

FICHE

Veille sur les médicaments de la COVID-19

Validée le 23 novembre 2020

Avertissement : Consciente des enjeux, et en parallèle de ses missions sur l'évaluation des médicaments, la HAS conduit une veille scientifique des résultats des études cliniques publiées sur les candidats médicaments dans la COVID-19 susceptibles d'être évalués dans des délais courts.

Le présent document constitue une veille sur certains médicaments contre la COVID-19, hors vaccin ; il ne constitue pas une analyse exhaustive des études cliniques en vue d'une décision et ne saurait préjuger en aucune manière des évaluations qui pourraient être menées par la commission de la transparence (CT) dans le cadre d'une demande de prise en charge par la solidarité nationale.

Les premières études cliniques étant analysées dans les versions précédentes (Veille mise à jour le 18 juin 2020, le 23 septembre 2020 et le 20 octobre 2020)¹, cette actualisation fait le point sur l'évolution du développement de certains candidats médicaments (études cliniques de phase III ou méta-analyses) ou disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que sur l'évolution des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge de la COVID-19.

Contexte

Face à la pandémie COVID-19 due au nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), l'attente de traitements curatifs et préventifs efficaces est à la fois très forte et légitime.

Depuis le début de la pandémie, la recherche française et internationale s'est mobilisée avec une rapidité inédite, et plusieurs médicaments sont étudiés, dont certains déjà utilisés dans d'autres maladies. Il s'agit notamment de traitements antiviraux de repositionnement à ce stade, antirétroviraux, immunomodulateurs et des vaccins.

A ce jour, parmi les antiviraux, seul VEKLURY (remdesivir) a obtenu une AMM conditionnelle, le 3 juillet 2020, dans le traitement de la COVID-19 chez des patients adultes et adolescents ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie, sur la base d'une étude de phase III démontrant un bénéfice sur le délai de rétablissement clinique à J28. Ce médicament a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS en date du 16 septembre 2020².

¹ Actualisation du 18 juin 2020 disponible sur le site internet HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186049/fr/veille-des-etudes-cliniques-publiees-pour-certains-medicaments-du-covid-19.

² Avis de la Commission de la Transparence relatif au VEKLURY (remdesivir). 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201987/fr/veklury.

En date du 15 octobre 2020, l'OMS a publié sur son site les résultats d'une analyse intermédiaire de l'essai international SOLIDARITY (article en pre-print) portant sur 4 antiviraux repositionnés : hydroxy-chloroquine, lopinavir/ritonavir, remdesivir, interféron-β-1a (associé au lopinavir/ritonavir jusqu'au 4 juillet) versus les soins courants³. Aucun de ces médicaments n'a réduit de manière significative la mortalité des formes sévères de la COVID-19 (critère de jugement principal), l'instauration de la ventilation ou la durée d'hospitalisation par rapport aux soins standards (critères de jugement secondaires).

Parmi les immunomodulateurs, seuls les corticoïdes sont recommandés⁴ dans le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés et oxygénoréquérants sur la base d'études de phase III (notamment l'essai RECOVERY⁵ et la méta-analyse de l'OMS⁶) ayant démontré un bénéfice clinique sur l'amélioration de la mortalité. Le 18 septembre, le CHMP de l'EMA a rendu un avis favorable à l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 et nécessitant une oxygénothérapie par voie orale ou IV à la posologie de 6 mg par jour pour une durée de traitement maximale de 10 jours⁷. Une procédure d'obtention de l'AMM est en cours pour la spécialité DEXAMETHASONE TAW.

D'autres thérapeutiques sont en cours d'évaluation, notamment des anti-cytokines, et le plasma de convalescents ; mais à ce jour la preuve de leur efficacité dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie de manière robuste dans des études cliniques de phase III. Aucune recommandation nationale ou internationale ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

Par ailleurs, des essais cliniques de phase III sont en cours avec des candidats vaccins dont les résultats sont fortement attendus. L'EMA a annoncé sur son site internet la mise en place d'une procédure d'examen continu par le CHMP des candidats vaccins (notamment le BNT162b2, le ChAdOx1-SARS-CoV-2 et le mRNA-1273) sur la base des données préliminaires disponibles et se poursuivra jusqu'à ce que suffisamment de preuves soient disponibles pour étayer une demande d'AMM⁸.

Médicaments disposant d'une AMM dans la COVID-19

REMDESIVIR

VEKLURY (remdesivir) est un antiviral de repositionnement à large spectre, utilisé par voie IV qui a obtenu, le 3 juillet 2020, une AMM européenne conditionnelle^{9,10,11} pour le traitement de la COVID-19 chez des patients adultes et adolescents ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie suite à la mise en place d'un usage compassionnel dès le 3 avril 2020 et élargi le 11 mai 2020.

³ WHO Solidarity Trial Consortium et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 interim WHO SOLIDARITY trial results. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>.

⁴ Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020.

⁵ The RECOVERY Collaborative Group* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. NEJM published on line July 17, 2020.

⁶ WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA. 2020.

⁷ EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. 18/09/2020. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>.

⁸ EMA. Treatments and vaccines for COVID-19. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19> [Consulté le 16/11/2020].

⁹ AMM centralisée conditionnelle peut être accordée dans les conditions suivantes : une situation de besoin médical non couvert (c'est-à-dire d'absence de thérapeutique disponible dans les conditions pathologiques et l'indication thérapeutique visées), lorsque les données accumulées sur le nouveau médicament permettent d'envisager un rapport bénéfice favorable mais que des données complémentaires sont nécessaires à acquiescer pour le confirmer (nécessité d'études complémentaires) et nécessite une ré-évaluation des données par le CHMP en fonction de l'obtention des données complémentaires.

¹⁰ EMA. 3 Avril 2020. EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19.

¹¹ EMA. 3 Avril 2020. Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for remdesivir available for compassionate use.

En France, l'ANSM a octroyé une ATU de cohorte le 2 juillet 2020 dans un périmètre similaire à l'indication de l'AMM conditionnelle, à savoir : « pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP). Au vu des limites de la démonstration clinique en termes d'efficacité (voir rubrique 5.1 du RCP) et de sécurité, toute initiation de traitement doit faire l'objet au préalable d'un avis collégial. »¹².

A noter que le HCSP a diffusé le 20 août 2020 un avis relatif à la répartition des doses de remdesivir pour les patients atteints de COVID-19, reprenant notamment les données de la littérature disponibles concernant le rationnel d'utilisation, l'efficacité et la tolérance du remdesivir dans l'infection à SARS-CoV-2¹³.

Le 8 et le 22 juillet, la CT a examiné la demande de prise en charge de VEKLURY (remdesivir) par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM à la demande du laboratoire. Les données cliniques disponibles reposaient sur 3 études comparatives réalisées chez 1702 patients hospitalisés (résultats d'une étude chinoise arrêtée précocement¹⁴, résultats préliminaires à J14 de l'étude américaine ACTT¹⁵, résultats de l'étude SIMPLE américaine sans groupe contrôle¹⁶). A l'issue de son évaluation, la CT a considéré que l'accès au remboursement n'était justifié que dans une population plus restreinte que celle de l'AMM, soit uniquement chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit.

Le service médical rendu (SMR) a été jugé faible sur la base des données préliminaires en particulier celles de l'étude ACTT à J14 qui avaient montré une réduction globale de 4 jours du délai de rétablissement clinique du patient (11 jours au lieu de 15 jours) par rapport au placebo, et en complément des soins de support (critère de jugement principal), ce qui est de pertinence clinique discutable. Le remdesivir n'avait pas montré d'effet global sur la mortalité à 14 jours, avec un possible effet suggéré uniquement chez les patients qui nécessitent une oxygénothérapie à faible débit.

La CT avait estimé qu'une réévaluation était nécessaire sur la base des données de mortalité à 28 jours de l'étude américaine ACTT dès leur disponibilité et au plus tard en octobre 2020 dans un contexte de stratégies thérapeutiques sans cesse évolutives. Le remdesivir étant un antiviral, la HAS avait également regretté l'absence de démonstration de son impact sur la charge virale.

Enfin, la CT avait considéré que l'accès au remboursement n'est pas justifié pour les patients hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, ou une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle, aucun bénéfice clinique n'ayant été suggéré dans ces populations sur la base des données disponibles.

Le laboratoire Gilead a retiré sa demande de remboursement du remdesivir après avoir eu connaissance des conclusions provisoires de la CT. La HAS a pris acte de ce retrait¹⁷ malgré un avis favorable au remboursement et a publié son avis².

¹² ANSM. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte de VEKLURY (remdesivir). Lien : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/REMDESIVIR-100-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion> [Consulté le 16/07/2020].

¹³ HCSP. Avis relatif à la répartition des doses de remdesivir pour les patients atteints de Covid-19. 25 juin 2020.

¹⁴ Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [published correction appears in Lancet. 2020 May 30;395(10238):1694]. Lancet. 2020;395(10236):1569-1578.

¹⁵ Beigel et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Preliminary Report. NEJM. Published Online May 22th, 2020.

¹⁶ Goldman JD et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 27 mai 2020.

¹⁷ Communiqué de presse : Evaluation des traitements de la COVID-19 : La HAS publie son évaluation du remdesivir. 17 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201940/fr/evaluation-des-traitements-de-la-covid-19-la-has-publie-son-evaluation-du-remdesivir.

En date du 8 octobre 2020, les résultats de l'analyse finale de l'étude ACTT-1 ont été publiés¹⁸. Cette analyse finale des données confirme les résultats de l'analyse préliminaire avec un effet statistiquement significatif démontré sur la réduction de 5 jours du délai de rétablissement clinique (10 jours versus 15 jours ; HR = 1,29 ; IC95% = [1,12 ; 1,49]), dans la population globale, mais sans impact démontré sur la mortalité à J28 (11,4% versus 15,2% ; HR = 0,73 ; IC95% = [0,52 ; 1,03], NS). Les analyses en sous-groupe ont suggéré une différence statistiquement significative sur le délai de rétablissement clinique uniquement chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à faible débit à l'inclusion (7 jours versus 9 jours ; HR = 1,45 ; IC95% = [1,18 ; 1,79]). Aucune donnée concernant l'effet du remdésivir sur la charge virale n'est disponible.

En date du 15 octobre 2020, l'OMS a annoncé en pre-print les résultats intermédiaires de l'essai SOLIDARITY^{Erreur ! Signet non défini.} portant sur 4 médicaments repositionnés : hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, remdésivir, interféron-β-1a (associé au lopinavir/ritonavir jusqu'au 4 juillet) versus les soins courants. L'étude a été réalisée dans 405 hôpitaux de 30 pays, 11 266 adultes ont été randomisés, dont 2 750 sous remdesivir, 954 hydroxychloroquine, 1 411 lopinavir, 651 interféron-β-1a + lopinavir, 1 412 uniquement interféron-β-1a et 4 088 sans médicament répartis dans les 4 groupes. La mortalité globale dans l'essai (analyse Kaplan-Meier) a été de 12% pour tous les patients (39% si déjà ventilé et 10% si pas déjà ventilé). Les ratios de taux de mortalité (avec IC95% et nombre de morts / randomisés, chaque médicament par rapport à son témoin) ont été : remdesivir : RR = 0,95 ; IC95% = [0,81 ; 1,11], NS ; hydroxychloroquine : RR = 1,19 ; IC95% = [0,89 ; 1,59], NS ; lopinavir : RR = 1,00 ; IC95% = [0,79 ; 1,25], NS ; interféron-β-1a : RR = 1,16 ; IC95% = [0,96 ; 1,39], NS. Aucun médicament à l'étude n'a réduit de manière significative la mortalité (chez les patients non ventilés ou tout autre sous-groupe de caractéristiques d'entrée), l'initiation de la ventilation ou la durée d'hospitalisation.

En date du 20 novembre 2020, l'OMS recommande de ne plus administrer le remdesivir en plus des soins standards chez les patients hospitalisés et atteints de la COVID-19, quelle que soit la gravité de la maladie¹⁹. Sur la base des résultats des quatre essais cliniques (ACTT-1, SIMPLE modérée, SOLIDARITY, étude chinoise) regroupant 7 333 patients hospitalisés et atteints de la COVID-19, l'OMS conclut sur le manque de preuves du remdesivir en termes de réduction de la mortalité, du besoin de la ventilation mécanique et de la réduction du délai d'amélioration clinique. Les données disponibles n'ont pas mis en évidence un risque de survenue d'effets indésirables graves plus élevé chez les patients traités par remdesivir, cependant davantage de données de pharmacovigilance sont nécessaires pour le confirmer.

En France, la mise à disposition de VEKLURY (remdesivir) au titre du post ATU a été arrêtée le 24 octobre 2020²⁰.

Aux Etats Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a autorisé à titre exceptionnel l'utilisation du remdesivir dès le 1er mai 2020, sur la base des résultats préliminaires de l'étude *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* du NIAID²¹. La FDA a ensuite attribué une AMM à VEKLURY (remdesivir) dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 40 kg atteint d'un COVID-19 nécessitant une hospitalisation²². Par ailleurs, la FDA a élargi son utilisation aux

¹⁸ John H. Beigel et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. N Engl J Med. 8 octobre 2020.

¹⁹ Rochwerg B. et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020; 370 :m3379.

²⁰ ANSM. ATU remdesivir. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/REMDESIVIR-100-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion> [Consulté le 16/11/2020].

²¹ NIAID = National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

²² Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves First Treatment for COVID-19. October 22, 2020. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19> [Consulté le 16/11/2020].

patients pédiatriques hospitalisés âgés de moins de 12 ans pesant au moins 3,5 kg dans le cadre de l'*Emergency Use Authorization* (EUA).

Médicaments en cours de développement clinique dans la COVID-19

Autres antiviraux

LOPINA VIR/RITONAVIR (± interféron-bé ta-1b + ribavirine)

L'association fixe lopinavir/ritonavir per os (KALETRA) dispose actuellement d'une AMM dans le traitement de l'infection à VIH chez l'enfant et l'adulte.

Une étude²³ monocentrique chinoise randomisée, ouverte, ayant inclus 199 patients atteints d'une infection respiratoire à SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR et hypoxémiques (SaO₂ < 94%) a comparé lopinavir/ritonavir à la dose de 400 mg/100 mg + traitement standard (99 patients) *versus* traitement standard (100 patients) pendant 14 jours. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les 2 groupes en termes de délai d'amélioration clinique (critère de jugement principal), (HR = 1,24 ; IC95% = [0,90 ; 1,72], NS). Ce délai a été de 16 jours après randomisation dans les deux groupes.

À noter qu'une étude chinoise de phase II²⁴ ouverte ayant randomisé 127 patients (86 traités par une trithérapie interféron bé ta-1b, lopinavir-ritonavir, ribavirine *versus* 41 patients traités par lopinavir-ritonavir) suggère l'efficacité de la trithérapie en termes de réduction du délai de négativation virologique par rapport au groupe contrôle lopinavir-ritonavir (7 jours *versus* 12 jours, HR = 4,37, p = 0,001), d'amélioration clinique du score *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) (3 jours *versus* 8 jours, HR = 1,89, p = 0,041) et de réduction de la durée d'hospitalisation (9 jours *versus* 14 jours, HR = 2,72, p = 0,016). Une étude de phase III semble nécessaire pour valider ce résultat.

L'Université d'Oxford, l'OMS et l'INSERM ont annoncé en juillet 2020 que le groupe lopinavir/ritonavir (KALETRA) des études RECOVERY²⁵, SOLIDARITY²⁶ et DisCoVeRy²⁷ chez les adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère sera interrompu étant donné que les données n'ont montré aucun effet bénéfique.

Les résultats annoncés le 15 octobre 2020 en pre-print de l'essai SOLIDARITY (décrits ci-dessus) n'ont pas mis en évidence d'effet de cette association par rapport aux soins standards sur la mortalité chez les patients hospitalisés pour la COVID-19.

A ce jour, la preuve d'efficacité du lopinavir/ritonavir dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation ne préconise son utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

²³ Cao et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, NEJM. 2020.

²⁴ Hung et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2020. Published online.

²⁵ Source University of Oxford : <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>. [Consulté le 10/09/2020].

²⁶ Source OMS : <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. [Consulté le 10/09/2020].

²⁷ Source INSERM : <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupes-de-traitements/40087/>. [Consulté le 10/09/2020].

HYDROXYCHLOROQUINE +/- associée (dont azithromycine)

L'hydroxychloroquine (PLAQUENIL) per os dispose aujourd'hui d'une AMM dans des maladies auto-immunes inflammatoires (lupus, polyarthrite rhumatoïde et lécite) ; l'azithromycine commercialisé sous différentes formes et différents noms de marque, est un antibiotique de la classe des macrolides disposant d'une AMM dans des indications variées incluant les infections respiratoires basses et hautes.

Une méta-analyse française sur l'hydroxychloroquine²⁸ a été réalisée à partir de 29 publications dont 3 essais contrôlés randomisés^{29,30,31}, 1 essai non randomisé³² et 25 études observationnelles. Après exclusion des études présentant un risque critique de biais, la méta-analyse a inclus 11 932 patients dans le groupe hydroxychloroquine, 8 081 dans le groupe hydroxychloroquine + azithromycine et 12 930 dans le groupe contrôle. L'hydroxychloroquine seule n'a pas été associée à un impact significatif sur la mortalité chez les patients COVID-19 hospitalisés (avec un RR = 0,83 ; IC95% = [0,65 ; 1,06], NS pour 17 études et avec un RR = 1,09 ; IC95% = [0,97 ; 1,24], NS pour les 3 essais contrôlés randomisés). En revanche, l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine a été associée à une augmentation de la mortalité : RR = 1,27 ; IC95% = [1,04 ; 1,54] (n = 7 études).

L'Université d'Oxford, l'OMS et l'INSERM ont annoncé en juin/juillet 2020 que le groupe hydroxychloroquine des études RECOVERY³³, SOLIDARITY³⁴ et DisCoVeRy³⁵ chez les adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère était interrompu car les données n'avaient montré aucun effet bénéfique.

Les résultats annoncés le 15 octobre 2020 en pre-print de l'essai SOLIDARITY (décrits ci-dessus) n'ont pas mis en évidence d'effet de l'hydroxychloroquine par rapport aux soins standards sur la mortalité chez les patients hospitalisés pour la COVID-19.

L'essai français HYCOVID (article en pré-print)³⁶ a évalué l'hydroxychloroquine (2 comprimés 200 mg x2/jour le premier jour, puis 1 comprimé 200 mg x2/jour pendant 8 jours) versus placebo chez 247 patients atteints de COVID-19 ayant au moins un des facteurs de risque d'aggravation suivants : âge de 75 ans ou plus, âge entre 60 et 74 ans et présence d'au moins une comorbidité (obésité, HTA, diabète, nécessité d'une oxygénothérapie standard de 3 L/min ou moins). Parmi les patients inclus entre avril et mai 2020, 60,4% étaient atteints d'une forme modérée selon la définition de l'OMS (nécessité d'une oxygénothérapie à 4 L/min ou moins) et 39,6% d'une forme non sévère ou critique. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur le critère de jugement principal composite : décès ou intubation trachéale à J14 : 7,3% dans le groupe hydroxychloroquine (HCQ) et 6,5% dans le groupe placebo (RR = 1,12 ; IC95% = [0,45 ; 2,80] ; NS). La mortalité à J28 a été de 7,3% (9/124) dans le groupe HCQ versus 9,8% (12/123) dans le groupe placebo (RR = 0,74 ; IC95% = [0,33 ; 1,70] ; NS). A noter que l'essai a été arrêté prématurément le 9 juin 2020 après l'inclusion de 250 patients sur 1300 patients prévus en raison du ralentissement de la pandémie en France.

²⁸ Fiolet T. et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 15 August 2020.

²⁹ Skipper CP et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Annals of Internal Medicine* 2020.

³⁰ Horby P et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *MedRxiv* 2020:2020.07.15.20151852.

³¹ Cavalcanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;0:null.

³² Gautret P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949.

³³ Source University of Oxford : <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>. [Consulté le 10/09/2020].

³⁴ Source OMS : <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. [Consulté le 10/09/2020].

³⁵ Source INSERM : <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupes-de-traitements/40087/>. [Consulté le 10/09/2020].

³⁶ Dubée V. et al. A placebo-controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. *medRxiv* 2020.10.19.20214940. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.19.20214940v1>.

L'essai américain ORCHID³⁷ a évalué HCQ (400 mg x2/jour le premier jour puis 200 mg x2/jour pendant 5 jours) versus placebo chez 479 patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19 dont 46,8% atteints d'une forme sévère selon la définition de l'OMS, 18,2% d'une forme critique et 35% d'une forme non sévère ou critique. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur l'état clinique à J14 (critère de jugement principal évalué sur une échelle ordinale à 7 catégories³⁸) : score médian 6 [4-7] versus 6 [4-7] (OR ajusté = 1,02 ; IC95% = [0,73 ; 1,42] ; NS) et sur la mortalité à J28 : 10,4% dans le groupe HCQ et 10,6% dans le groupe placebo (différence absolue de -0,2%, IC95% = [-5,7 ; 5,3], OR ajusté = 1,07, IC95% = [0,54 ; 2,1], NS). A noter que l'essai a été arrêté prématurément le 19 juin 2020 pour futilité après l'inclusion de 479 patients sur 510 patients prévus.

Le 21 octobre 2020, l'ANSM a rendu un avis défavorable à la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour l'hydroxychloroquine³⁹ sollicitée par l'IHU de Marseille, au regard des données disponibles, très hétérogènes et inégales, qui ne « permettent pas de présager d'un bénéfice de l'hydroxychloroquine, seule ou en association, pour le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19 ».

A ce jour, la preuve d'efficacité de l'hydroxychloroquine +/- azithromycine dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation internationale ou nationale ne préconise son utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

Médicaments agissant sur la phase inflammatoire ou orage cytokinique d'origine immunologique provoqué par le virus dans les formes graves de la maladie

CORTICOIDES (DEXAMETHASONE et AUTRES GLUCOCORTICOIDES)

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques, incluant la dexaméthasone, sont indiqués principalement dans les maladies inflammatoires. A forte dose, ils sont utilisés pour leur propriétés immunomodulatrices.

Les données de l'étude RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY*, NCT04381936) sur l'utilisation de la dexaméthasone ont montré un effet bénéfique sur la mortalité des patients ayant besoin d'une ventilation mécanique ou d'une oxygénothérapie. Cette étude⁴⁰ a comparé la dexaméthasone (6 mg une fois par jour per os ou IV pendant 10 jours) versus les soins standards chez 6 425 patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 cliniquement suspectée ou confirmée (2 104 dans le groupe dexaméthasone et 4 321 dans le groupe contrôle). Le taux de mortalité à J28 a été

³⁷ Self WH et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. Published online November 09, 2020.

³⁸ Echelle à 7 catégories : 1 = décès ; 2 = hospitalisés, recevant une oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) ou une ventilation mécanique invasive; 3 = hospitalisé, recevant une ventilation mécanique non invasive ou une oxygénothérapie nasale à haut débit; 4 = hospitalisé, recevant de l'oxygène supplémentaire sans pression positive ou débit élevé; 5 = hospitalisé, ne recevant pas d'oxygène d'appoint; 6 = non hospitalisé et incapable d'accomplir des activités normales; 7 = non hospitalisé et capable d'accomplir des activités normales.

³⁹ L'ANSM publie sa décision sur la demande d'une RTU pour l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de la maladie Covid-19 - Point d'Information. Disponible sur : <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/L-ANSM-publie-sa-decision-sur-la-demande-d-une-RTU-pour-l-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-Covid-19-Point-d-Information>.

⁴⁰ The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. This article was published on July 17, 2020, at NEJM.org.

statistiquement réduit dans le groupe dexaméthasone par rapport au groupe contrôle : 454 décès (21,6%) versus 1 065 (24,6%) (HR ajusté = 0,83 ; IC95% = [0,74 ; 0,92], $p < 0,001$), soit une réduction relative du risque de décès de 17% (IC95% = [8 ; 26]) et une réduction absolue non ajustée du risque de décès de 3,07% (IC95% = [0,86 ; 5,22]). En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, la durée d'hospitalisation a été statistiquement réduite dans le groupe dexaméthasone (médiane de 12 jours versus 13 jours, $p = 0,002$), de même que la probabilité de sortie au cours des 28 jours après randomisation (1 360 [64,6%] versus 2 639 [61,1%], HR = 1,11 ; IC95% = [1,04 ; 1,20] ; $p = 0,002$) ; l'effet le plus important étant observé chez les patients sous ventilation mécanique invasive lors de la randomisation (test de tendance $p = 0,002$).

Parmi ceux n'étant pas sous ventilation mécanique invasive, le nombre de patients progressant vers le critère de jugement secondaire composite (ventilation mécanique invasive ou décès) a été statistiquement plus faible dans le groupe dexaméthasone (HR = 0,91 ; IC95% = [0,8 ; 1,0] ; $p = 0,049$) mais avec des effets significativement plus importants chez les patients recevant de l'oxygène lors de la randomisation (test de tendance $p = 0,008$).

L'OMS a réalisé une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'administration de corticostéroïdes systémiques par rapport aux soins standards ou placebo sur la mortalité toute cause à 28 jours chez des patients atteints de COVID-19 sévère⁶. Cette méta-analyse a porté sur les données groupées de 7 études cliniques randomisées ayant évalué l'efficacité des corticostéroïdes chez 1 703 patients ayant une forme grave de COVID-19. Le risque de biais a été évalué comme faible pour 6 des 7 résultats de mortalité et comme comportant "quelques incertitudes" dans un essai en raison de la méthode de randomisation. Cinq essais ont fait état d'une mortalité à 28 jours, un essai à 21 jours et un essai à 30 jours. Il y a eu 222 décès parmi les 678 patients ayant reçu les corticostéroïdes et 425 décès parmi les 1 025 patients ayant reçu les soins habituels ou le placebo (OR = 0,66 ; IC95% = [0,53 ; 0,82] ; $p < 0,001$ basé sur une méta-analyse à effet fixe ; OR = 0,70 ; IC95% = [0,48 ; 1,01] ; $p = 0,053$ basé sur une méta-analyse à effets aléatoires).

Les analyses selon le type de corticoïdes (méta-analyse à effet fixe), l'OR a été de :

- 0,64 ; IC95% = [0,50 ; 0,82] ; $p < 0,001$ pour la dexaméthasone par rapport aux soins standards ou au placebo (3 essais, 1 282 patients et 527 décès) ;
- 0,69 ; IC95% = [0,43 ; 1,12] ; NS pour l'hydrocortisone (3 essais, 374 patients et 94 décès)
- et 0,91 ; IC95% = [0,29 ; 2,87] ; NS pour la méthylprednisolone (un seul essai, 47 patients et 26 décès).

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations concernant l'usage des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse suggérant un bénéfice sur la mortalité. Il recommande l'usage des corticoïdes par voie systémique (dexaméthasone, hydrocortisone) pour le traitement des patients ayant une COVID-19 sévère et critique^{Erreur ! Signet non défini.}.

Le 18 septembre 2020, le CHMP de l'EMA a rendu un avis favorable à l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 et nécessitant une oxygénothérapie par voie orale ou IV à la posologie de 6 mg par jour pour une durée de traitement maximale de 10 jours⁴¹. Une procédure d'obtention de l'AMM est en cours pour la spécialité DEXAMETHASONE TAW.

⁴¹ EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. 18/09/2020. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>.

En date du 19 octobre 2020, le HCSP a publié un avis sur les conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés⁴². Le HCSP recommande l'application du protocole RECOVERY, soit 6 mg/jour de dexaméthasone pendant 10 jours, et à défaut (en cas de tension d'approvisionnement sur la dexaméthasone), l'utilisation de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j ou enfin en dernière intention d'hydrocortisone à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours, en prévoyant une décroissance progressive en trois ou quatre jours. Bien que la bétaméthasone ait le profil pharmacologique le plus proche de la dexaméthasone, le HCSP ne se prononce pas sur la substitution par cette molécule par manque de données cliniques sur son utilisation dans le traitement de la COVID-19.

BIOETHERAPIES

TOCILIZUMAB (ROACTEMRA)

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 humaine, cytokine pro-inflammatoire. Ce médicament est actuellement indiqué pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques d'origine auto-immune, aux manifestations principalement arthritiques. La formulation de tocilizumab pour administration intraveineuse est également indiquée pour le traitement de la forme sévère du syndrome de libération de cytokines sévère causé par les lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T), utilisés comme immunothérapie anticancéreuse.

Une méta-analyse chinoise⁴³ a évalué l'efficacité du tocilizumab pour le traitement de la COVID-19 sévère à partir de 7 études rétrospectives portant sur 592 patients adultes atteints de COVID-19 sévère, dont 240 dans le groupe tocilizumab et 352 dans le groupe témoin. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la mortalité toutes causes entre le groupe tocilizumab (16,3% ; 39/240) et le groupe contrôle (24,1% ; 85/352) : RR = 0,62 ; IC95% = [0,31 ; 1,22], NS, I² = 68%. Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le risque d'admission en unité de soins intensifs (USI) : 35,1% versus 15,8% ; RR = 1,51 ; IC95% = [0,33 ; 6,78] ; I² = 86% ; le besoin en ventilation mécanique : 32,4% versus 28,6% ; RR = 0,82 ; IC95% = [0,14 ; 4,94] ; I² = 91%. Les auteurs concluent que : « Sur la base de preuves de faible qualité, il n'y a aucune preuve concluante que le tocilizumab apporterait un bénéfice supplémentaire aux patients atteints de COVID-19 sévère. Par conséquent, toute recommandation supplémentaire de tocilizumab pour les cas de COVID-19 doit être interrompue jusqu'à ce que des preuves de haute qualité provenant d'essais contrôlés randomisés soient disponibles. »

Une étude de phase III internationale COVACTA (article en pre-print)⁴⁴ randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité du tocilizumab IV par rapport au placebo chez 452 patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie sévère associée à la COVID-19. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur l'amélioration de l'état clinique des patients, évalués à l'aide d'une échelle ordinaire à 7 catégories à la semaine 4 (critère de jugement principal) versus placebo : OR = 1,19, IC95% = [0,81 ; 1,76], NS, ni sur la mortalité à la semaine 4 (critère de jugement secondaire) : 19,7% versus 19,4% ; différence de 0,3%, IC95% = [-7,6 ; 8,2], NS.

⁴² HCSP. Avis Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 19 octobre 2020.

⁴³ Lan SH et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Antimicrobial Agents 56 (2020).

⁴⁴ Ivan O. Rosas et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. [Pre-print]. Disponible sur : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v2>.

L'essai international EMPACTA (article en pré-print)⁴⁵ a évalué le tocilizumab versus placebo, en association aux soins standards, chez 389 patients adultes hospitalisés atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie ne nécessitant pas de ventilation mécanique. La proportion cumulée de patients ayant progressé vers la ventilation mécanique ou le décès au jour 28 (critère de jugement principal) a été de 12,0% (IC95% = [8,52 ; 16,86]) dans le groupe tocilizumab contre 19,3% (IC95% = [13,34 ; 27,36]) dans le groupe placebo (HR = 0,56 ; IC95% = [0,33 ; 0,97], p = 0,0360), soit une réduction relative de 44%. En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'impact sur la mortalité à J28 (10,4% versus 8,6% ; différence = 2,0% ; IC95% = [-5,2 ; 7,8], NS) ; le délai médian de sortie d'hospitalisation à J28 (6 jours versus 7,5 jours ; HR = 1,16 ; IC95% = [0,91 ; 1,48], NS) ; et le délai médian d'amélioration clinique à J28 (6 jours versus 7 jours ; HR = 1,15 ; IC95% = [0,90 ; 1,48], NS).

L'essai français CORRIMUNO (APHP)⁴⁶ a évalué le tocilizumab versus les soins standards chez 130 patients (inclus entre le 31 mars et le 18 avril 2020) atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie modérée ou sévère nécessitant au moins 3 L/min d'oxygène mais sans ventilation ni admission en unité de soins intensifs, avec un suivi de 28 jours. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le co-critère de jugement principal défini par le pourcentage de patient ayant un score supérieur à 5 sur l'échelle OMS-CPS (échelle de progression clinique en 10 points) au jour 4 : 12 patients versus 19 patients (différence médiane du risque absolu = -9,0% ; IC90% = [-21,0 ; 3,1], NS) et la survie sans ventilation à J14 : 24% versus 36% (HR = 0,58 ; IC90% = [0,33 ; 1,00], NS). Aucune différence n'a été observée sur la mortalité à J28 : 7 décès dans le groupe tocilizumab versus 8 décès (HR ajustée = 0,92 ; IC95% = [0,33 ; 2,53] ; NS).

ANAKINRA (KINERET)

L'anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 α (IL-1 α) et de l'interleukine-1 β (IL-1 β), cytokines pro-inflammatoires majeures intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale. Ce médicament est actuellement indiqué dans certaines maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques telles que la polyarthrite rhumatoïde, la fièvre méditerranéenne familiale ou la maladie de Still.

Une étude observationnelle⁴⁷ française, publiée en mai 2020, avait rapporté des résultats encourageants avec l'anakinra (anti-IL1) chez 52 patients atteints de forme grave de COVID-19 en termes de réduction du besoin d'admission en unité de soins intensifs pour ventilation mécanique invasive ou de décès (critère composite) survenus chez 13/52 (25%) patients du groupe anakinra et 32/44 (73%) patients du groupe historique (HR = 0,22 ; IC95% = [0,11 ; 0,41] ; p < 0,0001).

En date du 29 octobre 2020, l'ANSM a annoncé sur son site internet, la suspension des inclusions dans les essais cliniques évaluant l'anakinra dans la COVID-19 en raison d'une information de sécurité concernant l'essai clinique ANACONDA-COVID-19⁴⁸. En effet, la revue intermédiaire des données de cet essai a montré une surmortalité précoce dans le groupe anakinra associé à des soins standards par rapport au groupe soins standards seuls.

⁴⁵ Communiqué de presse disponible sur : <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm> [Consulté le 19/10/2020].

⁴⁶ Hermine O. et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. Published online October 20, 2020.

⁴⁷ Huet et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Lancet rheumatol. Published online May 29, 2020.

⁴⁸ ANSM. Suspension des inclusions en France dans les essais clinique évaluant l'anakinra dans la prise en charge de la COVID-19 - Point d'information. 29 octobre 2020. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Suspension-des-inclusions-en-France-dans-les-essais-clinique-evaluant-l-anakinra-dans-la-prise-en-charge-de-la-COVID-19-Point-d-information>.

CANAKINUMAB (ILARIS)

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL-1 bêta) humaine d'isotype IgG1/ kappa. Ce médicament est actuellement indiqué dans certaines maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques telles que les syndromes de fièvres périodiques, la maladie de Still et l'arthrite gouteuse.

Une étude observationnelle⁴⁹ italienne portant sur 10 patients atteints de forme grave de COVID-19 a rapporté, en juin 2020, des résultats avec le canakinumab (anti-IL1) en termes de réduction de la protéine C-réactive sérique et d'amélioration de l'oxygénation (rapport PaO₂/FiO₂).

BAMLANIVIMAB

Le bamlanivimab (LY-CoV555) est un anticorps monoclonal neutralisant de type IgG1 dirigé contre la protéine virale spike du Sars-CoV-2 et conçu pour bloquer l'ancrage du virus et son entrée dans les cellules humaines.

Une étude de phase II (BLAZE-1)⁵⁰ a évalué 3 doses (700, 2800 ou 7000 mg) de bamlanivimab en injection unique versus un placebo chez 492 patients ambulatoires et atteints d'une forme légère ou modérée de la COVID-19, dont 70% des patients avec au moins un facteur de risque de forme grave. La population ITT comprenait 309 patients dans les groupes bamlanivimab et 143 patients dans le groupe placebo. Lors de l'inclusion, la charge virale (CV) moyenne était d'environ 2,3 millions de copies. A J11, la CV (critère de jugement principal) a été divisée par 10 000 dans le groupe bamlanivimab 2 800 mg versus 2 950 dans le groupe placebo, soit une division statistiquement significative environ 3,4 fois plus importante avec l'anticorps (IC95% = [1,2 ; 9,6]). Cette division n'a pas été statistiquement significative pour les deux autres doses. De J2 à J6, sur une échelle allant de 0 à 24, la variation du score des symptômes par rapport à l'inclusion a été statistiquement plus importante dans les groupes traités par bamlanivimab regroupés par rapport au bras placebo, avec une valeur maximum de -1,04 points (IC95% = [-1,60 ; -0,49]) à J4 et de -0,79 points (IC95% = [-1,35 ; -0,23]) à J6.

Sur la base des résultats préliminaires de cette étude, la FDA a octroyé le 10 novembre 2020 une *Emergency Use Authorization* (EUA) au bamlanivimab dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg atteints d'une forme légère ou modérée d'une COVID-19 et ayant des résultats positifs du dépistage viral direct du SARS-CoV-2 et ayant un risque élevé de forme sévère et/ou hospitalisation⁵¹. Le schéma posologique est une seule perfusion intraveineuse (IV) de 700 mg administrés dès que possible après un test viral positif pour le SARS-CoV-2 et dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes.

A ce jour, la preuve d'efficacité de ces biothérapies dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

⁴⁹ Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. Published Online June 4, 2020.

⁵⁰ Peter Chen, M.D et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *NEJM*. Published online October 28, 2020.

⁵¹ FDA. Emergency Use Authorization (EUA) relatif au bamlanivimab. November 10, 2020. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/143603/download>

Enfin, d'autres médicaments sont à l'étude tels que des anticorps monoclonaux (baricitinib⁵², casirivimab + imdevimab⁵³, sarilumab, gimsilumab ...), des antiviraux/antiparasitaires (ivermectine, ...), des antiviraux (interférons-bêta) ou la fluvoxamine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) sans données robustes à ce stade⁵⁴.

Autres produits

PLASMA DE CONVALESCENTS (produit sanguin labile)

Une étude chinoise de phase III⁵⁵ a comparé le plasma de convalescents (n = 52) par rapport à un groupe contrôle (n = 52). Les résultats intermédiaires (103 patients inclus sur 200 prévus) n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes sur l'amélioration clinique dans les 28 jours. Il a été montré une activité antivirale du plasma de convalescent vis-à-vis du SARS-CoV-2, quelle que soit la gravité de la maladie. Cet effet reste à confirmer par d'autres essais de phase III de méthodologie rigoureuse.

Le 23 avril 2020, l'ANSM a publié une décision encadrant l'utilisation à titre exceptionnel et temporaire du plasma de personnes convalescentes en dehors des essais cliniques en cours, lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai n'est pas (ou plus) possible⁵⁶.

L'utilisation du plasma de convalescents est recommandée (HCSP) lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai thérapeutique n'est pas possible, en particulier pour des raisons d'éloignement géographique, en retenant les mêmes indications que celles définies par les critères d'inclusion dans les essais thérapeutiques en cours en France c'est-à-dire les formes modérées ou sévères de COVID-19, sur décision médicale collégiale au niveau de l'unité de soins où le patient est pris en charge⁵⁷.

A noter que le 23 août 2020⁵⁸, la FDA (Etats-Unis) a émis une *Emergency Use Authorization* (EUA) expérimentale pour le plasma de convalescents dans le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés, sur la base des preuves scientifiques disponibles.

Plus récemment, une étude indienne de phase II⁵⁹ randomisée, ouverte a comparé le plasma de convalescents (deux doses de 200 mL à 24 heures d'intervalle) (n = 235) et soins standards par rapport aux soins standards seuls (n = 229) chez des patient hospitalisés et atteints d'une forme sévère de la COVID-19, selon la définition de l'OMS. Cent soixante et un (64%) des plasmas administrés avaient un titre d'anticorps neutralisants supérieur à 1/20ème (titre médian 1/40ème ; espace interquartile [EIQ] de 1/30ème à 1/80ème). Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal composite, défini par la progression vers une forme grave (rapport

⁵² FDA. Emergency Use Authorization (EUA) relatif au baricitinib en association au remdesivir. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19> [Consulté le 23/11/2020].

⁵³ FDA. Emergency Use Authorization (EUA) relatif au casirivimab et imdevimab. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19> [Consulté le 23/11/2020].

⁵⁴ RCR01-RCR15 Covid-19 Rolling Collaborative Review – Third round of reviews now available. Disponible sur : <https://eunetha.eu/rcr01-rcrxx/> [Consulté le 20/10/2020].

⁵⁵ Ling Li et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 : A Randomized Clinical Trial. JAMA. Published online June 3, 2020.

⁵⁶ Point d'information COVID-19 : L'ANSM encadre le recours possible à l'utilisation de plasma de personnes convalescentes pour des patients ne pouvant être inclus dans les essais cliniques. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/COVID-19-L-ANSM-encadre-le-recours-possible-a-l-utilisation-de-plasma-de-personnes-convalescentes-pour-des-patients-ne-pouvant-etre-inclus-dans-les-essais-cliniques-Point-d-information>.

⁵⁷ HCSP. Avis relatif à l'utilisation thérapeutique de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19. 27 avril 2020.

⁵⁸ Site FDA : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-convalescent-plasma-potential-promising-covid-19-treatment> [Consulté le 17/09/2020].

⁵⁹ Agarwal A et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ 2020.

PaO₂/FiO₂ inférieur à 100 mm Hg) ou le décès : 19% versus 18% (RR = 1,04 ; IC95% = [0,7 ; 1,5] ; NS). Aucune différence n'a été observée sur chacune des composantes du critère principal, la mortalité (14,5% versus 13,5%, RR = 1,08 ; IC95% = [0,7 ; 1,7] ; NS), ou la progression vers la forme grave (7,2% versus 7,4%, RR = 0,97 ; IC95% = [0,5 ; 1,9] ; NS).

A ce jour, la preuve d'efficacité du plasma de convalescents dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Le groupe de travail de l'EuNetHTA recommande la poursuite des études cliniques évaluant le plasma de convalescents⁶⁰.

⁶⁰ EUnetHTA Joint Action 3 WP4. "Rolling Collaborative Review" of Covid-19 treatments. CONVALESCENT PLASMA THERAPY FOR THE TREATMENT OF COVID-19. Disponible sur : <https://eunetha.eu/rcr01-rcrx/>.