

Direction Médicale Médicaments 1 (DMM1)
Pôle greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma,
radio-pharmaceutiques, produits de contraste.
Personnes en charge : Isabelle Sainte-Marie - Muriel Fromage

CSP PSL-DS Séance du 21 mars 2022 10H - 11H30

Evaluation du plasma de convalescents dans le traitement de la COVID-19
Séance n°2 : Actualisation du PUT

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Approbation du compte-rendu de la séance du 22 février 2022	Discussion
2.	Révision du PUT	Discussion

Participants

L'ensemble des participants se sont connectés par visioconférence.

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
Philippe CABRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Monique CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norbert FERRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gilles FOLLEA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stefano FONTANA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michelle GUIBERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle HERVE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Olivier JAVAUDIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christophe MARTINAUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Paul-Michel MERTES	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thomas POUGET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie SOMME	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Richard TRAINEAU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Experts externes			
Jean Daniel LELIEVRE	Immunologie Clinique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphane MAROT	Virologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruno POZZETTO	Virologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire ROUZAUD	Maladies Infectieuses	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
Karim BOUDJEDIR	Évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine DROUGARD	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel FROMAGE	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline MATKO	Chef d'équipe pôle 3 DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE	Directrice-adjointe DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Imad SANDID	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane VIGNOT	Conseiller médical DEI	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alban DHANANI	Directeur-adjoint DMM2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

1. Validation du CR de la séance du 22 février 2022

L'objet de la réunion est de rappeler les conclusions de la réunion précédente et de travailler sur la version modifiée du PUT en conséquence.

Réunion du 22/02 et approbation du CR.

Le CR de la réunion est approuvé à une modification près : en ce qui concerne l'audition de l'EFS au sujet des résultats de l'essai CORIPLASM, il devra être indiqué dans le CR, que la différence n'est pas statistiquement significative entre les deux bras en faveur du PCC pour ce qui concerne la mortalité à J28 dans le sous-groupe des patients présentant un déficit immunitaire.

Quelques éléments de la première réunion sont rappelés, notamment :

- La place du PCC par rapport aux anticorps monoclonaux (ACm) pour les patients immunosupprimés hospitalisés.

L'absence de données comparatives et prospectives pour le PCC à ce stade fait que le niveau de preuve de son efficacité n'est pas clairement établi. Le PCC peut être utilisé en cas de non disponibilité ou d'échec d'un ACm.

De plus, il est à nouveau souligné que la place du PCC en cas d'émergence d'un nouveau variant qui échapperait aux ACm disponibles est intéressante.

- Le profil de sécurité du PCC : a priori, pas différent de celui du plasma thérapeutique dans ses indications habituelles.

A noter que les effets indésirables receveurs déclarés sur la base nationale d'hémovigilance e-FIT sont ceux observés au cours de la transfusion ou dans un délai maximum de 24h post transfusion. L'aggravation respiratoire transitoire dans les 4 jours suivant la transfusion de PCC observée dans Coriplasm, liée aux anticorps présents dans le plasma (ADE ?) ou à l'aggravation de la pathologie du patient n'est pas un EI connu de la transfusion et n'a pas été rapporté dans la littérature.

- La sélection des donneurs : vaccinés et infectés.

L'ANSM précise qu'il s'agit d'un schéma vaccinal complet. Cette recommandation est peut-être à adapter en fonction des donneurs disponibles avec ce profil (possibilité en 2^{ème} intention de sélectionner des donneurs avec un schéma vaccinal incomplet, i.e sans rappel/boost). Toutefois, seul le rappel permet d'obtenir des taux d'AC neutralisants très élevés susceptibles d'être efficaces sur Omicron.

L'ANSM rappelle que l'EFS s'est engagé à vérifier l'efficacité des plasmas collectés sur le variant à traiter.

2. Révision du PUT

Suite à la réunion du 22 février, l'ANSM a rédigé un projet de PUT actualisé qui a été adressé aux membres du CSP et aux experts ponctuels le 16/03/2022. L'ensemble des points du projet de PUT est revu en séance.

➤ Le paragraphe 1 « Introduction » comporte des généralités sur le plasma thérapeutique et par conséquent ne nécessite pas de modification.

Qualification du PCC

En ce qui concerne la partie « qualification du PCC » qui n'existe pas dans le PUT actuel, il est proposé d'ajouter les éléments suivants :

➤ « *Le titre des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 dans les plasmas de convalescents sélectionnés doit être élevé vis-à-vis du variant à l'origine de l'infection du patient à traiter ou, si l'information n'est pas disponible, du variant prédominant.* ».

Le seuil minimum actuellement fixé à 1/80 vis-à-vis d'omicron, est à adapter à la souche circulante.

➤ « *Le PCC utilisé doit préférentiellement provenir de donneurs ayant été infectés par le variant prédominant.*

La capacité neutralisante peut être estimée indirectement par un dépistage utilisant des méthodes immuno-enzymatiques, de préférence quantitatives (taux d'anticorps anti-SARS-coV-2 exprimés en BAU/mL). »

Il paraît nécessaire de préciser qu'une corrélation doit être établie entre le taux d'anticorps neutralisants et la BAU et que cette corrélation doit tenir compte du variant à l'origine de l'infection des donneurs chez qui les PCC ont été collectés.

Sélection des donneurs

En ce qui concerne la partie « sélection des donneurs », il est proposé d'ajouter « sujets vaccinés (schéma complet) », en plus du critère initial présent dans le PUT actuel « sujets guéris de la COVID-19 depuis au moins 14 jours ». Préciser qu'un schéma vaccinal complet comprend la dose de rappel (boost).

Paragraphe « données disponibles pour l'utilisation du PCC dans la COVID-19 »

Ce paragraphe est un rappel, à destination des prescripteurs, des données qui permettent de soutenir l'intérêt du PCC dans la prise en charge de la Covid-19.

La conclusion est la suivante : « *Vu les conséquences de la maladie COVID-19 chez les patients immunosupprimés (hospitalisation et mortalité élevée) et compte-tenu d'une part de la tendance à l'efficacité du PCC constatée chez ces patients au travers de nombreuses publications mais non prouvée par des EC contrôlés randomisés et d'autre part de l'absence de sur-risque de la transfusion de PCC comparativement à la transfusion habituelle de plasma thérapeutique, le PCC peut être considéré comme utile chez cette population de patients* »

Absence de remarque des experts à l'exception d'un membre qui indique qu'une correction est à faire lorsqu'il est fait référence à l'EC CORIPLASM : sur la mortalité dans le sous-groupe « déficit immunitaire », tendance à un effet favorable du PCC mais différence non significative.

Population cible

Concernant le paragraphe « critères d'éligibilité des patients au traitement par le PCC », le critère 1 (diagnostic d'une infection par le SARS-CoV-2 confirmé en laboratoire) et le critère 2 (patient hospitalisé) sont conservés.

Le critère 3 (population cible) proposé est le suivant : « *présentant un déficit profond de l'immunité humorale : immunosuppression du fait de leur maladie, en particulier les hémopathies lymphoïdes B (lymphomes, LLC, ...) et/ou due à un traitement immunosuppresseur, en particulier un traitement antérieur par anticorps monoclonaux anti-CD20* ».

Le critère 4 (positionnement) proposé est le suivant : « *chez ces patients, le PCC sera utilisé si tout autre traitement autorisé dans cette indication s'est avéré inefficace ou est contre-indiqué ou indisponible* ».

Il n'apparaît pas nécessaire d'indiquer un délai maximal entre le début de la maladie et le traitement, ni de stade de gravité dans l'indication (hormis l'hospitalisation).

Il sera ajouté au niveau du critère 4 qu'il s'agit d'un traitement de « 2ème ligne » car c'est le terme qui a été le plus souvent utilisé dans les discussions.

Dans ce paragraphe, il est indiqué que les patients ayant des antécédents de réactions allergiques graves (grade 3) à la transfusion plasmatique ne sont pas éligibles au traitement par le PCC.

Au vu de l'indication proposée, il n'est pas nécessaire d'ajouter que les patients immunocompétents ne sont pas éligibles.

Il est nécessaire d'attirer l'attention sur la possibilité d'une aggravation transitoire de l'état respiratoire du patient dans les 4 premiers jours post transfusion, soit dans ce paragraphe, soit dans le paragraphe « informations sur les risques », voire dans les deux.

Dans les indications des ACm, il est précisé que les patients doivent avoir une sérologie SARS-CoV-2 négative. En miroir, il est proposé d'ajouter au critère 1 « indépendamment du résultat de la sérologie Sars-CoV-2 du patient »

La question de l'éligibilité des enfants au PCC est abordée sachant que quelques enfants ont été traités par PCC dans le cadre du PUT.

Pour les enfants, on ne dispose pas de données complémentaires dans la littérature. Il est donc difficile de se prononcer sur le B/R dans cette population et sur un âge seuil.

Il est nécessaire de contacter l'EFS afin d'obtenir les données concernant les enfants traités dans le cadre du PUT. Ces éléments devront figurer dans le paragraphe « données disponibles ».

Suivi des patients

➤ En termes de suivi du patient, pour ce qui concerne les données à renseigner à l'initiation du traitement, quelques items ont été ajoutés : RT PCR naso-pharyngée, RT PCR sang, variant à l'origine de l'infection si information disponible, statut vaccinal (non vacciné, schéma vaccinal incomplet, schéma vaccinal complet), sérologie anti SARS-CoV-2, CRP et D-dimères.
Il est proposé de préciser anti-S pour la sérologie.

➤ Pour ce qui concerne les données à recueillir à chaque cycle transfusionnel, les différents items listés dans le PUT actuel ont été conservés.

➤ Le rythme proposé pour le recueil des données est le suivant : 24h après le cycle transfusionnel puis chaque semaine pendant quatre semaines.

Les membres du CSP et experts sont en faveur d'un resserrement du suivi sur les 96 premières heures (H24, H48, H72, H96) afin de prendre en compte l'aggravation respiratoire transitoire observée à J4 dans CORIPLASM.

Ce timing s'appliquerait à partir du jour de la transfusion de la première unité de PCC.

Les données recueillies sont : stade de sévérité (échelle OMS), thérapie administrée en parallèle, CRP et D-dimères

Information post réunion : dans CORIPLASM, le critère de jugement principal est « stade OMS \geq 6 à J4 post randomisation », sachant que la première transfusion a lieu dans la majorité des cas le jour de la randomisation et dans 20% des cas à J+1.

Ensuite, le suivi se poursuit de façon hebdomadaire à S1, S2, S3, S4 tant que le patient est hospitalisé. Les données recueillies sont les mêmes que celles fixées pour les 4 premiers jours auxquelles sont ajoutées les PCR NP et PCR sang jusqu'à négativation et tant que le patient est hospitalisé (pas de PCR hors hôpital en LBM de ville)

Critères d'évaluation des patients traités par le PCC

➤ (le critère 1 correspond au 2^{ème} critère principal d'évaluation de CORIPLASM (% patients ayant besoin d'un ventilateur (VNI, HFO, VM) ou décédé à J14) tandis que le critère 2 correspond plus au PUT qui est une observation de l'évolution des stades de sévérité de la maladie entre la transfusion et J7, J14, J21 et J28.

Les membres du CSP et experts sont d'accord pour conserver le critère 1.

Un point en post transfusion entre 24 et 96h sera ajouté dans le critère 2.

Pour le critère 3 correspondant à l'évaluation des paramètres biologiques (CRP, D-dimères, RT PCR), la question de son intérêt pour l'évaluation de l'efficacité du PCC est posée, sachant que les critères fixés dans ce paragraphe doivent permettre de suivre l'intérêt du PCC au fil du PUT et qu'ils serviront de base au rapport semestriel que doit faire l'EFS.

A noter que la PCR peut être intéressante pour suivre la réponse virologique du patient.

Par ailleurs, on ajoute dans ce paragraphe un point qui n'existe pas dans le PUT actuel sur l'obligation de transmission d'un rapport de synthèse semestriel de l'EFS à l'ANSM.

Enfin, il est peut être pertinent de remonter ce paragraphe après le paragraphe concernant les données de suivi.

Posologie du PCC

➤ Aucune actualisation n'est nécessaire concernant ce paragraphe. Quelques précisions sur le débit de la 1^{ère} transfusion et la possibilité d'espacer l'administration sur plus de 2 jours ont été ajoutées.

Il est proposé de faire un rappel pour le personnel de santé d'effectuer tous les contrôles réglementaires comme pour tout PSL, selon l'instruction de novembre 2021, en particulier le contrôle pré-transfusionnel. L'instruction est citée dans le paragraphe sur la traçabilité mais elle a aussi sa place dans ce paragraphe.

➤ En ce qui concerne le paragraphe « informations sur les risques », ajouter à ce niveau le risque d'aggravation respiratoire transitoire dans les 4 premiers jours.

➤ Enfin, l'échelle OMS en annexe doit être modifiée. En effet, l'EFS a toujours utilisé l'échelle de scores de 0 à 8 car c'est cette échelle qui a été choisie pour l'évaluation des patients lors de l'utilisation compassionnelle du PCC dans tous les pays d'Europe.

En conclusion,

Les éléments discutés en séance seront intégrés dans le PUT révisé conformément aux discussions de la première réunion du CSP. Ce PUT actualisé fera l'objet d'une demande d'avis de l'EFS et du CTSA avant publication de la décision de la DG de l'ANSM à laquelle il sera annexé.