurs ont répondu, ils n'ont pas tort non plus. C'est le fait que le critère de jugement n'était pas analysé comme un pourcentage, mais comme un délai d'événement, comme une proportion estimée par la méthode de Kaplan-Meier. Il y a des méthodes pour calculer un index de fragilité quand les données sont censurées.

Cela m'a amené à deux commentaires :

- Il a dit qu'il fallait quatre sujets pour changer la conclusion, même si ce n'est pas tout à fait vrai, parce qu'il y a des censures, cela ne va pas non plus complètement changer le résultat de la robustesse, le sentiment de résultat robuste à la lecture de ces résultats.
- J'ai été surprise qu'il y ait des censures. Tout le monde n'a pas obtenu un suivi à 28 jours, même si l'on ne voit pas la disparition des sujets sur les courbes. Je trouve que c'est aussi un indicateur de la qualité du suivi.

Le critère de jugement principal était un critère composite. Il n'y a eu aucun décès définitif, ce que nous sommes en train de mesurer, c'est l'effet sur le risque d'hospitalisation dans les 28 jours. Si l'index de fragilité est faible, c'est parce qu'on n'a que deux hospitalisations d'un côté et 15 de l'autre, sur des effectifs qui ne sont pas si faibles, mais pas très grands non plus. En bref, dans le bras contrôle, seuls 5 % des individus ont été hospitalisés.

On n'a pas d'indication, cela rejoint ce que disent les critères de l'OMS que vous nous avez montrés. Je persiste à penser que la décision d'hospitalisation n'indique pas tellement l'état de sévérité du patient. Je trouve que c'est très dépendant. On en parle tous les jours de la charge en soins, de la disponibilité de lits, etc. Nous n'avons pas de marqueur vrai de la morbidité. L'hospitalisation est un critère très indirect.

Dans les critères secondaires, le critère, c'est un délai de disparition des symptômes. Il me semble que je ne l'ai pas entendu. Cela a été mesuré uniquement chez 126 sujets à l'inclusion. Quand on regarde les 126 sujets à l'inclusion qui ont eu cette mesure, il y a une différence significative. Cela laisse supposer que les groupes n'étaient pas comparables. L'évaluation du critère secondaire, après, c'est pareil, c'est sur un sous-groupe.

Globalement, je ne suis pas convaincue par le fait que ce traitement ait une efficacité majeure, surtout sur des sujets très à risque d'hospitalisation. La population des sujets incluse ne me semble pas spécifiquement très à risque.

Je voulais poser une question aux experts. En quoi le fait d'être vacciné, si l'on fait un Covid, pourrait modifier l'efficacité du remède ?

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Est-ce que l'un de vous veut répondre à cette question de Sylvie ?

M^{me} WEISS, pour l'ANRS-MIE. - Je veux bien essayer de répondre. La vaccination d'une part et la modification des variants avec l'arrivée d'Omicron ont un peu bousculé ce qu'on avait dans les premières études, des patients à l'ère du 114G ou les premiers variants de Sars-cov-2 avant l'ère Omicron.

Un, c'est sûr qu'on est obligé de sortir de la mortalité comme critère principal parce qu'on a très peu de mortalité. À ce moment-là, on verra très peu d'effets où il faudra énormément de patients avec des essais qui seront difficiles à faire. C'est bien quand ce sont à peu près les mêmes variants, mais quand cela change de l'un à l'autre, c'est un peu compliqué pour l'analyse.

Je suis d'accord avec Sylvie Chevret sur le problème de l'hospitalisation qui est très dépendante de la vision que l'on peut avoir du patient. C'est assez subjectif et cela dépend aussi de l'état du patient et de ses comorbidités. On aura tendance à hospitaliser un patient fragile transplanté qu'un patient qui n'a pas énormément de facteurs de risque.

Nous en avons discuté au sein de l'ANRS-MIE. C'était de savoir s'il fallait maintenant réévaluer la définition du haut risque à l'ère d'Omicron. Je pense qu'il va falloir le faire parce que ce n'est pas la même chose.

Cela n'a rien à voir, j'ai été étonnée qu'ils ne donnent pas la durée médiane des symptômes au moment de l'inclusion. C'est cinq jours.

M. MARTIN-BLONDEL.- C'est cinq jours.

M^{me} WEISS, pour l'ANRS-MIE.- Oui, c'est cinq jours. C'est une donnée très importante. Ils ne pouvaient pas ne pas l'avoir mise. Je ne sais pas si j'ai répondu à la question.

Pour ce qui est du vaccin, quand on regarde les données en vie réelle en Israël sur le PAXLOVID, il y a un effet majeur du vaccin avec un hazard ratio de 0,2 pour le vaccin seul. Rien que le vaccin fait 80 % de réduction du risque de formes sévères. Dans cette étude en vie réelle, ils avaient montré un effet du nirmatrelvir qui s'ajoutait au bénéfice de la vaccination.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour la durée médiane des symptômes, oui, cinq jours, mais avec des extrêmes qui vont de 0 à 18. Cela fait beaucoup, 18. On se demande avec quelle efficacité. Il y a peu de patients avec une telle longueur, je suis d'accord, mais cela interroge.

Il y a beaucoup de questions. Albert Trinh-Duc.

M. le D^r TRINH-DUC.- J'essaie de voir le positionnement de ce médicament par rapport à son comparateur direct dont on a parlé. Quand on regarde les résultats, j'ai compris que si vous l'aviez positionné en deuxième intention par rapport au PAXLOVID, c'était par rapport à la taille de l'effet.

Je parle sous le contrôle de Sylvie, si on a des patients moins graves et qu'on arrive à montrer une efficacité, normalement, c'est plus compliqué de montrer une différence entre deux produits quand les patients sont peu graves, puisqu'il y a moins d'événements et d'hospitalisations. Pour moi, au contraire, moins ils sont graves, si on n'a rien à montrer une différence *a priori*, on peut estimer que le médicament est efficace.

Ensuite, vous dites que l'hospitalisation est parfois subjective et très variable en fonction du praticien qui va évaluer le patient. Je suis tout à fait d'accord. Seulement, à partir du moment où on est en double aveugle, on doit retrouver l'effet des deux côtés.

L'autre remarque qui me vient à l'esprit, c'est que vous mettez en avant la fonction rénale, mais pour le PAXLOVID, si je me rappelle bien, le PAXLOVID chez les patients inférieurs à 30, on ne peut toujours pas leur donner aujourd'hui. Globalement, il n'y a pas de différence entre les deux molécules sur les patients insuffisants rénaux sévères.

Par rapport à la charge virale, certes, on s'accorde pour dire que ce n'est que de l'exploratoire puisque cela n'avait pas été hiérarchisé. Quand on reprend le document de la HAS pour le document PAXLOVID, on a fait le choix de le montrer à J5, mais si vous regardez la différence de la charge virale à J3 ou à J8, la différence entre les deux n'est pas aussi évidente. Dire que, oui, il y a une différence avec le PAXLOVID qu'on ne retrouve pas avec le remdevisir, tout dépend où on positionne le curseur. Comme on est sur une analyse post-hoc, forcément, le laboratoire va le montrer à l'endroit où cela l'avantage.

Je fais toutes ces remarques parce qu'il va falloir qu'on se positionne par rapport à l'autre, puisqu'on a donné un positionnement de SMR important et une ASMR III pour le PAXLOVID. Le laboratoire revendique la même chose pour le remdevisir. On a l'impression que les experts ont tendance à dire « bof », notamment Elisabeth, « le remdevisir, je ne suis pas convaincue ». J'ai du mal à être convaincu de vos arguments sur la véritable différence entre ces deux produits. Certes, il y a la fonctionnalité. Il faut les hospitaliser ou pas, parce que cela peut se faire en hospitalisation à domicile. Par ailleurs, Guillaume l'a dit, la gestion des interactions médicamenteuses avec le PAXLOVID, il y en a beaucoup, mais c'est facilement gérable.

Il y a du pour et du contre. Je ne vois pas la différence notable que vous voulez faire apparaître entre les deux produits. Merci beaucoup.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'un expert veut rebondir ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- En ce qui me concerne, je n'étais pas en train de les comparer. J'avais les mêmes remarques sur le PAXLOVID.

M. le P^r COCHAT, Président.- Alexandre

M. BLEIBTREU.- Je suis d'accord avec Madame Chevret. Il y a un peu la même chose pour le PAXLOVID. J'entends la notion d'effet sur des patients peu graves qui seraient peut-être plus difficiles à mettre. Quand on prend tout cela, les données ne sont pas majeures.

L'autre chose, il y avait la question de l'impact du vaccin sur l'efficacité du remdevisir. Cela ne modifie pas l'efficacité du remdevisir. Les patients vaccinés ont beaucoup moins de risques d'évoluer vers des formes moyennement symptomatiques ou graves qui nécessiteraient une hospitalisation. Comme le critère de jugement, c'était l'hospitalisation, cela modifie l'évolution de la maladie.

Un dernier point avait été soulevé : Pourquoi mettre le remdevisir plutôt que les anticorps monoclonaux ? À ma connaissance – si je me trompe, je souhaite être corrigé – vu les derniers variants, en particulier, le BQ1.1 qui représente maintenant 25 à 30 % en France dans les derniers screenings, on sait que ces variants sont résistants à quasiment tout, voire tous les anticorps monoclonaux, y compris le bezlotoxumab qui n'a pas encore eu le temps d'arriver en France, bien qu'il ait été souhaité à grands cris. L'évolution de l'épidémie nous montre que les stratégies d'anticorps monoclonaux sont très rapidement dépassées.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup pour ce commentaire. Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Merci beaucoup à tous. J'ai compris que l'effet était une possible réduction du risque d'hospitalisation, dont la subjectivité a été notée. J'avais une

question sur la pertinence clinique de ces hospitalisations. Est-ce qu'on a un peu de données sur ces hospitalisations : est-ce que les patients reçoivent de l'oxygène, dans quelles structures ils sont, est-ce qu'ils sont en réanimation et surtout quelle est la durée des hospitalisations. Si j'ai bien compris, il faut une hospitalisation de deux, trois jours pour recevoir le traitement. Si ce sont des hospitalisations de 48 heures, je ne vois pas trop le bénéfice d'hospitaliser les gens pour recevoir le traitement et éviter quelques événements d'hospitalisation courte. Est-ce que vous avez des données sur les hospitalisations qui ont été observées, notamment les critères que je viens d'évoquer ? Merci beaucoup.

M. MARTIN-BLONDEL.- Si je peux me permettre de répondre. Non, il n'y a aucune donnée sur les conséquences de ces hospitalisations. Ce sont des hospitalisations en lien avec le Covid, mais il n'y a pas de précision sur la typologie des patients. On sait qu'il n'y a pas de décès.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Il n'y a pas de critères d'hospitalisation ?

M. MARTIN-BLONDEL.- Ce n'est pas précisé. J'entends, mais pour rebondir sur ce qui a été dit, on s'adresse à une patientèle actuelle immunodéprimée non répondeuse à la vaccination. Quand on hospitalise un patient immunodéprimé pour un Covid qui a besoin d'oxygène, ce n'est pas 48 heures d'hospitalisation. De l'expérience que j'ai pu en avoir sur les vagues Omicron, Alexandre pourra renchérir là-dessus, ce sont des hospitalisations pour ces patients immunodéprimés qui sont la patientèle unique que l'on rencontre actuellement, ce ne sera pas 48, 72 heures d'hospitalisation. Ce sera plus long. C'est l'OHD et le plasma de convalescent. C'est une typologie de patient qui n'est pas celle de l'étude PINETREE. On n'a plus des obèses américains. On est en train de parler de nos hémopathes de 70 ans à très haut risque, même avec de l'Omicron atténué.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Pour répondre à ce que dit Étienne, on ne sait pas du tout pourquoi on les a hospitalisés et ce qu'ils sont devenus. C'est ce que je disais tout à l'heure, on n'a pas du tout de données de morbidité. On n'a rien, sauf la disparition des symptômes sur un tout petit sous-groupe sans qu'il soit décrit. On ne sait pas combien sont ventilés, combien vont en réanimation. On ne sait rien de tout cela.

M. MARTIN-BLONDEL.- On ne le savait pas pour le nirmatrelvir non plus.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je n'ai pas dit que j'étais contente des autres essais non plus.

M^{me} WEISS, pour l'ANRS-MIE.- Je peux rebondir sur ce qu'a dit Guillaume. La population qui nous intéresse, pour un produit qui va être administré par voie IV trois jours de suite, soit en hôpital de jour, soit en HAD si c'est faisable, c'est une population de patients très à risque, en d'autres termes des patients immunodéprimés, hémopathes, transplantés. Ce ne sera pas le patient obèse de 40 ans ou hypertendu de 60 ans. Si on a une vraie contre-indication pour ce type de patients, cela peut arriver avec le PAXLOVID, c'est très important qu'on ait un traitement deuxième attention au moment où, comme on l'a souligné, avec l'arrivée de BQ.1.1, même s'il est monté moins vite que prévu, il est quand même bien là, en particulier en Île-de-France, on a une alternative pour un traitement des patients extrêmement sévères.

M. MARTIN-BLONDEL.- Pour rebondir par rapport à la requalification des patients à très haut risque de forme sévère, c'est urgent, je pense, parce que c'est le flou artistique. Autant on peut discuter chez les plus de 65 ans à haut risque de forme sévère, le PAXLOVID, autant s'il n'est pas immunodéprimé et qu'il ne peut pas avoir le PAXLOVID, je ne le prendrai pas pour faire du remdevisir, sauf s'il est immunodéprimé de haut niveau. C'est déjà une grosse marge d'interprétation quand on parle d'immunodépression. Je crois qu'il est urgent que cette typologie à risque de formes sévères soit revue parce qu'on ne pourra pas le faire pour le remdevisir. On ne le fera pas, sauf immunodépression.

M. BLEIBTREU.- Je suis tout à fait d'accord avec Guillaume sur la classification. Ce qui m'embête sur l'idée de se donner la possibilité de faire du remdevisir en seconde ligne, c'est qu'il n'y a pas de données sur cette population.

M^{me} WEISS, pour l'ANRS-MIE.- Il y a un peu de données de vraie vie des Canadiens.

M. BLEIBTREU.- Oui, mais les données de vraie vie, on ne peut pas se baser dessus. Les rares patients immunodéprimés qui ont pu avoir le remdevisir, il n'y a pas eu de changement de trajectoire. Ce sont aussi des données de vraie vie, mais c'est sur un petit centre avec peu de patients, donc cela n'a pas de grande valeur pour une décision.

M. MARTIN-BLONDEL.- Complètement d'accord, Alexandre. C'est l'histoire depuis deux ans. On travaille au moment où on les utilise sans les données. Je suis complètement d'accord qu'on n'a pas les données et qu'il faut des études. OPTICOV, qui est en train de changer design, va essayer d'y répondre. Complètement d'accord, on n'a pas les données, on ne peut que supputer un éventuel effet. Il y a eu 1 200 prescriptions de cilgavimab/tixagévimab en curatif précoce ces dernières semaines avec du PAX.

M. BLEIBTREU.- Je sais bien. Le problème depuis le début, c'est qu'on valide des choses qui ne reposent pas toutes sur des données solides. Les monoclonaux à forte dose faits en thérapeutique, c'est parce que c'est ce qui était dans les dernières recommandations. L'épidémiologie ayant changé assez rapidement, cela n'a plus de sens. Le temps de diffuser les recommandations d'avant, cela met du temps.

M^{me} WEISS, pour l'ANRS-MIE.- On est toujours en retard.

M. BLEIBTREU.- Quand on veut être en avance, cela repose sur pas grand-chose.

M. MARTIN-BLONDEL.- Je suis d'accord.

M. le Dr COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN.- J'avais trois petites questions. La première : Est-ce que dans l'essai remdevisir, on a des données d'efficacité en fonction du délai de la prescription par rapport au début des symptômes ?

La deuxième question : Qu'est-ce qu'il y a actuellement en termes d'évaluation par essai ou pas du remdevisir dans les populations à risque qu'on cible ?

Ma troisième question, ce n'est pas la première fois qu'on entend dire qu'il n'y a pas d'effet sur la charge virale nasale. Personnellement, je me pose la question de la pertinence de la charge virale nasale sur la pathogénicité profonde. Ma question, c'est : Est-ce qu'il y a actuellement une réflexion ou des résultats sur des benchmarks alternatifs de l'effet antiviral chez les patients ?

M. MARTIN-BLONDEL.- Je peux essayer de répondre. Non, à l'inverse de TACKLE pour cilgavimab/tixagévimab, on n'a pas cette considération d'efficacité en fonction de l'ancienneté des symptômes. Oui, il y a une cohorte prospective en cours, COCOPREV, et un essai prospectif, OPTICOV, qui va débiter. Comme je le disais tout à l'heure, le design, qui incluait initialement un monoclone, est en train d'être revu et il est vraisemblable que le remède visé le remplace.

Trois, l'antigénémie Sars-cov-2 n'est pas en routine, mais a potentiellement un meilleur reflet de la charge virale que la PCR nasopharyngée, même si ce n'est pas implémenté dans les essais cliniques auxquels on a eu accès jusqu'à présent.

Je ne sais pas si Alexandre ou Laurence auraient des éléments à rajouter.

M. BLEIBTREU.- Il y a aussi le problème d'évaluer l'efficacité par rapport à la physiopathologie. On a l'impression, avec toutes ces données, que quand les patients s'aggravent, ce n'est pas un problème d'hyper prolifération virale, mais un problème de réponse de l'hôte. Pour évaluer l'efficacité des traitements, l'impact sur la charge virale peut être insuffisant.

M. MARTIN-BLONDEL.- C'est un proxy éventuel. Guillaume Lingas a montré, à l'ère D614G, que le niveau de la charge virale nasopharyngée à l'entrée du patient déterminait ou était un facteur indépendant prédictif de la mortalité. C'est compliqué.

M^{me} WEISS, pour l'ANRS-MIE.- Je pense que c'est compliqué. Le syndrome hyper inflammatoire s'est décalé. Cela permet d'évaluer des drogues immunomodulatrices données plus tardivement. Normalement, on voudrait avoir un marqueur virologique pour des molécules, des approches qui sont censées être strictement antivirales.

M. BLEIBTREU.- Je suis d'accord avec vous, mais sur Omicron, on a vu que les charges virales étaient plus élevées et on a eu beaucoup moins de mortalité que les premières vagues parce que les gens sont pré-exposés au virus et vaccinés. Cette corrélation se pose maintenant beaucoup plus, peut-être à l'exception des patients hautement immunodéprimés absolument non répondeurs qui n'ont jamais rencontré le virus.

M^{me} WEISS, pour l'ANRS-MIE.- Quand on screen des molécules antivirales dans un modèle préclinique, on va essayer de screener sur la capacité antivirale.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Au risque d'être un peu provocant, cette étude montre qu'on diminue les hospitalisations chez 5 % des patients au prix d'une exposition à l'hospitalisation de jour pendant trois jours de 100 % des patients. Qu'est-ce que vous pensez de cette interprétation ?

M. MARTIN-BLONDEL.- Qu'elle est juste, mais qu'on a changé de siècle. Oui, je ne sais pas répondre à quelle sera la quantité d'effets, s'il y en a un, du remdevisir chez la patientèle immunodéprimée. Je ne sais pas.

M. BLEIBTREU.- C'est la limite de l'étude sur la typologie d'hospitalisation. Être hospitalisé trois jours pour du préemptif ou très précoce et attendre une hospitalisation avec oxygénothérapie chez ces malades, certes, en nombre de jours d'hospitalisation, cela peut être proche, mais ce n'est pas tout à fait la même chose, être hospitalisé en urgence parce qu'on a besoin d'oxygène par rapport à être hospitalisé trois jours en HDJ.

M^{me} WEISS, pour l'ANRS-MIE.- Encore une fois, ce n'est pas la même population qu'on va traiter. On ne va pas traiter la population de PINETREE.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Vous estimez à combien le nombre de patients qui pourraient justifier d'avoir éventuellement ce traitement s'il était pris ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas de réponse précise côté SEM.

Merci beaucoup à nos experts. C'était très complet et très intéressant. Merci de votre aide. Bonne fin de journée.

Est-ce que vous avez des commentaires résiduels avant qu'on vote ? Dans le contexte, sauf si vous n'êtes pas d'accord, je pense qu'il faut quand même qu'on vote SMR suffisant/insuffisant.

Jean-Christophe.

M. le P^r LEGA.- Je voulais revenir sur le critère d'hospitalisation. Ce n'est pas tant sur le débat entre les deux bras qui est la question, c'est de savoir si c'est un élément pertinent. En tant que clinicien, quand vous avez plein de places, vous prenez un certain nombre de patients parce que vous ne voulez prendre aucun risque. Quand vous avez zéro place comme avant la première vague, on ne prenait personne.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sauf quand il y a besoin d'oxygène.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Ce n'était pas le cas.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'était le sens de ma question, ce qui est fait au cours de ces hospitalisations, combien elles durent de temps, s'ils sont sous oxygène.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- On n'a pas l'information. En plus, ce n'est pas hospitalisation toutes causes, c'est hospitalisation en lien avec le Covid. C'était pareil pour PAXLOVID. Ce n'est pas hospitalisation toutes causes non plus. C'est un peu faiblard, la démonstration. Je suis assez dubitative sur l'intérêt de ce médicament qui certes, est bien toléré. Effectivement, on ne fait pas prendre de risques aux patients, c'est déjà cela. Est-ce qu'on lui rend vraiment service ? Le prix à payer, c'est trois jours d'hospitalisation ou trois jours consécutifs d'hôpital de jour.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Je voulais revenir sur l'esprit du vote avant de voter. Si c'était un médicament anti-infectieux standard, je voterais SMR insuffisant eu égard à la population cible. Mais si on est dans la logique « il faut l'avoir dans l'arsenal au cas où », je me pose la question de cette optique pour le vote. Je voudrais savoir ce que vous en pensez.

M. le P^r COCHAT, Président.- Par rapport à l'avoir dans l'arsenal au cas où, ce n'est pas tout à fait le même raisonnement que pour les anticorps, parce que pour les anticorps, on avait une efficacité démontrée sur une souche précise. Ici, on a une démonstration d'efficacité très discutable. C'est un petit peu différent. Je suis sensible au fait de le garder dans l'arsenal thérapeutique, comme l'ont dit plusieurs des experts, avec une robustesse de démonstration très insuffisante.

M. le D^r KOUZAN.- Elle est nulle.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce que je veux dire par là, pour te répondre, George, dans mon idée, ce n'est pas tout à fait le même raisonnement que pour les monosyllabes.

Jean-Pierre.

M. le P^r THIERRY.- J'ai un élément d'interrogation depuis un moment. Si vous prenez le nombre de patients hospitalisés en France en 2022, sauf dans les pics, il était à peu près deux fois le nombre moyen d'hospitalisations à pays comparables. On n'hospitalise pas du tout de la même façon apparemment en France que dans d'autres pays.

M. le P^r COCHAT, Président.- Et même sûrement entre les centres français. Ce que disait Jean-Christophe était tout à fait juste. On a de la place, on prend, on n'a pas de place, on ne prend pas. Cela a été très souvent dans beaucoup de centres hospitaliers.

M. le P^r THIERRY.- C'est surtout que le nombre de patients hospitalisés est le double aujourd'hui de ce que l'on trouve ailleurs. C'est au minimum le double, et je n'ai pas d'explication. Je ne sais pas si vous en avez.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je n'en ai pas.

M. le D^r LENGLOU pour la HAS.- Cela peut dépendre des stratégies de dépistage parce qu'il y a quand même pas mal de Covid incident, de Covid qu'on trouve chez ses patients hospitalisés pour autre chose. Je ne sais pas si tous les pays testent tout le monde.

M. le P^r THIERRY.- Cela a été noté, c'est la moitié. C'est monté jusqu'à la moitié. C'est assez étonnant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Cela m'ennuierait que le vote soit négatif. Quand on compare par rapport au PAXLOVID, on a donné un SMR important et une ASMR III. Comme le disait Sylvie, je partage complètement, les patients étaient à peu près les mêmes, la taille de l'effet est à peu près la même. Certes, il y avait peut-être un peu plus de morts dans le groupe PAXLOVID, mais 87 % de différences d'hospitalisation et le critère de jugement était le même.

Dire tout d'un coup non à celui-là, que son positionnement et son ASMR sont insuffisants, on enverra un signal que beaucoup ne comprendraient pas. Je parle par rapport au PAXLOVID. Je le positionne par rapport à un médicament qui est le comparateur, dans la même indication avec le même design d'étude, la même taille d'effet et à qui on a donné une belle note.

Un intervenant.- Ce n'est pas le même mode d'administration.

M. le D^r TRINH-DUC.- Ce n'est pas cela qui va le rendre insuffisant.

M^{me} le P^r ASLANGUL.- Pierre, quand tu dis que l'on ne peut pas adopter la même analyse pour les monoclonaux et un antiviral, c'est vrai. Autant ce médicament m'inspire peu, autant ne pas pouvoir disposer des anticorps en cas de besoin me paraît excessif.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai dit que le raisonnement n'était pas le même. Dans la stratégie, je suis tout à fait d'accord.

Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais corriger ce que j'ai entendu sur le critère de jugement principal. Ce n'est pas toutes hospitalisations quel que soit le motif. Ils ont changé le critère de jugement en cours d'étude apparemment à la demande la FDA. Ils ont dit que c'étaient les hospitalisations liées au Covid d'au moins 34 heures. C'est tout ce que l'on sait sur les hospitalisations, mais elles sont dites liées au Covid. Je voulais corriger.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu as raison. Je propose qu'on vote. Compte tenu de la discussion, je suis obligé de passer par suffisant ou insuffisant, puis on verra.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO.- 20 votants, 9 voix pour suffisants, 9 voix pour insuffisants et 2 abstentions.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est la voix du président qui était suffisant.

M. le P^r MERCIER.- C'était vraiment juste suffisant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord, en plus avec deux abstentions. Cela montre bien à quel point chaque vote est important.

Il faut que l'on vote l'ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 19 votants :

- ISP : 7 voix contre, 1 voix pour et deux abstentions.
- SMR : 13 voix pour un SMR faible, 3 voix pour un SMR modéré, 1 voix pour un SMR important et 2 abstentions.
- ASMR : 16 voix pour une ASMR V, 1 voix pour une ASMR IV et 2 abstentions.