

Population-cible Molnupiravir

Compte Rendu de la réunion du 2 décembre 2021

Experts représentant de l'ANRS-MIE : AUTRAN Brigitte, DE-LAMBALLERIE Xavier, HELMS Julie, JOSEPH Jean-Philippe, PIROTH Lionel, MOLIMARD Mathieu, WEISS Laurence.

Autres représentants : CHOULIKA Sophie (ANSM), DAVID Nadine (DGS), DHANANI Alban (ANSM), MAROT Stéphane, RENAUD Guillaume, SEMAILLE Caroline (ANSM).

1. Contexte

- Un avis sur le Molnupiravir a été émis le 4 octobre 2021 par le groupe de travail « Priorisation des traitements » de l'ANRS-MIE sur la base de l'analyse intermédiaire de l'essai de phase 3 MOVE-OUT de MSD.
- Un avis sur le Molnupiravir a été transmis par l'ANSM à la HAS le 22 novembre 2021 sur la base de l'analyse intermédiaire de MSD et de l'avis du groupe de travail « Priorisation des traitements » de l'ANRS-MIE du 4 octobre 2021.
- Un communiqué de presse de MSD est paru vendredi 26 novembre 2021 sur l'analyse finale de l'essai de phase 3 MOVE-OUT rapportant des résultats d'efficacité du Molnupiravir moins favorables que lors de l'analyse intermédiaire.
- Dans ce contexte, il est demandé aux experts de l'ANRS-MIE de réviser l'avis de l'ANSM du 22 novembre 2021.
- La commission de transparence de la HAS se réunira le lundi 6 décembre 2021.

2. Discussions

- Selon les résultats de l'analyse intermédiaire, le Molnupiravir réduit le risque d'hospitalisation ou de décès d'environ 50%. Les résultats finaux de l'étude montrent une réduction de 30%, et encore moins dans les analyses en sous-groupes.
- Entre l'analyse intermédiaire et l'analyse finale, 700 patients ont été ajoutés. Ces patients semblent très différents mais pour le moment MSD n'est pas en capacité d'expliquer pourquoi ces 700 patients tirent les résultats vers le bas.
 - ➔ Selon les représentants de l'ANRS-MIE, il existe de nombreux facteurs confondants : les derniers patients inclus sont probablement atteints du variant Delta (les résultats dans la sous-population Delta n'étaient pas bons), différence de région des patients et de vitesse d'inclusion.

Dans l'analyse intermédiaire, 14% des patients sous placebo ont atteint le critère de jugement, contre 9% dans l'analyse finale. Pour le bras Molnupiravir ce pourcentage reste identique.

- Les représentants de l'ANRS-MIE pensent que la réduction du risque d'hospitalisation ou de décès est passé de 50% à une valeur basse (peut-être <20%) puisque la population actuellement susceptible de recevoir le traitement ressemble davantage aux 700 derniers patients inclus (période proche). → La réduction du risque d'hospitalisation ou de décès avec le Molnupiravir est ainsi entre 0 et 30% (à ce jour, il est ainsi impossible de conclure à une efficacité du Molnupiravir).
- Les anticorps monoclonaux ont une efficacité supérieure : ~80%.
- Les représentants de l'ANRS-MIE se positionnent en faveur d'une indication du Molnupiravir identique à celle des anticorps monoclonaux et uniquement lorsque la prise d'anticorps monoclonaux est impossible (par exemple : problème d'accès aux anticorps, choc allergique aux anticorps, volonté du patient). → Traitement de deuxième ligne.
- Il serait délétère de garder une population pouvant avoir accès au Molnupiravir mais pas aux anticorps monoclonaux (les 65-80 ans).
- Les anticorps monoclonaux doivent être accessibles en ville. Il est inacceptable de substituer ceux-ci avec un médicament nettement moins efficace pour des raisons de non accessibilité.
- Remarque de l'ANSM : les médecins généralistes auront des difficultés à accéder aux anticorps et à diriger les patients vers l'hôpital en situation épidémique. De fait, le Molnupiravir ne devrait pas être proposé en première ligne mais le sera en pratique pour un grand nombre de patients si des efforts substantiels ne sont pas consentis pour augmenter la disponibilité des anticorps monoclonaux en médecine de ville.
- Question de l'administration du Molnupiravir chez les patients immunodéprimés :
 - o Le Molnupiravir est un médicament mutagène pour le virus.
 - o Mais dans un contexte de pression de sélection, il n'existe pour le moment aucune évidence claire montrant que ce pouvoir mutagène est à l'origine de sélection de mutants.
 - o Les représentants de l'ANRS-MIE ne recommandent pas d'interdire l'utilisation du Molnupiravir chez les patients immunodéprimés. Ces patients devront néanmoins être surveillés au plan virologique, tout particulièrement en cas d'échec thérapeutique. Mais il est important de noter que les anticorps monoclonaux sont particulièrement recommandés dans cette indication.
 - o De plus, les mutations apportées par le Molnupiravir sont partout dans le génome. L'immense majorité de ces mutations n'est pas viable pour le virus. D'après les chiffres disponibles et les expériences réalisées *in vitro* dans le cadre du GEPC, les mutations préoccupantes sont au même nombre dans le groupe placebo et dans le groupe Molnupiravir.
- Question sur l'émergence de mutations en population générale :
 - o La meilleure façon d'éviter les mutants est de guérir les patients.
 - o Lorsqu'un médicament diminue le nombre de personnes infectées et la durée de l'infection, le risque de mutation est diminué également.
 - o Le Molnupiravir a un effet plus marqué sur la charge virale infectieuse que sur la charge virale moléculaire ce qui représente un gain potentiel sur la transmission du virus.
- Recommandation des représentants de l'ANRS-MIE d'inclure des patients traités par le Molnupiravir dans une cohorte telle que ANRS COCOPREV afin d'étudier l'efficacité du Molnupiravir et l'éventuelle émergence de variants.

- Compte tenu des incertitudes et des indisponibilités, il est nécessaire d'ajouter une délimitation temporelle à l'avis de l'ANRS-MIE (nouvelles données et/ou alternatives thérapeutiques à venir).

3. Avis final de l'ANRS-MIE

Le Molnupiravir est indiqué comme traitement curatif de patients symptomatiques en ambulatoire (formes minimales à modérées) à risque de formes graves de la COVID-19 lorsque la **prise d'anticorps monoclonaux est impossible**. L'administration doit être la plus précoce possible (dans les 5 jours suivants l'apparition des symptômes).

Le Molnupiravir (traitement de deuxième intention) est ainsi indiqué **dans la même population à risque de formes graves que les anticorps monoclonaux** (traitement de première intention) :

- Les patients de **80 ans et plus** ;
- Les patients ayant un **déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements** :
 - o Chimiothérapie en cours ;
 - o Transplantation d'organe solide ;
 - o Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
 - o Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur ;
 - o Traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines ;
 - o Traitement immunosuppresseur incluant rituximab.
- Les patients à **risque de complications** :
 - o Obèse (IMC>30) ;
 - o BPCO et insuffisance respiratoire chronique ;
 - o Hypertension artérielle compliquée ;
 - o Insuffisance cardiaque ;
 - o Diabète (de type 1 et de type 2) ;
 - o Insuffisance rénale chronique ;
 - o Autres pathologies chroniques.

Les patients vaccinés ou non contre la Covid-19 pourront bénéficier du Molnupiravir.

Le Molnupiravir ne doit pas être administré dans les situations suivantes (critères d'exclusion de l'essai de phase 3 MOVE-OUT) :

- Femmes enceintes ou allaitantes ;
- Femmes sans moyen de contraception efficace (les hommes devant avoir une partenaire en âge de procréer sous contraception et/ou utiliser un préservatif et/ou s'abstenir de toute relation hétérosexuelle le temps du traitement ainsi que les 4 jours suivants) ;
- Taux de polynucléaires neutrophiles <500/mm³ ;
- Numération plaquettaire <100 000/L ;
- Dialysé ou avec débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <30 ml/min/1,73m² ;
- Aspartate aminotransférase (AST) / alanine aminotransférase (ALT) ≥3x la limite supérieure de la normale (LSN) ;
- Insuffisance hépatique sévère ;

- Allergie/sensibilité connue ou toute hypersensibilité à la formulation du traitement.

La décision de prescription du Molnupiravir reste une décision individuelle, motivée par l'évaluation de la balance bénéfique/risque pour le patient.

Cet avis, émis par l'ANRS-MIE, évoluera en fonction des données complémentaires et/ou des solutions thérapeutiques alternatives.