

Avis du groupe AvATher du 16 Janvier 2023

Réponse à la demande d'avis complémentaire de la DGS du 6 décembre 2022 concernant la population cible de Paxlovid® et l'utilisation d'Evusheld® en prophylaxie pré-exposition

RAPPEL - Circulation des variants classés en France (SPF)¹

- En semaine 52, 2022, le ralentissement de la circulation du SARS-CoV-2 s'est accentué sur le territoire national. Le taux d'incidence a fortement diminué dans toutes les classes d'âge dans un contexte de baisse importante du taux de dépistage, en particulier chez les moins de 60 ans.
- Les données de séquençage confirment la circulation exclusive du variant préoccupant (ou VOC) Omicron dans toutes les régions de France métropolitaine et en Outre-mer. En France métropolitaine, il représentait 100% des séquences interprétables de l'enquête Flash S50 du publiée le 05 janvier 2023.
- Au sein du variant Omicron, le sous-lignage BA.5 est majoritaire : il représentait (tous sous-lignages inclus) 93% des séquences interprétables de l'enquête Flash S50-2022 publiée le 05 janvier 2023.
- L'augmentation de BQ.1.1* se poursuit à un rythme constant avec 48%, 53%, 60%, 62%, 67% et 70% des séquences interprétables des enquêtes Flash S45, S46, S47, S48, S49 et S50 2022 respectivement. Cette augmentation de la détection de BQ.1.1* est observée dans toutes les régions de France métropolitaine et dans d'autres pays d'Europe mais à un rythme plus lent que ce qui a pu être observé pour d'autres sous-lignages d'Omicron. Les variants BF.7, BQ.1 et BA.5.2 sont identifiées dans le 2%, 6%, 5% respectivement des séquençages
- Le sous-lignage d'Omicron BA.4 (tous ses sous-lignages inclus) est aujourd'hui détecté à des niveaux faibles, avec 1% des séquences interprétables de l'enquête Flash S48-2022. Le recombinant XBB*, qui circule largement en Asie, est détecté à bas bruit en France métropolitaine. La majorité des séquences XBB* correspondent à son sous-lignage XBB.1, initialement détecté au cours de Flash S41 et qui s'est stabilisé à des niveaux faibles au cours des dernières enquêtes Flash (2% pour Flash S48).
- Le sous-lignage d'Omicron BA.2.75 continue de circuler en France (9% des séquences des séquences déposées sur la base de données GISAID entre le 13/11 et le 12/12/2022). Ce sous-lignage BA.2.75.2 fait l'objet d'un suivi renforcé justifié par son profil de mutation.

¹ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-5-janvier-2023>

Avis concernant la population cible de Paxlovid®

Depuis début 2020, plusieurs vagues épidémiques impliquant des variants différents se sont donc succédées dans le monde et particulièrement en France. Or la définition des groupes particulièrement à risque d'évolution défavorable a été établie sur les bases des premières études, lors de la première vague notamment. Depuis l'automne 2021, le variant Omicron est donc devenu très largement majoritaire, avec des sous-variants qui se sont succédés depuis lors pouvant présenter une pathogénicité et une sensibilité aux différents antiviraux qui a pu évoluer au fil du temps. Des données cliniques ont été récemment publiées, venant s'ajouter aux données antérieures ayant servi à établir la place du Paxlovid® dans l'arsenal thérapeutique. Ceci justifie une réactualisation des recommandations sur l'utilisation du Paxlovid® en période Omicron, tenant compte de l'évolution de la gravité de la COVID-19, ainsi que l'efficacité clinique du Paxlovid® dans des populations les plus à risque d'évolution défavorable. On notera toutefois que les données concernant les sous-variants les plus récents (BA.5, BQ1.1 ou XBB.1.5) sont pour l'instant rares ou inexistantes.

a) **La sévérité de la COVID-19 a-t-elle diminuée entre les vagues alpha à delta et la vague omicron ?**

La comparaison directe de la gravité de la COVID-19 est rendue difficile par l'évolution du statut immunitaire (notamment post vaccinal) des populations aux différentes périodes de l'épidémie. Parmi les études publiées, trois (une canadienne – Ulloa AC et al. -, une américaine – Strasser Z et al. - et une mexicaine - Ascencio-Montiel IJ et al.) ont directement comparé dans une même population les taux d'hospitalisation lors des vagues delta et omicron (BA.1 et BA.2). Elles ont observé un taux d'hospitalisation passant respectivement de 2,8 à 0,3%, de 5,9 à 3,3%, et de 9,9 à 1,9%, et un taux de mortalité qui est passé de 0,5 à 0,03%, de 0,7 à 0,4%, et de 4,3 à 0,32%. Une grande étude Anglaise (Agrawal U et al.) a observé des taux de formes graves (hospitalisation, décès) proches de l'étude canadienne (0,3%). Une étude danoise (Hansen CH et al.) a rapporté un taux d'hospitalisation en période BA.5 de 1,9%, un peu plus élevé qu'en période BA.2 (1,4%). Au total, selon les lieux, les taux de couverture vaccinale, les moyens de santé et les critères retenus, la gravité « brute » observée à l'ère Omicron est donc globalement 2 à 10 fois moindre que ce qui était observé à l'ère delta (sans ajustement sur le degré de protection de la population qui a augmenté au cours du temps). Cette diminution de la gravité a été observée aussi en France (Bouzid D et al.), mais n'empêche pas une mortalité qui, quoiqu'en diminution, n'en reste pas moins conséquente (une centaine de décès hospitaliers pour COVID-19 par jour en France fin décembre 2022). La population la plus exposée aux formes graves reste celle des immunodéprimés. Dans une étude multicentrique française analysant le profil des patients hospitalisés en soins intensifs pour une infection par un variant Omicron, 43,2% étaient immunodéprimés et le taux de mortalité chez ces patients immunodéprimés en soins intensifs était de 46,9% vs 26,2% chez les immunocompétents (De Prost N et al.).

b) **Les populations à risque sont-elles les mêmes à l'ère Omicron que lors des premières vagues ?**

Certaines études ont analysé les facteurs de risque associés à la gravité de la COVID-19 à l'ère Omicron en population générale (Agrawal U et al.) ou en partant des patients hospitalisés (O'Leary AL et al., Stepanova M et al., Colnago M et al.). Toutes retrouvent comme facteur de risque l'âge (avec un seuil de 60 ou 65 ans selon les études) et un statut vaccinal incomplet. Dans la plus

importante portant sur plus de 29 millions de britanniques (Agrawal U et al.), en plus de l'âge et du statut vaccinal, tous les facteurs de risque identifiés durant la première vague restent associés à un sur-risque de forme sévère, notamment l'obésité, les insuffisances rénale, cardiaque, hépatique, le diabète, la cancer et l'immunodépression.

Au final, il persiste un sur-risque de forme sévère chez les personnes présentant les comorbidités listées dans les recommandations antérieures, même si la diminution de la gravité globale conduit probablement à traiter plus de personnes pour éviter une hospitalisation ou un décès.

c) Quelles sont les données d'efficacité clinique du Paxlovid® à l'ère Omicron ?

Plusieurs études israéliennes (Arbel R et al., Najjar-Debbiny et al.), canadienne (Schwartz KL et al.), étatsunienne (Dryden-Peterson S et al., Bajema KL et al., Dryden-Peterson S et al.) et Hongkongaise (Wong CKH et al.) ont évalué l'efficacité du Paxlovid® en période Omicron. Les études de Najjar-Debbiny R et al., Schwartz KL et al., et Shah MM et al. portent sur plus d'une centaine de milliers de personnes (traitées par Paxlovid® vs non traitées, 4737 vs 175 614, 8876 vs 168 669, 198 927 vs 500 921, respectivement). Toutes confirment le bénéfice clinique à l'ère Omicron d'une administration de ce traitement dans les 5 premiers jours après le début des symptômes, avec un risque relatif d'hospitalisation et/ou de décès réduit (de 0,21 à 0,56), dans une population majoritairement vaccinée. Les taux observés d'hospitalisation ou de décès observés vont de 0,56 à 2,7% sous Paxlovid® contre 0,96 à 4,1% sans traitement (ou 0,015-0,016 contre 0,029-0,059 /100 personnes-jours). Le bénéfice est également observé en cas de comorbidités, avec dans le détail un diabète, une atteinte neurologique, une insuffisance cardiaque /rénale, un cancer ou une immunodépression notamment (évalués indépendamment uniquement dans les études israéliennes). Toutes les études confirment le rôle protecteur d'une immunité (post-infectieuse et/ou d'un statut vaccinal à jour).

En ce qui concerne l'âge, toutes sauf une (Dryden-Peterson S et al.) rapportent un bénéfice objectif chez les personnes de 65 ans et plus, qu'ils soient vaccinés ou non (sauf dans l'étude Hongkongaise - Wong CKH et al.- où le bénéfice n'est plus statistiquement significatif chez les personnes complètement vaccinées, et dans l'étude américaine de Shah où il n'y a pas de bénéfice chez les personnes de 65 ans et plus sans comorbidité).

Trois études pointent un bénéfice significatif chez les personnes plus jeunes : l'étude canadienne (chez les moins de 70 ans, taux d'hospitalisation ou de décès de 0,3% avec Paxlovid® vs 0,8% chez les témoins, OR = 0,34 [0,15-0,79]) (Schwartz KL et al), l'étude de Dryden (moins de 65 ans, RR = 0.33 [0.15 to 0.74], mais sans ajustement sur les autres facteurs de risque) (Dryden-Peterson S et al.), et l'étude comportant le plus grand nombre de patients (50-64 ans HR hospitalisation = 0,40 [0,34–0,48], et 18-49 ans, HR hospitalisation = 0,59 [0,48–0,71]) (Shah MM et al.). Cependant, dans cette dernière étude, ce bénéfice n'était plus observé lorsqu'il n'y avait pas au moins 2 comorbidités (tranche 18-49 ans) ou au moins une (tranche 50-64 ans). Par ailleurs, le bénéfice était significatif chez les patients non vaccinés comme chez ceux vaccinés avec 2 doses (voire ≥ 3 doses pour la tranche 50-64 ans), mais sans détail sur la séquence et le délai post vaccination, et avec un taux d'évènement relativement faible.

Au final, dans la tranche d'âge des moins de 65 ans, les données divergent selon les études. Le « poids » des comorbidités dans le risque d'évolution vers une forme grave est important dans la

principale étude. Le nombre de personnes à traiter pour éviter un évènement est potentiellement élevé, alors même que l'on manque encore de recul sur les effets indésirables. Ceci conduit à recommander une administration aux personnes de moins de 65 ans dans le cas où elles présentent au moins une comorbidité à risque de forme grave, indépendamment du statut vaccinal.

En conclusion, et au vu de l'analyse des dernières données disponibles en période Omicron ;

- 1) Le Paxlovid® reste le traitement curatif de première intention chez les personnes atteintes de COVID-19 léger à modéré, quel que soit le variant ou sous-variant de SARS-CoV-2.**
- 2) Le traitement par Paxlovid® est particulièrement indiqué quel que soit le statut vaccinal chez les patients :**
 - **âgés de 65 ans et plus,**
ou
 - **porteurs d'une immunodépression, quel que soit leur âge,**
ou
 - **présentant une autre comorbidité à haut risque de forme grave, quel que soit leur âge.**

Le Paxlovid® doit être administré précocement après le diagnostic de COVID-19, idéalement dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et pendant 5 jours

Avis concernant l'utilisation d'Evusheld® en prophylaxie pré-exposition

L'essai de phase 3 TACKLE (Montgomery H et al.) a été réalisé dans un ère « pré-Omicron » chez des patients non vaccinés. Il montrait une réduction de 50,5% (14,6-71,3) du risque de COVID-19 sévère ou de décès. Pour rappel, plusieurs études (Bruehl T et al., Planchais C et al.) avaient montré une faible activité neutralisante d'Evusheld® sur BA.1 et une meilleure activité de l'Evusheld® sur BA.2 par rapport à BA.1. Puis, différentes études (Tuekprakhon A et al. Gruell H et al.) ont mis en évidence une activité de l'Evusheld® supérieure sur BA.4/BA.5 comparée à celle observée sur BA.1, mais inférieure à celle observée sur BA.2. D'une manière générale, l'activité de l'Evusheld® sur les sous-variants d'Omicron repose principalement sur le Cilgavimab, le Tixagevimab ayant quasi-totalement perdu son activité et l'effet synergique de la combinaison restant modeste.

Les premiers résultats de l'étude Française PRECOVIM (cohorte ANRS166s PRECOVIM ; de Lamballerie X et al.), portant l'activité neutralisante du sérum de patients immunodéprimés 1 mois après l'administration prophylactique d'Evusheld® 300mg (150 + 150 mg), vont dans le même sens que les données *in vitro* disponibles et indiquent une très faible activité contre BA.1, partiellement récupérée contre BA.2, mais qui retombe à des niveaux proches de BA.1 pour le variant BA.5, et une absence complète de neutralisation sur BQ.1.1 après administration d'Evusheld® 600mg (300 + 300 mg). D'autres études récentes ont confirmé la perte totale de l'activité neutralisante du Cilgavimab sur le variant BQ.1.1 (Cao Y et al., Wang Q et al., Imai M et al., Touret F et al.)

Enfin, les données de suivi des cas d'effets indésirables des médicaments utilisés dans la prise en charge du Covid-19 (ANSM 8 décembre 2022)² recensent 121 effets indésirables sous Evusheld® (dont 52% graves et 5% de décès). Parmi eux, 32 effets indésirables cardiovasculaires et/ou thromboemboliques ont été rapportés dont 5 thromboses veineuses profondes (TVP), 5 embolies pulmonaires dont 2 dans un contexte de TVP et 4 infarctus du myocarde/syndrome coronarien, conduisant toujours à recommander de soigneusement évaluer les bénéfices et les risques avant d'initier EVUSHELD® chez les personnes à haut risque d'évènements cardiovasculaires ou thromboemboliques.

En conclusion :

- La persistance de la circulation concomitante de BA.5 à un niveau notable en même temps que l'émergence de BQ1.1 avait justifié la recommandation de poursuivre la prophylaxie par Evusheld® chez les patients les plus fragiles (saisine DGS au groupe mAbTher du 23/10/22).

Considérant :

- l'augmentation notable de la proportion de BQ1.1, représentant près de 70% des variants circulants,
- la résistance de BQ.1.1 à la neutralisation par le Tixagevimab et le Cilgavimab,
- la diminution de l'incidence de l'infection SARS-CoV-2 au niveau national,
- et la persistance d'un signal de pharmacovigilance relatif aux évènements indésirables cardiovasculaires chez les patients ayant reçus Evusheld® (même si peu fréquents)

Le groupe AvATher ne recommande pas la poursuite de la prophylaxie pré-exposition par EVUSHELD chez les personnes jusqu'ici éligibles du fait d'une balance bénéfique/risque qui n'est probablement plus favorable.

² <https://ansm.sante.fr/actualites/suivi-des-effets-indesirables-des-medicaments-utilises-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19-en-date-du-8-12-2022>

BIBLIOGRAPHIE

1. AGRAWAL, U et al. "Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales" *Lancet* .2022 Oct 15;400(10360):1305-1320. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01656-7.
2. ARBEL, R et al. "Nirmatrelvir Use during the Omicron Surge. Reply". *N Engl J Med*. 2022 Dec 29;387(26):2480-2481. doi: 10.1056/NEJMc2213868.
3. ASCENCIO-MONTIEL IJ, et al. "Comparative epidemiology of five waves of COVID-19 in Mexico, March 2020-August 2022" *BMC Infect Dis*. 2022 Oct 31;22(1):813. doi: 10.1186/s12879-022-07800-w.
4. BAJEMA, KL et al. "Effectiveness of COVID-19 treatment with nirmatrelvir-ritonavir or molnupiravir among U.S. Veterans: target trial emulation studies with one-month and six-month outcomes" *medRxiv* 2022.12.05.22283134; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.05.22283134>
5. Bouzid D, Visseaux B, Kassasseya C, Daoud A, Fémy F, Hermand C, Truchot J, Beaune S, Javaud N, Peyrony O, Chauvin A, Vaittinada Ayar P, Bourg A, Riou B, Marot S, Bloom B, Cachanado M, Simon T, Freund Y; IMProving Emergency Care (IMPEC) FHU Collaborators Group. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments : A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2022 Jun;175(6):831-837.
6. BRUEL T, et al "Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies". *Nat Med* 28, 1297–1302 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01792-5>
7. CAO Y, et al. « BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection". *Nature* 2022 Aug;608(7923):593-602. doi: 10.1038/s41586-022-04980-y.
8. COLNAGO, M et al. "Risk Factors Associated with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 during the Omicron Wave in Brazil". *Bioengineering (Basel)*. 2022 Oct 20;9(10):584. doi: 10.3390/bioengineering9100584.
9. DRYDEN-PETERSON, S et al. "Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study" *Ann Intern Med*. 2022 Dec 13;M22-2141. doi: 10.7326/M22-2141.
10. GRUELL H, et al. "SARS-CoV-2 Omicron sublineages exhibit distinct antibody escape patterns". *Cell Host and Microbe*. Volume 30, ISSUE 9, P1231-1241.e6, September 14, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.07.002>
11. HANSEN, CH et al. "Risk of reinfection, vaccine protection, and severity of infection with the BA.5 omicron subvariant: a nation-wide population-based study in Denmark" *Lancet Infect Dis*. 2022 Oct 18;S1473-3099(22)00595-3. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00595-3. Online ahead of print.
12. IMAI M, et al. "Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB" *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):89-91. doi: 10.1056/NEJMc2214302. Epub 2022 Dec 7.
13. de LAMBALLERIE X, et al. "Low serum neutralization of Omicron variants a month after AZD7442 prophylaxis initiation". *J Infect*. 2022 Oct 7:S0163-4453(22)00565-5. doi: 10.1016/j.jinf.2022.10.006
14. MONTGOMERY H, et al. "Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebocontrolled

trial". The Lancet Resp Med. June 07, 2022
DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1)

15. NAJJAR-DEBBINY, R et al. « Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients” Clin Infect Dis .2022 Jun 2; ciac443. doi: 10.1093/cid/ciac443.
16. O'LEARY, AL et al. “Risk factors associated with mortality in hospitalized patients with laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection during the period of omicron (B.1.1.529) variant predominance” Am J Infect Control. 2022 Sep 6; S0196-6553(22)00664-2. doi: 10.1016/j.ajic.2022.08.033.
17. PLANCHAIS C et al. “Potent human broadly SARS-CoV-2-neutralizing IgA and IgG antibodies effective against Omicron BA.1 and BA.2” J Exp Med. 2022 Jul 4;219(7): e20220638. doi: 10.1084/jem.20220638.
18. de PROST, N et al. « Clinical phenotypes and outcomes associated with SARS-CoV-2 variant Omicron in critically ill French patients with COVID-19”. Nat Commun. 2022 Dec 7;13(1):7547. doi: 10.1038/s41467-022-34575-0.
19. SCHWARTZ, KL et al. “Real-world effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir use for COVID-19: A population-based cohort study in Ontario, Canada” medRxiv 2022.11.03.22281881; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.03.22281881>
20. SHAH MM, et al. “Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 — United States, April–September 2022”. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:1531–1537. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7148e2>.
21. STEPANOVA, M et al. “The impact of variants and vaccination on the mortality and resource utilization of hospitalized patients with COVID-19” BMC Infect Dis. 2022 Aug 22;22(1):702. doi: 10.1186/s12879-022-07657-z.
22. STRASSER ZH, et al. “Estimates of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 Subvariant Severity in New England JAMA Netw Open 2022 Oct 3;5(10):e2238354”. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38354.
23. TOURET, F et al. “Enhanced neutralization escape to therapeutic monoclonal antibodies by SARS-CoV-2 Omicron sub-lineages” bioRxiv 2022.12.22.521201; doi: 10.1101/2022.12.22.521201
24. TUEKPRAKHON A, et al. “Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum”. Cell .2022 Jul 7;185(14):2422-2433.e13. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.005.
25. ULLOA, AC et al. “SARS-CoV-2 Omicron Variant Severity in Ontario, Canada-Reply” JAMA. 2022 Jul 26;328(4):395-396. doi: 10.1001/jama.2022.9262.
26. WANG Q, et al. “Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants” Cell. 2022 Dec 14;S0092-8674(22)01531-8. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.018.
27. WONG CKH, et al. "Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study”. Lancet Infect Dis. 2022 Dec;22(12):1681-1693. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00507-2. Epub 2022 Aug 24.