

Accompagner la recherche et l'innovation contre le Covid-19

Pour soigner les malades du Covid-19 ou prévenir l'infection chez les personnes les plus vulnérables qui ne répondent pas ou de manière insuffisante à la vaccination, disposer de médicaments est essentiel. C'est dans ce contexte d'urgence sanitaire que la recherche de traitements est restée active pour la prise en charge des patients infectés à différents stades de la maladie.

Les anticorps monoclonaux, disponibles uniquement par voie injectable, ont été les premiers médicaments à visée antivirale à être utilisés d'abord en traitement curatif puis en prophylaxie. Ces premiers médicaments ont ouvert la voie à d'autres molécules antivirales, ayant un mécanisme d'action différent et pouvant être administrées par voie orale.

Des médicaments ont également été testés dans la phase inflammatoire de la maladie pour lutter contre "l'orage cytokinique" et sont venus compléter l'arsenal thérapeutique.

La stratégie européenne en matière de lutte contre le Covid-19 consiste notamment à adapter le cadre réglementaire à l'urgence de santé publique et à mettre à profit une souplesse réglementaire pour accélérer la mise au point, l'autorisation et la disponibilité des vaccins et des traitements dans le respect des normes de qualité, d'efficacité et de sécurité. Les traitements contre le Covid-19 ont ainsi bénéficié de procédures accélérées permettant une mise à disposition précoce dans les pays européens, avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

En 2021, la France a activé son système des autorisations temporaires d'utilisation (ATU), devenu depuis le 1^{er} juillet celui des autorisations d'accès précoce/compassionne⁽⁸⁷⁾, pour mettre à disposition très rapidement des patients ces premiers traitements par anticorps monoclonaux, puis en faire bénéficier de plus en plus de Français.

Autoriser l'accès précoce aux traitements (hors essais cliniques)

L'évaluation des données préliminaires issues des études cliniques réalisées chez des patients infectés par le Sars-CoV-2 et traités par anticorps monoclonaux a permis la mise en œuvre à partir de mars 2021 de deux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des combinaisons d'anticorps monoclonaux en traitement curatif à un stade précoce de l'infection :

- l'association casirivimab et imdevimab (Ronapreve) du laboratoire Roche,
- l'association bamlanivimab et etesevimab du laboratoire Lilly France.

Ces anticorps monoclonaux ont été conçus pour cibler spécifiquement la protéine Spike située à la surface du Sars-CoV-2, afin d'empêcher le virus de se fixer et de pénétrer dans les cellules humaines. Ces anticorps de synthèse neutralisent le virus avant qu'il n'infecte les cellules et s'y multiplie. L'intérêt de ces anticorps monoclonaux est d'agir rapidement en début d'infection, sur la charge virale lorsque celle-ci est importante, afin d'éviter de développer une forme grave de la maladie.

Ces médicaments sont administrés à l'hôpital par voie intraveineuse (Ronapreve, association bamlanivimab/etesevimab) ou sous-cutanée (Ronapreve) sous surveillance médicale.

Au début de la mise à disposition de ces deux premiers traitements, trois catégories de patients étaient éligibles : les personnes immunodéprimées, les patients à risque de complications liées à des comorbidités, et enfin, les patients âgés de 80 ans et plus, avec ou sans comorbidité, car ce sont particulièrement ces personnes, en cas d'infection par le Sars-CoV-2, qui sont à haut risque de développer une forme grave de la maladie. La population éligible à ces traitements a progressivement évolué pour inclure d'autres catégories de patients.

L'utilisation du Ronapreve a été élargie en août 2021 à la prophylaxie chez les patients immunodéprimés qui ne sont pas protégés malgré la vaccination, faisant de la France l'un des premiers pays au monde à mettre à disposition des anticorps monoclonaux dans cette indication. À partir de septembre, compte tenu du besoin médical identifié pour

(87) Lire aussi "Entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires", page 106.

la prise en charge des patients à un stade avancé de la maladie Covid-19, l'utilisation de la bithérapie Ronapreve à une posologie élevée a été autorisée chez les patients hospitalisés, nécessitant une oxygénothérapie non invasive et qui n'ont pas développé naturellement leurs propres anticorps (patients séronégatifs).

DÉCEMBRE 2021 : L'ARRIVÉE DE NOUVEAUX TRAITEMENTS

L'Évusheld, une nouvelle combinaison d'anticorps monoclonaux du laboratoire AstraZeneca, a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce en prophylaxie en décembre. Ce nouveau médicament, injecté par voie intramusculaire, peut être administré en ambulatoire sous surveillance médicale. Il est composé de deux anticorps monoclonaux, le tixagévimab et le cilgavimab qui présentent la particularité d'avoir une longue durée d'action permettant une

protection plus longue que celle des anticorps déjà disponibles.

Pour mettre à disposition ces nouveaux traitements, l'ANSM a activé le processus d'ATU/accès précoce qui permet à certains malades en impasse thérapeutique, d'avoir accès, à titre exceptionnel et temporaire, à des traitements, dans un cadre réglementaire et sécurisé, pour lesquels il n'y a pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ainsi, l'ATU du cocktail d'anticorps monoclonaux Ronapreve, accordée par l'ANSM en mars 2021, soit 8 mois avant la délivrance de l'autorisation de l'AMM européenne, montre l'intérêt de ce dispositif tel qu'il est prévu en France pour un accès rapide à des traitements innovants^[88].

En 2021, **plus de 18 000 autorisations d'accès précoce** à des anticorps monoclonaux en traitement curatif ou préventif de la maladie Covid-19 ont été validées.

Surveiller les essais cliniques

Après leur avoir délivré une autorisation, l'ANSM a continué à surveiller le déroulement des essais cliniques afin de veiller à leur sécurité, leur qualité et leur efficacité et a transmis des consignes aux promoteurs et investigateurs d'essais cliniques. Elle a veillé à ce que la prise en charge des patients atteints de Covid-19 dans les essais cliniques soit conforme aux recommandations nationales.

À l'échelle nationale, l'ANSM a exercé, en lien avec les promoteurs des essais cliniques, une surveillance de toutes les déclarations d'effets indésirables graves survenus lors d'essais menés sur des volontaires sains ou malades, c'est-à-dire sans facteurs de risque connus, susceptibles de remettre en cause la poursuite de l'essai clinique ou exigeant la mise en place de précautions supplémentaires. L'Agence a pris des mesures quand la sécurité des participants était menacée, a réévalué le rapport bénéfice-risque attendu pour les participants, voire a suspendu des essais cliniques.

À l'échelle européenne, l'ANSM s'est mobilisée pour surveiller les signaux pouvant survenir dans d'autres pays où sont évalués les traitements du Covid-19. À partir de cette observation, l'ANSM pouvait prendre des mesures, en concertation avec ses homologues européens. Par exemple, suite à un signal sur des effets neuropsychiatriques remonté par les autorités espagnoles pour l'hydroxychloroquine, un courrier aux promoteurs des essais

cliniques en cours avec ce produit a été envoyé par l'ANSM afin de leur demander de porter une attention particulière à ces troubles potentiellement graves.

L'ANSM a reçu 686 déclarations initiales d'effets indésirables graves inattendus au cours des essais cliniques (SUSAR), cas volontaires sains et suivis, dont 300 cas survenus en France. Les autres déclarations concernaient des effets survenus hors territoire national mais concernant un produit expérimental étudié dans un essai clinique en France. Les déclarations ont été évaluées en continu et les cas marquants issus de la vigilance des essais cliniques ont été présentés au comité de suivi ANSM/CRPV des traitements Covid-19 qui s'est réuni au cours de l'année 2021. Ces évaluations ont conduit à demander des compléments d'information aux promoteurs, à mettre en place des mesures de réduction des risques et à suivre les signaux potentiels. Pour exemple, suite à des SUSAR dont des décès avec un produit développé dans le traitement du Covid-19, l'ANSM a pris des mesures de surveillance renforcée dans l'essai clinique, après demande d'informations complémentaires au promoteur et échanges avec les homologues européens.

[88] Lire aussi "Entrée en vigueur de la réforme des accès dérogatoires", page 106.

Autoriser la mise sur le marché des vaccins et des traitements contre le Covid-19

METTRE À DISPOSITION DES VACCINS CONTRE LE COVID-19

En 2021, la mise à disposition des vaccins contre le Covid-19 a été un tournant dans la lutte contre la pandémie. En effet, même si l'apparition de nouveaux variants, du fait de leur grande infectiosité, a montré la difficulté de contrôler l'infection par SARS-CoV-2 au sein de la population, les vaccins ont permis de réduire considérablement le risque de maladie Covid-19 sévère et le risque de décès dans la population générale. Néanmoins, pour les personnes immunodéprimées et/ou avec des facteurs de comorbidité, la mise à disposition des traitements préventifs et curatifs par anticorps monoclonaux et des antiviraux a permis de compléter le dispositif thérapeutique pour les sujets faiblement ou non répondeurs aux vaccins.

Grâce au dispositif européen mis en place par l'EMA d'évaluation dite "en continu" (rolling review), il a été possible de mettre à disposition les vaccins dans le cadre d'autorisations de mise sur le marché conditionnelles (AMMc), dans des délais très courts et ce dans le respect des exigences de qualité, d'efficacité, d'immunogénicité et de sécurité. Puis, ces vaccins ont pu être mis à disposition pour vacciner la population générale grâce au mécanisme des commandes d'Etat et à un dispositif opérationnel et logistique inédit au niveau national.

Tout au long de l'année 2021, grâce à une coordination au niveau européen, l'ANSM a évalué les différentes données sur le plan de la qualité pharmaceutique, non clinique et clinique et a contribué au contrôle et à la libération des lots de vaccins⁽⁸⁹⁾.

L'ensemble de ces travaux a permis :

- d'élargir les indications de ces vaccins aux adolescents puis aux populations pédiatriques,
- de contribuer à l'évolution des recommandations au niveau national au fur et à mesure de la disponibilité des données non cliniques et cliniques pour de nouvelles classes d'âge. Ces recommandations ont été le fruit d'une collaboration étroite avec la Haute autorité de santé (en particulier la commission technique des vaccinations), de Santé publique France, les différents comités scientifiques (en particulier le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, COSV) sous la coordination du ministère des Solidarités et de la Santé.

Les données scientifiques (en particulier immunologiques et virologiques), médicales (y compris les données de sécurité) et épidémiologiques (permettant d'évaluer l'efficacité lors des essais cliniques et en population) ont rapidement démontré la nécessité d'un rappel non seulement

pour les populations les plus vulnérables mais aussi en population générale. L'efficacité des vaccins à ARN messagers (ARNm) et des données de sécurité montrant un rapport bénéfice/risque très favorable expliquent que les vaccins avec vectorisation virale sont de moins en moins utilisés en France. Un premier vaccin à base de protéines recombinantes a obtenu une AMMc en décembre 2021, élargissant l'offre vaccinale en permettant l'accès à des vaccins utilisant d'autres technologies.

ACCOMPAGNER LES OPÉRATEURS ET S'ASSURER DE LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS PRODUITS

Dans le cadre de l'inspection des fabricants de vaccins, l'Agence s'est mobilisée pour accompagner les opérateurs qui ont contribué à la production des vaccins contre le Covid-19 et s'assurer de la qualité des médicaments produits, notamment pour les opérateurs qui n'avaient jusqu'alors jamais réalisé d'opération de fabrication sur des produits biologiques.

Ses équipes ont ainsi instruit et autorisé, dans des délais très courts (en moyenne 36 jours), les demandes de modification des autorisations d'ouverture des établissements qui souhaitaient étendre leur activité à la fabrication de vaccin (5 demandes).

Afin de vérifier les conditions de mise en œuvre de ces productions et de permettre aux établissements de disposer des certificats de bonnes pratiques de fabrication nécessaires à leurs dossiers d'enregistrement, des inspections ont également été menées (sur site ou dans le cadre d'évaluations documentaires compte tenu des restrictions de voyage liées à la pandémie) :

- pour le vaccin de Moderna, un site de remplissage et un site de contrôle qualité localisés en France ainsi qu'un site exploitant,
- pour le vaccin de Pfizer/BioNTech, un site de production localisé en France,
- pour le vaccin de CureVac, trois sites de production et un site de contrôle qualité localisés en France,
- pour le vaccin de Janssen / Johnson & Johnson, un site de production localisé en Afrique du Sud,
- pour le vaccin d'Oxford / AstraZeneca, un site de production localisé aux Etats-Unis.

Ces inspections, qui ont complété celles déjà réalisées sur d'autres sites ou réalisées par d'autres Etats membres de l'Union européenne ont permis de contribuer à s'assurer de la qualité et la sécurité des vaccins contre le Covid-19 mis sur le marché européen.

⁽⁸⁹⁾ En 2021, l'ANSM a libéré 106 lots de Vaxzevria et 43 lots de vaccin Covid Janssen.

AUTORISER LES PREMIERS TRAITEMENTS CONTRE LE COVID-19

Ronapreve (association de casirivimab et imdevimab) du laboratoire Roche et Regkirona (regdanvimab) du laboratoire Celltrion Healthcare ont été les premiers médicaments à base d'anticorps monoclonaux à recevoir une autorisation de mise sur le marché européenne en novembre 2021.

Ces deux médicaments sont indiqués dans le traitement de la maladie Covid-19 à un stade précoce chez les patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la maladie. Le médicament Ronapreve bénéficie d'une indication supplémentaire en prévention de la maladie Covid-19.

Avant l'obtention de son AMM, Ronapreve était déjà mis à disposition en France dans le cadre d'un accès précoce^[90]. Le médicament Regkirona n'était pas disponible en France.

En décembre, un nouveau médicament, le Xevudy du laboratoire GSK, contenant un anticorps monoclonal appelé sotrovimab, a également reçu une autorisation de mise sur le marché européenne pour la même indication en traitement curatif que Ronapreve et Regkirona. Le traitement a été mis à disposition en France en janvier 2022.

Cette première génération de molécules dirigées contre le Sars-CoV-2, du fait de son mécanisme d'action, est sensible aux mutations de la protéine Spike et présente une puissance antivirale différente sur les variants du Sars-CoV-2 selon le type d'anticorps. La nature des mutations et leur localisation sur la protéine Spike observées sur ces variants peuvent entraîner une perte d'efficacité partielle ou totale de certains anticorps. Il est donc important de compléter l'arsenal thérapeutique avec des molécules ayant un autre mode d'action. La recherche s'est mobilisée pour la mise au point de nouveaux antiviraux ciblant notamment les enzymes virales.

AUTRES FAITS MARQUANTS

• Libération de lots pour les vaccins Covid-19

- Mise en œuvre du transfert de méthode pour les vaccins à vecteur adénovirus Vaxzevria (AstraZeneca) et JCOvden (Janssen). Libération de 106 lots de Vaxzevria et de 43 lots de JCOvden.
- Mise en œuvre de transfert de méthode pour un vaccin à ARN messager (Spikevax, Moderna) pour libération à compter de la fin du premier trimestre 2022.
- Mise en œuvre du transfert de méthode pour permettre la libération du vaccin Vidprevtyn de Sanofi (protéine recombinante).

• Bithérapie Casirivimab et Imdevimab (Ronapreve) : risque d'erreur médicamenteuse et modification de la posologie

Suite au signalement de cas d'erreur de dose lors de l'administration de Ronapreve, liés à une confusion entre les volumes des contenants et des contenus des flacons, un courrier rappelant le volume du flacon en anticorps ainsi qu'une modification de la posologie a été envoyé aux professionnels de santé.



[90] Lire aussi "Autoriser l'accès précoce aux traitements (hors essais cliniques)", page 148.



PRINCIPALES ÉTAPES DE LA MISE À DISPOSITION DES ANTICORPS MONOCLONAUX AU COURS DE L'ANNÉE 2021

Anticorps monoclonaux maladie Covid-19	Indication	Laboratoire	AMM européenne Date	ATU / Accès Précoce en France
Bamlanivimab/Etesevimab	Curatif	Lilly France	Demande d'AMM retirée	OUI <i>[suspendue le 31/12/2021]</i>
RONAPREVE Casirivimab / Imdevimab	Curatif & Prévention	Roche	12 novembre 2021	OUI
REGKIRONA Regdanvimab	Curatif	Celltrion Healthcare	12 novembre 2021	NON
XEVUDY Sotrovimab	Curatif	GSK	17 décembre 2021	Prévue en 2022
EVUSHELD Tixagévimab / Cilgavimab	Prévention	AstraZeneca	2022	OUI

PRINCIPALES ÉTAPES DE LA MISE À DISPOSITION DES VACCINS AU COURS DE L'ANNÉE 2021

		Populations cibles
ARN messenger Fragment d'ARNm codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 encapsulé dans des nanoparticules lipidiques	Comirnaty BioNTech/Pfizer 21/12/2020	<ul style="list-style-type: none"> • 5-11 ans chez les enfants fragiles avis HAS le 30/11/21 • 12 ans et + primo-vaccination avis HAS le 03/06/21 • 18 ans et + pour le rappel à partir de 5 mois avis HAS le 25/11/21⁽⁹¹⁾
	Spikevax Moderna 06/01/2021	<ul style="list-style-type: none"> • > 30 ans et + primo-vaccination et rappel avis HAS le 08/11/21⁽⁹¹⁾
Vecteur viral non répliquatif Virus modifié génétiquement pour permettre l'insertion d'un fragment génomique codant pour la protéine S du SARS-CoV-2	Vaxzevria AstraZeneca 29/01/2021	<ul style="list-style-type: none"> • > 55 ans pour la "primo-vaccination" avis HAS le 12/05/21 Non utilisé depuis nov 2021
	Covid-19 vaccine Janssen 24/04/2021	<ul style="list-style-type: none"> • > 55 ans pour la "primo-vaccination" avis HAS le 12/05/21 • Seconde dose ARNm puis rappel ARNm avis HAS du 17/02/22 [sauf si contre-indication ARNm]
Protéine sous-unitaire Fragment antigénique du SARS-CoV-2, notamment la protéine S [adjuvant Saponine Matrix -M]	Nuvaxovid Novavax 20/12/2021	<ul style="list-style-type: none"> • > 18 ans et + pour la "primo-vaccination" avis HAS le 14/01/22 [alternative aux ARNm et aux vaccins avec vectorisation virale]

(91) Vaccination chez la femme enceinte à partir du premier trimestre : avis COSV du 21/07/21 mis à jour le 13/09/21 et rappel à partir de 5 mois dans la note COSV du 30/09/2021 mis à jour le 26/11/21.