

FICHE

Veille sur les médicaments de la COVID-19

Validée le 20 octobre 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 ; 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.

La dynamique de la recherche mondiale est indissociable de l'évolutivité forte de cette veille.

Les premières études cliniques étant analysées dans une version précédente (Veille mise à jour le 18 juin 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.

À titre dérogatoire et temporaire, des recommandations thérapeutiques de prises en charge curatives ont été élaborées par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Les premières datées du 5 et 23 mars 2020² ont été suivies de décrets pris dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire³. La dernière actualisation est datée du 23 juillet 2020⁴ et le HCSP conclut que les données actuelles disponibles issues de la littérature n'apportent pas la preuve d'un bénéfice clinique des traitements à effet antiviral

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 HCSP. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). 23 mars 2020.

³ Décrets n° 2020-314 du 25 mars 2020 et n° 2020-337 du 26 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

⁴ HCSP. Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19. 23 juillet 2020.

supposé, des immunomodulateurs, du plasma de convalescents sur l'évolution du COVID-19. En revanche, le HCSP préconise l'usage de la corticothérapie (dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pour une durée maximale de 10 jours), « *après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel (recommandation provisoire dans l'attente de résultats complets de l'étude RECOVERY voire d'autres études chez les patients de moins de 70 ans oxygéo-requérants de médecine et de réanimation* ».

L'OMS recommande, depuis le 2 septembre 2020, l'utilisation des corticoïdes uniquement dans la COVID-19 sévère et critique⁵, sur la base d'une méta-analyse montrant un bénéfice sur la mortalité⁶. 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 AMM est donc attendue dans les prochains jours.

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 médicaments repositionnés : hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, remdesivir, interféron-β-1a (associé au lopinavir/ritonavir jusqu'au 4 juillet) versus les soins courants⁸. 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 [0,81-1,11], NS ; hydroxychloroquine : RR = 1,19 [0,89-1,59], NS ; lopinavir : RR = 1,00 [0,79-1,25], NS ; interféron-β-1a : RR = 1,16 [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. Cet essai, toujours en cours, n'a pas permis de mettre en évidence avec ces médicaments un effet sur la mortalité à 28 jours de la COVID-19 par rapport aux soins standards.

Médicaments disposant d'une AMM ou en cours de développement

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.

⁵ Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 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 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>.

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 acquérir 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.

De son côté, le 1er mai 2020, la *Food and Drug Administration* (FDA) a autorisé l'utilisation du remdesivir, sur la base des résultats préliminaires de l'étude *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* du NIAID¹³.

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-2¹⁴.

Le 8 et le 22 juillet, la Commission de la Transparence (CT) de la HAS 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 précocement¹⁵, résultats préliminaires à J14 de l'étude américaine ACTT¹⁶, résultats de l'étude SIMPLE américaine sans groupe contrôle¹⁷). 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) 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 à partir des données disponibles.

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 National Institute of Allergy and Infectious Diseases

¹⁴ HCSP. Avis relatif à la répartition des doses de remdesivir pour les patients atteints de Covid-19. 25 juin 2020.

¹⁵ 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.

¹⁶ Beigel et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Preliminary Report. NEJM. Published Online May 22th, 2020.

¹⁷ Goldman JD et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 27 mai 2020.

Le laboratoire Gilead a retiré sa demande de remboursement du remdesivir après avoir eu connaissance des conclusions provisoires de la commission de la transparence de la HAS. La HAS a pris acte de ce retrait¹⁸ malgré un avis favorable au remboursement et a publié son avis¹⁹.

En date du 8 octobre 2020, les résultats de l'analyse finale de l'étude ACTT-1 ont été publiés²⁰. 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 [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 [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 de 1,45 ; IC95% [1,18-1,79]). Aucune donnée concernant l'effet du remdesivir sur la charge virale n'est disponible.

Les résultats annoncés le 15 octobre 2020 en pre-print de l'essai SOLIDARITY⁸ n'ont pas mis en évidence d'effet de ce médicament par rapport aux soins standards sur la mortalité chez les patients hospitalisés pour la COVID-19 (cf ci-dessus).

DEXAMETHASONE

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 étude²¹ 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 statistiquement réduit dans le groupe dexaméthasone par rapport au groupe contrôle : 454 décès (21,6 %) versus 1065 (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 - 1,2] ; 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

¹⁸ 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.

¹⁹ Avis de la Commission de la Transparence relatif au VEKLURY (remdesivir). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201987/fr/veklury.

²⁰ John H. Beigel et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. N Engl J Med. 8 octobre 2020.

²¹ The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. This article was published on July 17, 2020, at NEJM.org.

à 28 jours chez des patients atteints de COVID-19 sévère²². 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, 1282 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).

Dans son avis actualisé du 23 juillet, le HCSP préconise l'usage de la corticothérapie (dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pour une durée maximale de 10 jours), après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel (recommandation provisoire dans l'attente de résultats complets de l'étude RECOVERY voire d'autres études) chez les patients de moins de 70 ans oxygène-requérants « de médecine et de réanimation⁴ ».

En date du 2 septembre, 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 critique⁵.

LOPINAVIR/RITONAVIR (± interféron-béta-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.

Des études cliniques de phase III (dont l'étude DisCoVeRy), évaluent l'efficacité et la tolérance de l'association lopinavir/ritonavir en curatif ou en prophylaxie post exposition (6 études mentionnées dans clinicaltrials.gov au 06/05/2020).

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 béta-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

²² The 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. Published online September 02, 2020.

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.

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 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 préconise son utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

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 récente sur l'hydroxychloroquine²⁸ a été réalisée à partir de 29 publications dont 3 essais contrôlés randomisés^{29,30,31}, 1 essai non randomisé^{Erreur ! Signet non défini.} 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 ; IC 95% ; [1,04-1,54] (n = 7 études).

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].

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.

L'Université d'Oxford, l'OMS et l'INSERM ont annoncé en juin/juillet 2020 que le groupe hydroxychloroquine des études RECOVERY³², SOLIDARITY³³ et DisCoVeRy³⁴ 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 n'ont pas mis en évidence d'effet de ce médicament par rapport aux soins standards sur la mortalité chez les patients hospitalisés pour la 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.

Des biothérapies (anticorps monoclonal anti IL6 ou anti IL1) pour lutter contre l'orage cytokinique d'origine immunologique provoqué par le virus dans les formes graves de la maladie

TOCILIZUMAB

Une méta-analyse chinoise³⁵ a évalué l'efficacité du tocilizumab pour le traitement de la COVID-19 sévère. Sept études rétrospectives portant sur 592 patients adultes atteints de COVID-19 sévère, dont 240 dans le groupe tocilizumab et 352 dans le groupe témoin, ont été recrutées. 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. »

Par ailleurs, une étude de phase III internationale COVACTA (article en pre-print)³⁶ randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance du tocilizumab IV par rapport au placebo chez les patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie sévère associée à la COVID-19. Cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice 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.

³² 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].

³³ 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].

³⁴ Source INSERM : <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupes-de-traitements/40087/>. [Consulté le 10/09/2020].

³⁵ Lan SH et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Antimicrobial Agents 56 (2020).

³⁶ 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>.

Le 18 septembre 2020, des résultats positifs sur la ventilation mécanique au jour 28 ont été annoncés pour une étude de phase III internationale (EMPACTA)³⁷ randomisée, en double aveugle, chez des patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie associée à la COVID-19. La proportion cumulée de patients ayant progressé vers la ventilation mécanique ou le décès au jour 28 (critère de jugement principal) a été de 12,2 % dans le groupe tocilizumab contre 19,3 % dans le groupe placebo (HR = 0,56 ; IC95% [0,32-0,97], p = 0,0348), 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 [0,90 – 1,48], NS) ; et le délai médian d'amélioration clinique à J28 (6 jours versus 7 jours ; HR = 1,15 [0,90 – 1,47], NS).

ANAKINRA

Une étude observationnelle³⁸ française rapporte 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 [IC 95% ; 0,11– 0,41]; p < 0,0001).

CANAKINUMAB

Une étude observationnelle³⁹ italienne portant sur 10 patients atteints de forme grave de COVID-19 rapporte également 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).

A ce jour, la preuve d'efficacité de ces anticorps anti-cytokines 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.

Autres produits en cours de développement clinique

PLASMA DE CONVALESCENTS (produit sanguin labile)

Une étude chinoise de phase III⁴⁰ 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.

³⁷ Communiqué de presse disponible sur : <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm> [Consulté le 19/10/2020].

³⁸ Huet et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet rheumatol*. Published online May 29, 2020.

³⁹ Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. Published Online June 4, 2020.

⁴⁰ 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.

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) possible⁴¹.

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 charge⁴.

A noter que le 23 août 2020⁴², la FDA (Etats-Unis) a émis une autorisation d'utilisation d'urgence (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.

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 convalescents⁴³.

Enfin, d'autres médicaments sont à l'étude tels que des anticorps monoclonaux (sarilumab, baricitinib, gimsilumab...), des antiviraux/antiparasitaires (ivermectine⁴, ...), sans données robustes à ce stade⁴⁴.

⁴¹ 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>.

⁴² 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].

⁴³ 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-rcrxx/>.

⁴⁴ 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].

Veille sur les médicaments de la COVID-19, 20 octobre 2020- Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr