

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 octobre 2021  
Par Madame ARROZEE Sophie**

---

**COVID-19 ET TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX:  
DÉVELOPPEMENT CLINIQUE ET ANALYSE DU CONTEXTE  
RÉGLEMENTAIRE**

---

**Membres du jury :**

**Président et directeur, conseiller de thèse :** Madame PERROY Anne-Catherine,  
Docteur en pharmacie, Professeur des universités, Droit et économie  
pharmaceutique, Faculté de pharmacie de Lille

**Assesseur :** Madame TIROUVANZIAM-MARTIN Anne, Docteur en pharmacie,  
Daiichi Sankyo

**Membre extérieur :** Madame DURLIN Stéphanie, Docteur en pharmacie, ATESSIA  
Life Science Advisors



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 1/10

<b>REDACTION</b>	<b>VERIFICATION</b>	<b>APPROBATION</b>
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Bertrand Décaudin</b> Doyen 

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-président formation tout au long de la vie :	Christophe MONDOU
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directrice Générale des Services :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la faculté :	Claire PINÇON
Assesseur aux études :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Augustin CLERGIER

 Université de Lille 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 2/10

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 Université de Lille 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 3/10

M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87

 Université de Lille 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 4/10

Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNON	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 5/10

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

 Université de Lille		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal			Page 6/10

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 7/10

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 8/10

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et économie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 9/10

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	VAISSIÉ	Alix	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 10/10

#### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création



**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Remerciements

### **Madame Anne-Catherine PERROY,**

Je vous remercie d'accepter de présider le jury de cette thèse, de votre accompagnement et de vos conseils, ainsi que pour l'enseignement que vous nous avez apporté.

### **Madame Anne TIROUVANZIAM-Martin,**

Je te remercie grandement pour ton encadrement durant les années travaillées ensemble, ainsi que pour la relecture de ce document. Merci d'accepter de faire partie du jury de cette thèse.

### **Madame Stéphanie DURLIN,**

A qui j'exprime toute mon amitié, merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.

### **A mes collègues d'hier et d'aujourd'hui,**

Avec qui j'ai pu partager des moments de réflexion passionnés sur les différents sujets abordés aujourd'hui.

### **A ma famille et à mes parents,**

Pour votre soutien et votre confiance en ma réussite.

**Et enfin, à Bertrand, Romy, et Ysée.**



# Table des matières

<b>Table des matières</b> .....	<b>17</b>
<b>Table des abréviations</b> .....	<b>18</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>21</b>
<b>1. État des lieux de la maladie et prise en charge (mi-année 2021)</b> .....	<b>23</b>
1.1 Le SARS-CoV-2, introduction.....	23
1.1.1 Le virus .....	24
1.1.2 Transmission, facteurs de risque.....	26
1.1.3 Tableau clinique et classification de la maladie.....	28
1.1.4 Réponse immunitaire.....	30
1.2 Prise en charge thérapeutique (adaptée des lignes directrices internationales, mi-année 2021).....	32
<b>2. Définition des procédures réglementaires d'accès précoce et de mise sur le marché pendant l'état d'urgence sanitaire</b> .....	<b>37</b>
2.1 Accès précoce aux Etats-Unis.....	37
2.2 Accès précoce en Europe et en France .....	39
2.3 Accélérer les délais de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis.....	43
2.4 Le travail de recommandations de l'OMS .....	45
<b>3. Hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, remdésivir : histoire du développement clinique au cours de l'année 2020</b> .....	<b>47</b>
3.1 L'hydroxychloroquine et l'association lopinavir/ritonavir : histoire d'un échec.....	47
3.1.1 Rationnel pour l'utilisation de l'hydroxychloroquine et de l'association lopinavir/ritonavir (début 2020).....	48
3.1.2 Autorisations précoces et mise à disposition (France/ USA) .....	50
3.1.3 Avancée des connaissances cliniques, nouvelles conditions de prescriptions et de délivrance .....	51
3.2 Remdésivir : une première autorisation de mise sur le marché .....	53
3.2.1 Rationnel pour l'utilisation du remdésivir (début 2020).....	53
3.2.2 Autorisations et mise à disposition (France/ USA).....	55
3.2.3 Avancée des connaissances cliniques, mise à jour des recommandations .....	60
3.3 Résumé chronologique des événements réglementaires au cours de l'année 2020.....	63
<b>4. Mise en place de consensus de développement clinique et d'une action coordonnée</b> .....	<b>67</b>
4.1 Améliorer la conception des essais cliniques .....	67
4.2 Promouvoir les collaborations: les essais dits adaptatifs .....	69
4.3 Faciliter les avis scientifiques et plans pédiatriques.....	73
4.4 Faciliter l'accès aux médicaments expérimentaux.....	76
4.4.1 Faciliter l'accès grâce au financement.....	76
4.4.2 Faciliter la production .....	78
<b>5. Etat des lieux à mi- année 2021 : nouveaux développements et enregistrements réglementaires</b> .....	<b>83</b>
5.1 COVID-19 léger à modéré .....	85
5.2 COVID-19 sévère à critique .....	91
5.3 Transparence des informations et exploitation en vie réelle.....	96
<b>6. Conclusion</b> .....	<b>101</b>
<b>7. Bibliographie</b> .....	<b>103</b>
<b>8. Appendices</b> .....	<b>113</b>
<b>Demande d'autorisation de soutenance</b> .....	<b>119</b>

## Table des abréviations

<b>ACTIV</b>	Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines
<b>ACTT</b>	Adaptive COVID-19 Treatment Trial
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire D'utilisation
<b>BARDA</b>	Biomedical Advanced Research and Development Authority
<b>BLA</b>	Biologics License application
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>BPI</b>	Banque Publique d'Investissement
<b>CE</b>	Commission Européenne
<b>CHMP</b>	Comité des médicaments à usage humain
<b>CNIL</b>	Commission nationale de l'informatique et des libertés
<b>CSP</b>	Code de la Santé Publique
<b>CTAP</b>	Coronavirus Treatment Acceleration Program
<b>CTFG</b>	Clinical Trials Facilitation and Coordination Group
<b>DXM</b>	Dexaméthasone
<b>EAP</b>	Expanded Access Program
<b>ECMO</b>	Oxygénation par membrane extracorporelle
<b>ECMP</b>	Exceptional Change Management Process
<b>ECRIN</b>	European Clinical Research Infrastructure Network
<b>EUA</b>	Emergency Use Authorization
<b>EUL</b>	Emergency Use Listing
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>FAERS</b>	FDA Adverse Event Reporting System
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte Macrophage - Colony Stimulating Factor
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCSP</b>	Haut Conseil de la Santé Publique

<b>HERA</b>	Autorité Européenne De Préparation Et De Réaction Aux Situations D'urgence Sanitaire
<b>HHS</b>	U.S. Department of Health and Human Services
<b>HIPAA</b>	Health Insurance Portability and Accountability Act
<b>HMA</b>	Heads of Medicines Agencies
<b>ICH</b>	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
<b>ICMJE</b>	International Committee of Medical Journal Editors
<b>IDMC</b>	Independant Data Monitoring Committee
<b>Ig</b>	Immunoglobuline
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IND</b>	Investigational New Drug Application
<b>IRB</b>	Institutional Review Board
<b>JAK</b>	Janus Kinase
<b>mmHg</b>	Millimètre de mercure
<b>NDA</b>	New Drug Application
<b>NIAID</b>	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la Santé
<b>PIP</b>	Paediatric Investigation Plan
<b>PRIME</b>	Priority Medicines
<b>PSP</b>	Pediatric Study Plan
<b>PUT</b>	Protocole d'utilisation Thérapeutique
<b>REMAP-CAP</b>	Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia
<b>RGPD</b>	Règlement Général Sur La Protection Des Données
<b>RTU</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation
<b>SAWP</b>	Scientific Advice Working Party
<b>SDRASARS</b>	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe
<b>SGPI</b>	Secrétariat Général pour l'Investissement
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>USA/US</b>	Etats-Unis d'Amérique
<b>VOC</b>	Variants of Concern



## Introduction

*"D'un seul coup, on a presque fait que du COVID-19. Tout le reste était arrêté. Il y avait une sorte de but commun. Les décisions étaient prises selon un seul prisme, c'était soigner un maximum de malades. C'était l'Humain d'abord, alors qu'avant, c'étaient les contraintes économiques d'abord".<sup>1</sup>*

Alors la science sort elle grandie de cette épreuve ? Dans un sens oui, la recherche est allée très vite, elle en sort meurtrie aussi.

Les résultats prometteurs des premiers traitements de la maladie COVID-19 annoncés début 2020, donnant rapidement lieu à des autorisations réglementaires de type accès précoce ou autorisations de mise sur le marché (AMM) conditionnelles, sont rattrapés par la publication de résultats cliniques aux conclusions parfois contradictoires. Les consensus internationaux et nationaux de prise en charge thérapeutique évoluent donc très rapidement. Dans cette précipitation, comment assurer la meilleure prise en charge des patients, et à moindre risque ?

Le cadre réglementaire strict que nous devons suivre découle directement des scandales sanitaires liés notamment à des utilisations hors AMM ou à la mauvaise conduite des essais cliniques. Souvenons-nous des drames récents du Médiator®, des accidents des essais cliniques de TeGenero ou de Biotrial. Alors que disent les nouvelles lignes directrices de développement clinique et réglementaire, établies, elles aussi, rapidement afin d'encadrer la mobilisation de la recherche contre la COVID-19 ?

Ce document vise à étudier le contexte réglementaire, à mi-année 2021, encadrant le développement de nouveaux médicaments dans le traitement de la COVID-19 (donc excluant la prévention telle que la vaccination), dans deux des principales régions de la zone ICH<sup>2</sup>, l'Union Européenne et les Etats-Unis d'Amérique.

Pour cela, nous décrivons dans une première partie l'infection par le SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19 qui en découle, ainsi que la stratégie de prise en charge de la

---

<sup>1</sup> Dr Alexandre Bleibtreu, infectiologue, Hôpital Pitié Salpêtrière- Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), France Inter, le 15 Mars 2021, <https://www.franceinter.fr/emissions/le-7-9/le-7-9-15-mars-2021> (01:06:00)

<sup>2</sup> International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

maladie en fonction de sa sévérité (1). Dans un deuxième temps, nous rappellerons les procédures réglementaires existantes ou établies spécifiquement dans le cadre de l'urgence sanitaire afin d'autoriser l'administration de traitements spécifiques (2), et verrons ensuite comment en 2020, ces procédures ont été appliquées pour autoriser des traitements tels que l'hydroxychloroquine ou le remdésivir (3). Cet état des lieux nous conduira à évoquer les mesures (réglementaires et financières) prises afin d'encadrer et faciliter le développement clinique et pharmaceutique (4), et enfin à constater les avancées cliniques et réglementaires réalisées, à mi-année 2021 (5).

## 1. État des lieux de la maladie et prise en charge (mi-année 2021)

Cette première partie rappelle tout d'abord le contexte pandémique lié à l'infection par le virus SARS-CoV-2 à mi-année 2021 (1.1), puis évoque la prise en charge actuelle de la maladie selon les grands consensus internationaux ou nationaux (France et Etats-Unis) (1.2).

### 1.1 Le SARS-CoV-2, introduction

Fin janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclare l'émergence d'un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, urgence de santé publique de portée internationale. Initialement détecté dans la ville de Wuhan City, province d'Hubei, Chine, en 2019 (2019-nCoV), ce coronavirus est responsable de la maladie COVID-19, se manifestant notamment par l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA ou SARS en anglais).

En mars 2020, l'état de pandémie est déclaré par l'OMS. Fin juin 2021, l'OMS recense<sup>3</sup> près de 180 millions de cas confirmés de COVID-19 dans le monde, dont 3,9 millions de décès. Les taux de mortalité cumulée les plus élevées concernent les Etats-Unis d'Amérique (USA), le Brésil, l'Inde, et le Mexique. En France, à la même date<sup>4</sup>, plus de 5,8 millions de cas de COVID-19 ont été confirmés depuis le début de l'épidémie, dont 110 000 décès. La mise à disposition des premiers vaccins selon un accès précoce ou directement dans le cadre d'une AMM, et ce dès novembre 2020 aux USA, a permis l'administration d'un total de 2,4 milliards de doses dans le monde (en France, 33% de la population est par ailleurs complètement vaccinée au 29 juin 2021)<sup>5</sup>. Pour autant, en France par exemple en juin 2021 (Semaine 22, 2021), on recense encore 3120 hospitalisations dont plus de 550 en réanimation par semaine. A titre de comparaison, fin octobre 2020 (Semaine 43, 2020), soit au cours de la « deuxième vague », étaient recensées 12 000 hospitalisations dont plus de 1 800 en réanimation. Au pic de la première vague en avril 2020 (Semaine 15, 2020), 19 000

---

<sup>3</sup> WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Disponible sur: <https://covid19.who.int/> Consulté le 22 juin 2021

<sup>4</sup> Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde#block-266151> Consulté le 22 juin 2021

<sup>5</sup> <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19> Consulté le 29 juin 2021

hospitalisations dont plus de 2 700 en en réanimation étaient recensées. Ainsi, plus d'un an après la déclaration d'urgence sanitaire, la situation, compliquée par l'émergence de nouveaux variants, n'est pas complètement stabilisée, et démontre la nécessité de pouvoir traiter, au-delà de l'urgence de prévention. Nous rappellerons donc la nature du virus SARS-CoV-2 (1.1.1) ainsi que ses modes de transmission (1.1.2), les différents degrés de sévérité de la maladie COVID-19 qui en découle (1.1.3), afin de mieux comprendre la réponse immunitaire correspondante à l'infection (1.1.4).

### 1.1.1 Le virus

Les coronavirus (*Nidovirales*, *Cornidovirineae*, Famille *Coronaviridae*) tiennent leur nom de leur forme comprenant un halo en forme de couronne. Il s'agit de virus enveloppés, sphériques. Le SARS-CoV-2 (Genre *Betacoronavirus*) est un virus de 50 à 200 nm de diamètre. Il contient un génome à ARN simple brin positif (virus (+ssRNA)). Il utilise une ARN polymérase ARN-dépendante pour la réplication de son génome et la transcription de ses gènes. Le SARS-CoV-2 comprend 4 protéines structurales :

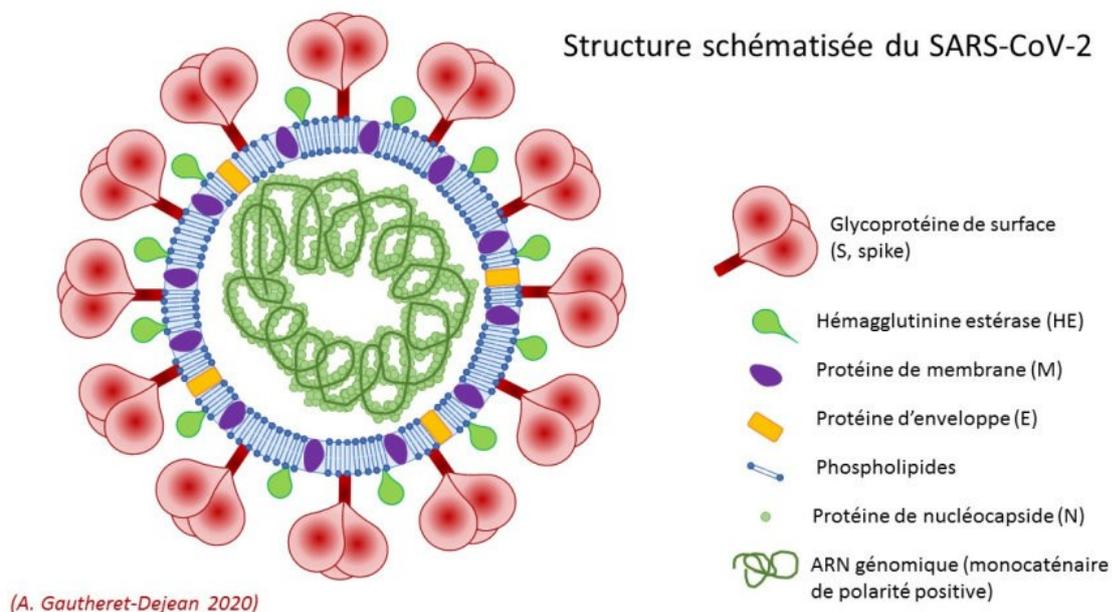
- La protéine S (spike)
- La protéine E (enveloppe)
- La protéine M (membrane)
- La protéine N (nucléocapside)

La protéine spike est responsable de l'attachement du virus et de sa fusion avec la membrane de la cellule hôte. Sa sous-unité S1 joue un rôle dans la fixation au récepteur à l'angiotensine ACE-2, présent notamment à la surface des cellules du système respiratoire, alors que la sous-unité S2 joue un rôle dans la fusion avec la membrane de la cellule hôte<sup>6</sup> (Figure 1). Le récepteur à l'angiotensine ACE-2 se retrouve à la surface des cellules de l'épithélium du nez, de la trachée, des bronches, des glandes séreuses bronchiques, des alvéoles pulmonaires, des monocytes et macrophages alvéolaires, des cellules endothéliales et des myocytes des vaisseaux

---

<sup>6</sup> Walls, A. C., Y. J. Park, et al. (2020). "Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein." *Cell* 183(6): 1735.

sanguins, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules épithéliales des tubules rénaux, mais aussi des neurones. La protéine spike est donc considérée comme un antigène d'intérêt dans le développement de potentiels traitements anti-viraux, il a en effet été démontré que les anticorps anti-protéine spike neutralisent le virus et induisent une réponse immunitaire chez l'animal<sup>7</sup>.



**Figure 1- Structure schématisée du SARS-Cov-2<sup>8</sup>**

L'émergence de variants fait l'objet d'une surveillance particulière car est susceptible d'entraîner une différence dans la transmissibilité, la sévérité de la maladie, les outils de diagnostics, de traitements ou de vaccins. Le taux de mutation nucléotidique du virus est toutefois inférieur à celui observé pour le virus de l'immunodéficience humaine VIH ou le virus de la grippe, probablement en lien avec l'existence d'une activité correctrice intrinsèque. Un premier variant du SARS-CoV-2, présentant une substitution D614G au niveau du gène codant pour la protéine Spike, est devenue en juin 2020 la souche prédominante circulant dans le monde, à la transmissibilité et à

<sup>7</sup> Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux- HAS, novembre 2020

<sup>8</sup> Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux- HAS, novembre 2020

l'infectiosité accrues. Depuis, nous pouvons notamment citer parmi les VOC<sup>9</sup> (« variants of concern ») au niveau Européen, le SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (Variant Of Concern, année 2020, mois 12, variant 01) ou « variant anglais » à la transmissibilité et à la létalité accrues portant 23 substitutions de nucléotides. Ce variant est depuis majoritaire en Europe de l'Ouest. Le variant 501Y.V2 ou variant « sud-africain », mais aussi le « variant brésilien », sont également des variants significatifs. Tous portent la mutation N501Y, se situant au niveau du site de liaison au récepteur (protéine Spike) et qui entraînerait également une transmissibilité accrue (+30 à +60%). La mutation en position 484 (E484K) entraîne de plus un échappement immunitaire significatif<sup>10</sup> (dont un échappement possible aux anticorps thérapeutiques en développement). Les virus présentant cette mutation E484K sont responsables de la reprise épidémique. En Inde, début 2021, cette reprise épidémique a été en grande partie initiée par le « variant anglais », avant l'émergence d'un mutant capable d'échappement immunitaire (lignée B.1.617, « variant Indien »).

### 1.1.2 Transmission, facteurs de risque

#### Transmission et incubation

La période de contagiosité débute 2,3 jours avant l'apparition des symptômes et atteint un pic à 0,7 jours. Puis la contagiosité diminue rapidement dans les 7 jours<sup>11</sup>. Le temps moyen d'incubation après une infection par SARS-CoV-2 est de 4 à 5 jours. La charge virale est élevée dès le début des symptômes puis décroît régulièrement jusqu'à la limite de détection à 3 semaines.

La transmission du virus est permise essentiellement par :

- Contact direct avec la personne infectée ou une surface qu'elle a contaminée ;
- Transmission aérienne (ou aéroportée) du virus via des gouttelettes ou un aérosol émis par la personne infectée (respiration, toux).

---

<sup>9</sup> European Centre for Disease Prevention and Control, liste des VOC actualisée, [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> Consulté le 4 juin 2021

<sup>10</sup> Avis du Conseil scientifique COVID-19 du 12 février 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/conseil-scientifique-covid-19>

<sup>11</sup> He, X., E. H. Y. Lau, et al. (2020). "Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19." Nat Med 26(5): 672-675.

Des symptômes apparaissent chez environ 70% des individus<sup>14</sup>. Ces individus développent ces symptômes en moyenne 2 à 7 jours après l'exposition, et au plus tard avant le 12<sup>ème</sup> jour. Il s'agit généralement de : fièvre, toux, fatigue, difficultés à respirer, perte de goût et d'odorat.

Les particularités histologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 incluent des dommages alvéolaires diffus au niveau des poumons, de façon similaire aux autres virus à atteinte pulmonaire, tels que le MERS-CoV ou l'*Influenza virus* (virus de la grippe). Cependant, même en l'absence de symptômes, l'imagerie peut être anormale<sup>12</sup>. Toutefois, une caractéristique distinctive de l'infection est l'atteinte vasculaire, avec notamment des dommages sévères au niveau endothélial, des cas de thrombose, de microangiopathie ou d'angiogenèse sévère.

La complication majeure d'une COVID-19 sévère est le SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë.) Ce syndrome inclue une dyspnée, une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique. Les séquelles respiratoires pourront être associées, notamment, à des séquelles cardiovasculaires (arythmies, cardiomyopathies, insuffisance cardiaque), rénales, complications neurologiques (encéphalopathies), accident vasculaire cérébral. Les séquelles à long terme sont actuellement mal connues. Le conseil scientifique rapporte qu'entre un et deux tiers des patients, quel que soit leur âge, ont encore des symptômes quatre mois après la contamination, principalement la fatigue, une dyspnée, des palpitations, des maux de tête et des troubles cognitifs, avec majoritairement un impact sur la qualité de vie<sup>10</sup>.

### Facteurs de risques<sup>12</sup>

Les facteurs de risque de développer une forme sévère de la maladie incluent notamment l'âge de l'individu (supérieur ou égal à 65 ans), mais également les pathologies préexistantes (comorbidités), telles que l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires, respiratoires ou rénales chroniques, le statut immunodéprimé, le cancer, et l'obésité. D'autres facteurs de risque incluent les greffes

---

<sup>12</sup> COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Internet]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Consulté le 30 Mars 2021.

d'organes ou les anomalies chromosomiques, la grossesse ou la consommation de tabac.

Bien que des manifestations pédiatriques aient été rapportées, les formes sont généralement asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, et les cas graves nécessitant une hospitalisation ayant été rapportés sont surtout le fait d'une comorbidité associée faisant craindre des complications ou la crainte d'une infection bactérienne sévère du fait d'un jeune âge inférieur à un an. Les soins ne sont donc pas spécifiques<sup>15</sup>.

### 1.1.3 Tableau clinique et classification de la maladie

Un exemple de classification de la maladie COVID-19 en fonction de la présence et de symptômes et de leur sévérité a été proposé par la Food and Drug Administration (FDA) aux USA, afin notamment d'aider au développement de nouvelles thérapies<sup>13</sup>.

- **Infection asymptomatique au SARS-CoV-2**

Dans l'ensemble de la population, une infection par le SARS-CoV-2 demeure asymptomatique dans environ 31% des cas dans l'état des connaissances actuelles (données OMS publiées en janvier 2021<sup>14</sup>).

- **Forme légère de COVID-19**

Parmi les individus développant une forme symptomatique, une infection par le SARS-CoV-2 conduira à une forme légère de COVID-19 dans 40% des cas. Ces symptômes peuvent inclure de la fièvre, de la toux, des maux de gorge, une sensation de malaise, des maux de tête, douleurs musculaires, des nausées, des vomissements, des diarrhées, une perte du goût ou de l'odorat. Il n'y a pas, dans un cas de COVID-19 à symptômes légers, de dyspnée ou de sensation d'essoufflement.

- **Forme modérée de COVID-19 (ou pneumonie)**

Dans la population développant une forme symptomatique, une infection par le SARS-CoV-2 évolue vers une maladie COVID-19 avec symptômes modérés dans 40% des

---

<sup>13</sup> FDA, guidance for industry, COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention (February 2021)

<sup>14</sup> World Health Organization - COVID-19 Clinical management: living guidance; WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1

cas. Les symptômes peuvent inclure n'importe quel symptôme de la forme légère de COVID-19, mais aussi à un essoufflement à l'effort.

Les valeurs cliniques suggérant une forme modérée seront une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 20 cycles par minute, une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 90 battements par minute, et une saturation en oxygène –SpO2– supérieure à 93% en intérieur (si prise au niveau de la mer).

- **Forme sévère de COVID-19 (ou pneumonie sévère, nécessitant un support en oxygène)**

Dans la population globale, une infection par le SARS-CoV-2 évolue vers une maladie COVID-19 avec symptômes sévères dans 15% des cas.

Les symptômes peuvent inclure n'importe quel symptôme de la forme modérée de COVID-19, mais aussi un essoufflement au repos ou une détresse respiratoire.

Les valeurs cliniques suggérant une forme sévère seront une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 30 cycles par minute, une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 125 battements par minute, et une saturation en oxygène –SpO2– inférieure ou égale à 93% en intérieur (si prise au niveau de la mer - en France, établie à 94%).

L'oxygénothérapie est généralement mise en place au cours d'une hospitalisation, au moyen de la lunette nasale<sup>15</sup>.

- **Forme critique de COVID-19 (ou SDRA, syndrome de détresse respiratoire aigüe)**

Dans la population globale, une infection par le SARS-CoV-2 évolue vers une maladie COVID-19 critique dans 5% des cas.

La mise en évidence d'une forme critique est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- D'une insuffisance respiratoire définie comme l'administration ou la nécessité d'administration d'au moins : une ventilation invasive en service de réanimation

---

<sup>15</sup> Avis du HSCP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab); 28 janvier 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20210128\\_covrectractdu.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20210128_covrectractdu.pdf)

(intubation endotrachéale) ; oxygénation à haut débit, ventilation non invasive à pression positive, ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle)

- Un état de choc (défini par une pression sanguine systolique inférieure à 90 mmHg, ou une pression diastolique inférieure à 60 mmHg ou nécessitant l'administration d'agents vasopresseurs)
- Une défaillance multiple d'organes

#### 1.1.4 Réponse immunitaire

Comment notre organisme réagit-il face à l'infection par le SARS-CoV-2 ? Le système immunitaire est composé de deux bras agissant ensemble. Le premier, l'immunité humorale ou adaptative, est notamment responsable de la production d'anticorps suite à une stimulation par un agent pathogène. Le second bras de cette réponse, est l'immunité innée, ou immédiate, agissant sans délai grâce à un ensemble de cellules tueuses capables d'éliminer les cellules infectées par des pathogènes comme les virus.

- Réponse immunitaire adaptative, spécifique (anticorps)

La réponse immunitaire adaptative se met en place uniquement suite à la rencontre d'un antigène, et met plusieurs jours à se constituer. Elle se caractérise par une séroconversion (présence d'anticorps spécifiques produits par les lymphocytes de type B) avec un pic à J14 après l'infection, chez les patients symptomatiques.<sup>16</sup> Ces anticorps sont essentiellement de type IgA et IgG, et dans une moindre mesure, IgM. Plus la maladie COVID-19 est sévère, plus le titre d'anticorps présent dans le plasma des patients serait important<sup>17</sup>. Les anticorps neutralisants produits naturellement au cours de la réponse adaptative seraient dirigés de manière prédominante contre la protéine spike (protéine S), cela représentant également le principe des principaux vaccins anti-SARS-CoV-2. Cette réponse anticorps est également accompagnée d'une réponse lymphocytaire T (réponse cellulaire), plus fréquente que la réponse anticorps, et dirigée vers de nombreuses protéines virales, comme la protéine S, ou la

---

<sup>16</sup> Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux- HAS, novembre 2020

<sup>17</sup> Long, Q. X., B. Z. Liu, et al. (2020). "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19." *Nat Med* 26(6): 845-848.

protéine de nucléocapside N. La réponse cellulaire adaptative accompagne donc la réponse anticorps, en permettant, suite à la stimulation antigénique, la sécrétion de toutes sortes de cytokines par les cellules T, et leur différenciation en cellules cytotoxiques capables de tuer les cellules infectées.

La réponse adaptative, une fois induite, peut rester en mémoire très longtemps dans nos organismes (par exemple, la réponse immunitaire contre une rougeole contractée durera toute la vie). En ce qui concerne le SARS-CoV-2, un essai de l'Imperial College de Londres<sup>18</sup> conduit sur un panel représentatif de la population anglaise adulte (365 104 adultes) après la première vague de contamination (entre juin et septembre 2020) a démontré une réduction de 26% du taux d'anticorps IgG en 4 mois, résultats concordants avec ceux d'autres coronavirus saisonniers pour lesquels une disparition des anticorps entre 6 et 12 mois après l'infection est bien connue. Une autre étude sponsorisée par le NIAID<sup>19</sup>, considère que bien que le taux d'anticorps diminue, la mémoire immunitaire suite à une infection par le SARS-CoV-2 serait durable au-delà de 8 mois après l'infection<sup>20</sup>. En effet, le taux de lymphocytes B mémoires (spécifiques du virus) augmente avec le temps et semble atteindre un plateau 8 mois après l'infection. L'immunité adaptative cellulaire (lymphocytes T notamment CD4+) est également présente et élevée 6 mois après l'infection. En outre, une réactivité croisée de la réponse cellulaire par les lymphocytes T a été rapportée, avec des réponses contre d'autres coronavirus (des individus non exposés présentant des lymphocytes T réagissant à des antigènes de SARS-CoV-2). L'impact de cette réactivité croisée, sur la protection contre la maladie ou contre la sévérité de celle-ci, reste encore à étudier, mais pourrait conférer une protection supplémentaire, et démontre l'intérêt de développer des vaccins contenant plusieurs antigènes, et non pas seulement celui de la protéine S (comme c'est par exemple le cas avec le vaccin CoVepiT actuellement développé par la société de biotechnologie Nantaise OSE Immunotherapeutics, ciblant 11 antigènes afin de générer une réponse durable des lymphocytes T mémoire). En

---

<sup>18</sup> Ward, H., G. S. Cooke, et al. (2021). "Prevalence of antibody positivity to SARS-CoV-2 following the first peak of infection in England: Serial cross-sectional studies of 365,000 adults." *Lancet Reg Health Eur* 4: 100098.

<sup>19</sup> National Institute of Allergy and Infectious Diseases

<sup>20</sup> Dan, J. M., J. Mateus, et al. (2021). "Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection." *Science* 371(6529).

effet, la réponse cellulaire est importante dans l'éradication du virus, en association avec la réponse humorale (anticorps), et l'ensemble participe à la guérison.

- Réponse inflammatoire (immunité innée non spécifique).

L'immunité innée, ou "immédiate", mise en route sans délai, implique de nombreux types cellulaires (macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules Natural Killer). On observe une production de molécules impliquées dans la réponse inflammatoire rapidement après l'infection : il s'agit de cytokines (IL-6, IL-8, IL-10...) et d'autres médiateurs (TNF-alpha). Ces molécules exercent une action antivirale locale et attirent des cellules immunitaires capables d'éliminer les cellules infectées (monocytes, macrophages, lymphocytes T). Il s'agit d'un moyen naturel de lutte contre les infections.

La production de cytokines peut toutefois s'emballer et devenir inefficace : on parle alors d'orage cytokinique (production accrue de protéine C-réactive ou CRP, de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, ou de molécules chémoattractantes). Cet emballement induit une réponse immunitaire incontrôlée, directement corrélée à la sévérité de la maladie, et dont les conséquences peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Toutefois, la production de cytokines lors de cet « orage cytokinique » chez les patients COVID-19 sévères et critiques semble moins importante qu'au cours d'autres pathologies (sepsis, syndrome de relargage des cytokines, syndrome de détresse respiratoire aigu non lié au SARS-CoV-2). Cela questionne donc le rôle exact de ces molécules ainsi que celui des molécules développées comme les anti-IL-6<sup>21</sup>.

## 1.2 Prise en charge thérapeutique (adaptée des lignes directrices internationales, mi-année 2021)

La prise en charge thérapeutique va tout d'abord inclure un traitement standard, non spécifique, dit « de support » et dépendant de la sévérité de la maladie :

---

<sup>21</sup> Leisman, D. E., L. Ronner, et al. (2020). "Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes." *Lancet Respir Med* 8(12): 1233-1244.

- **La prévention du risque thrombotique** (par héparines de bas poids moléculaire ou fondaparinux, sur 7 à 10 jours environ) diminuerait significativement la mortalité dans le contexte d'infection par SARS-CoV-2 (forme modérée à stade critique). Le risque élevé de maladie thrombo-embolique s'explique en effet par les comorbidités telles que l'obésité, la réduction de la mobilité, la réaction inflammatoire importante, plusieurs anomalies de l'hémostase suggérant un état d'hypercoagulabilité.
  
- **L'oxygénothérapie** est indiquée pour les patients hospitalisés (stade pneumonie sévère) si la saturation en oxygène est inférieure à 94 % (recommandations françaises du Haut Conseil de la Santé Publique - HCSP<sup>22</sup>). Selon la sévérité de la maladie, on considérera : l'oxygénothérapie dite conventionnelle de faible débit (canule nasale, lunettes simples, masque facial) ; et pour les cas les plus sévères, par ordre décisionnel : l'oxygénothérapie à haut débit (dispositif spécifique permettant l'humidification et le réchauffement des gaz inspirés) ; la ventilation dite non invasive à pression positive, l'ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle), puis enfin le stade d'intubation endotrachéale associée à une ventilation mécanique (ventilation dite « invasive » en service de réanimation).
  
- **L'antibiothérapie** : l'administration d'antibiotiques de façon systématique (probabiliste) fait l'objet de discussions. L'OMS<sup>23</sup> recommande une antibiothérapie probabiliste dès le stade sévère, tandis que le HCSP restreint l'antibiothérapie aux cas hospitalisés en réanimation sous ventilation mécanique invasive (fréquence des infections de l'ordre de 50 %). Aux Etats-Unis, le NIH<sup>24</sup> déconseille l'utilisation empirique d'antibiotiques quelle que soit

---

<sup>22</sup> Avis du HCSP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab); 28 janvier 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspace20210128\\_covrectractdu.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspace20210128_covrectractdu.pdf)

<sup>23</sup> World Health Organization - COVID-19 Clinical management: living guidance; WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1

<sup>24</sup> COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Internet]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Consulté le 30 Mars 2021.

la gravité de la maladie (hormis les cas de choc septique pour lesquels l'antibiothérapie est le traitement de référence).

- **La corticothérapie** est recommandée par l'ensemble des lignes directrices de prise en charge (OMS, National Institutes of Health - NIH aux Etats-Unis, HSCP en France) dès le stade oxygène-requérant (forme COVID-19 sévère), généralement par dexaméthasone administrée pendant 10 jours, son efficacité sur la diminution de la mortalité ayant en effet été démontrée, notamment dans l'essai RECOVERY conduit en Grande-Bretagne<sup>25</sup>.
- Enfin, en plus de la prise en charge standard, une **prise en charge dite plus spécifique, notamment par traitement médicamenteux**, peut être proposée, et fait l'objet de divergences dans les différentes lignes directrices, à mi-année 2021. Cela concerne notamment l'administration d'anticorps monoclonaux, seuls ou en association, dirigés spécifiquement contre le virus, ou contre l'activation de cytokines pro-inflammatoires. Les anticorps sont en effet des outils thérapeutiques pouvant être produits activement suite par exemple à une vaccination, ou administrés de façon passive comme dans le cas de ces immunothérapies. Alors que le NIH aux USA recommande clairement l'utilisation de ces anticorps monoclonaux chez le patient avec un COVID-19 modéré, non hospitalisé (par exemple les associations bamlanivimab/étésevimab ou casirivimab / imdevimab), en France le HSCP dénonce un risque d'échappement total ou partiel et d'émergence de nouveaux variants, malgré leur disponibilité depuis mars 2021 sous forme d'ATU de cohorte<sup>26</sup>. Enfin, le tocilizumab, agissant sur la voie inflammatoire, est recommandé par le NIH aux USA, en association à la dexaméthasone, chez les patients les plus sévères récemment hospitalisés, alors que le HSCP en France considère le niveau de

---

<sup>25</sup> RECOVERY Collaborative Group- (2020) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 384(8): 693-704

<sup>26</sup> Avis du HSCP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 (tocilizumab et anticorps monoclonaux), 23 Mars 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=997>

preuve encore insuffisante pour cette association, notamment dans la population la plus critique<sup>27</sup>.

- Le remdésivir, bien qu'ayant une AMM en Europe et aux États-Unis, n'est plus recommandé en France ou par l'OMS. Le NIH aux USA continue de le recommander dans les formes hospitalisées sévères, oxygéno-requérantes.
- Un inhibiteur de la voie JAK agissant sur l'inflammation, le baricitinib (Olumiant®), et bénéficiant d'une AMM dans l'arthrite rhumatoïde et dans l'eczéma, est recommandé par le NIH aux USA en association avec la dexaméthasone, avec ou sans remdésivir, dans les formes sévères uniquement.
- Enfin, l'administration de plasma de convalescents, est recommandée également dans certains cas aux USA et en France, bien que le niveau de preuve de son efficacité soit également faible (résultats contradictoires entre les données issues du programme EAP d'accès précoce aux USA<sup>28</sup> et ceux, négatifs sur la mortalité *versus* un bras contrôle, de l'étude RECOVERY au Royaume-Uni<sup>29</sup>).

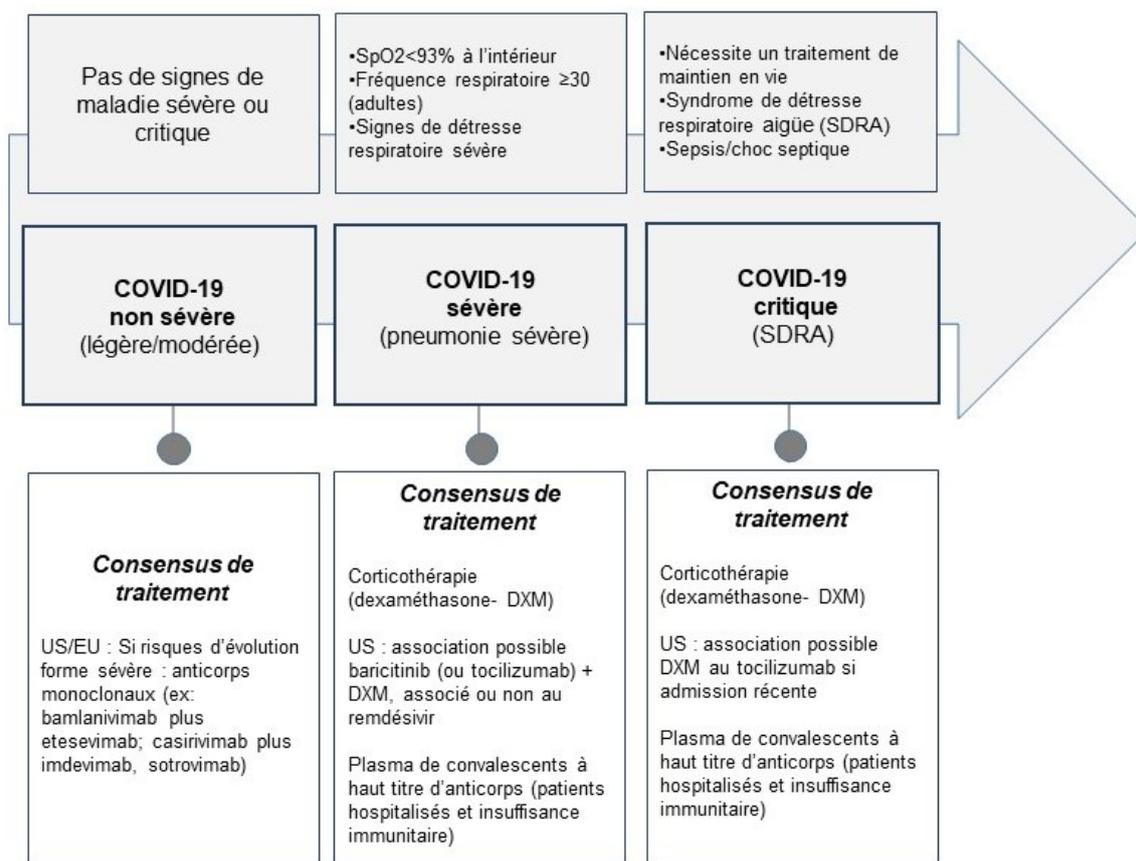
La Figure 2 représente de façon schématique les recommandations de prise en charge au niveau national, à mi-année 2021, adaptées des lignes directrices aux USA (NIH) et en France (HSCP).

---

<sup>27</sup> Avis du HSCP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 : : antagonistes des récepteurs IL1 et IL6, 17 juin 2021

<sup>28</sup> COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health [Internet]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Consulté le 12 juillet 2021.

<sup>29</sup> RECOVERY Collaborative Group- (2021) Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 397(10289): 2049-2059



**Figure 2- Consensus de prise en charge médicamenteuse, juin 2021 (adapté des lignes directrices NIH/HSCP France)<sup>30, 31, 32</sup>**

Comment expliquer les différences de consensus de prise en charge entre les Etats tels que les USA et la France ? Ces recommandations, qui évoluent rapidement, sont le produit, non seulement des évaluations scientifiques par les différentes agences réglementaires de type FDA ou EMA, mais aussi des résultats émergents d'essais cliniques comme nous le verrons par la suite au travers des exemples de l'hydroxychloroquine et du remdésivir.

<sup>30</sup> COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Internet]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

<sup>31</sup> Avis du HSCP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 (tocilizumab et anticorps monoclonaux), 23 Mars 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=997>

<sup>32</sup> Avis du HSCP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab); 28 janvier 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20210128\\_covrecthractdu.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20210128_covrecthractdu.pdf)

## 2. Définition des procédures réglementaires d'accès précoce et de mise sur le marché pendant l'état d'urgence sanitaire

Différentes procédures réglementaires peuvent être intéressantes pour permettre l'accès à des médicaments prometteurs, avant leur AMM. Nous aborderons les grands principes d'accès précoce aux Etats-Unis (2.1) et en Europe dont la France (2.2), ainsi que les mécanismes de dépôts réglementaires et de revue des dossiers de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Europe (2.3). Enfin l'OMS joue un rôle majeur de revue scientifique pendant l'état d'urgence sanitaire, afin d'aider aux prises de décisions réglementaire au niveau national, nous aborderons les mécanismes mis à sa disposition (2.4).

### 2.1 Accès précoce aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, l'accès précoce (en dehors d'un essai clinique) à un traitement n'étant pas encore sur le marché, est rendu possible durant l'état d'urgence sanitaire par deux mécanismes : l'*Expanded Access Program* (EAP) et l'*Emergency Use Autorization* (EUA).

- **L'EAP** est soit conduit pour un seul patient (*individual patient EA*), soit pour une population de taille intermédiaire de patients (*intermediate EA*), ou soit pour une population étendue de patients, lorsque le produit est activement destiné à être mis sur le marché au regard des résultats disponibles (*treatment ou widespread EA*). Les critères à remplir dans tous les cas sont : le caractère sérieux ou menaçant le pronostic vital de la maladie, l'absence d'alternative thérapeutique, le bénéfice supposé du traitement (au moins évidence préliminaire d'efficacité), et l'impossibilité de participer à un essai clinique conventionnel (21 CFR 312.305(a)). La demande d'EAP est soumise à la FDA dans le cadre d'un IND (*Investigational New Drug Application*), et doit également être généralement approuvée par un comité d'éthique (*Institutional Review Board, IRB*)<sup>33</sup>.
- **L'EUA** ou *Emergency Use Autorisation* n'existe que dans le cadre d'une déclaration d'état d'urgence sanitaire conformément à la section 564(b) du

---

<sup>33</sup> FDA Guidance for industry, Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use, October 2017

FD&C Act, émise par le Département de la santé humaine HHS (établie en date du 4 février 2020 pour l'épidémie de SARS-CoV-2). Ce système d'accès précoce va également permettre l'utilisation de traitements non autorisés dans des situations d'urgence sanitaire afin de diagnostiquer, traiter, ou prévenir des maladies sévères ou menaçant le pronostic vital, en l'absence d'alternative approuvée par la FDA. Historiquement, la première EUA a porté sur un vaccin contre l'anthrax, en 2005, destiné aux membres du département américain de la défense, déployés au niveau mondial dans des zones à risque. Une demande d'EUA devra remplir les critères suivants<sup>34</sup>: évidence préliminaire d'efficacité et analyse du bénéfice/risque. Cette analyse pourra porter sur les données pré-cliniques *in vitro* ou *in vivo*, sur l'ensemble des données cliniques chez l'homme, y compris dans des essais étrangers. La quantité de données de sécurité à fournir dépendra de la nature de la maladie, de l'indication visée, et du recul sur la classe thérapeutique. De plus, les capacités de production et le processus de fabrication doivent être annoncés dans la demande. Le principe de l'EUA prévoit une possibilité de demande de dérogation aux principes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), mais toutefois, la FDA précise que les produits les plus matures seront considérés en priorité.

Il est à noter que ni les EAP, ni les EUA, ne constituent un recueil de données d'efficacité au même titre qu'un essai clinique conduit de façon randomisée avec un bras contrôle. De même, les données générées ne sont aujourd'hui pas suffisamment encadrées pour être intégrées à des dossiers de demande de mise sur le marché. En outre, les patients inclus dans un EAP, non éligibles à un essai clinique, ont souvent une maladie plus sévère que les patients d'essai clinique. Les données de pharmacovigilance générées, quant à elles, suivent le schéma déclaratif de l'IND dans le cas des EAP, et le processus de déclaration « MedWatch Adverse Event Reporting program » pour les EUA (concerne effets indésirables sérieux, décès, erreurs médicamenteuses). Les données de sécurité issues des EUA autorisées pendant la

---

<sup>34</sup> FDA Guidance for industry, Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities, January 2017

pandémie COVID-19 sont par ailleurs rendues publiques sur la base de données FAERS<sup>35</sup>.

## 2.2 Accès précoce en Europe et en France

En Europe, l'usage compassionnel de médicaments est prévu à l'article 83 du Règlement (CE) n° 726/2004 encadrant les procédures communautaires d'autorisation des médicaments à usage humain. L'usage compassionnel est réservé aux cas de maladies invalidantes, chroniques, graves, ou considérée comme mettant la vie en danger, et en l'absence d'alternative autorisée dans l'état membre concerné. Le médicament concerné doit soit avoir fait l'objet d'une demande d'AMM, soit être en cours d'essais cliniques. Les programmes d'accès précoces sont décidés et implémentés au niveau de chaque Etat Membre indépendamment. Toutefois, l'article 83 prévoit que l'EMA peut également établir des avis concernant l'usage compassionnel d'un médicament éligible à la procédure centralisée de mise sur le marché (avis sur les conditions d'utilisation, les conditions de distribution et les patients cibles), afin d'aider les Etats Membres dans leurs propres évaluations. La procédure d'avis établie à l'article 83 est déclenchée par un ou plusieurs Etat(s) Membre(s). Dans sa ligne directrice, l'EMA précise qu'un tel avis devra reposer sur une présomption d'efficacité issue au moins d'essais exploratoires de phase 2, et compte-tenu de toutes les données de sécurité disponibles. Nous verrons que cette procédure a été déclenchée une seule fois dans le cadre de la pandémie Covid-19, pour l'antiviral remdésivir.

Cette possibilité d'accès précoce se traduit en France (avant le 1<sup>er</sup> juillet 2021) par les mécanismes d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), de type nominative (ATUn) ou de cohorte (ATUc), mais aussi par les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) dans le cas de médicaments bénéficiant déjà d'une AMM dans une autre indication. Ces mécanismes sont tous autorisés par l'ANSM<sup>36</sup>. A la différence d'une ATUn demandée par un médecin prescripteur pour un patient nommément désigné, l'ATUc est sollicitée par le laboratoire, et concerne un groupe ou sous-groupe

---

<sup>35</sup> Base de données publique FAERS [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>

<sup>36</sup> L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

de patients, traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Pour une demande d'ATUc, la demande d'AMM doit avoir été déposée ou l'entreprise intéressée doit s'engager à la déposer dans un délai déterminé. Pour être autorisé sous forme d'ATU, l'efficacité et la sécurité du médicament en l'état des connaissances scientifiques devront être fortement présumées, et dans le cas des ATUc, au moyen de données d'efficacité et de sécurité résultants d'essais thérapeutiques conduits en vue de la demande d'AMM. Une demande d'ATUc se formule donc à un stade avancé de développement clinique. La RTU est quant à elle élaborée par l'ANSM afin d'encadrer des prescriptions hors AMM dont l'efficacité serait présumée. Dans tous les cas, les ATU/RTU sont accordées pour une durée déterminée, renouvelable. Les données de pharmacovigilance générées par les ATU/RTU sont transmises par le laboratoire exploitant à la base européenne Eudravigilance (effets indésirables graves et non graves), et au moyen d'un rapport périodique de synthèse à l'ANSM.

Les médicaments faisant l'objet d'ATU sont fournis aux établissements de santé par le titulaire d'exploitation, selon un montant laissé libre. Il est toutefois prévu que les dépenses des établissements de santé de médicaments sous ATU, ou ayant bénéficié d'une ATU et en attente d'un financement définitif (post-ATU) soient prises en charge grâce au fond de financement de l'innovation pharmaceutique. Au-delà d'une limite par patient au titre d'une année civile, le laboratoire reverse la différence perçue sous forme de remise aux régimes d'assurance maladie (Loi de financement de la sécurité sociale 2017). Dans le cas des RTU, c'est la commission de la transparence au sein de la HAS qui a compétence pour se prononcer sur la prise en charge par l'assurance maladie.

Ce dispositif a été révisé depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021 par l'article 78 de la loi n° 2020-1576 de financement de la sécurité sociale pour 2021. Cette réforme introduit les mécanismes :

- « **D'accès précoce** » pour les médicaments innovants destinés à faire l'objet d'une demande d'AMM (sous un délai de 2 ans maximum) ou ayant obtenu une AMM mais en attente de prise en charge, soit correspondant aux ATUc. L'accès précoce (pré ou post-AMM) est autorisé par la Haute Autorité de Santé sur avis

conforme de l'ANSM (pré-AMM uniquement), pour une durée de 1 an renouvelable (article L5121-12 du code de la santé publique - CSP).

- « **D'accès compassionnel** », autorisé par l'ANSM, qui couvre les situations où aucun essai clinique de type commercial n'est en cours en France. L'accès est autorisé soit pour un patient nommé à la demande du médecin prescripteur, correspondant anciennement aux ATUn (délivré pour 1 an renouvelable), soit pour une cohorte de patients, à la demande de l'ANSM ou du ministère, lorsque le médicament dispose déjà d'une AMM dans une autre indication, correspondant anciennement aux RTU, délivré pour 3 ans renouvelables (article L5121-12-1 du CSP).

Ces 2 nouveaux mécanismes visent à assurer un accès rapide pour les patients atteints de maladie grave, rare ou invalidante, à des médicaments de façon anticipée, lorsqu'aucun traitement approprié n'existe en France et que le traitement ne peut être différé, dans un cadre sécurisé et pris en charge par l'assurance maladie. Dans le cas de l'accès précoce pour les médicaments innovants, l'efficacité devra être "fortement présumée" (donc sur la base d'essais cliniques au moins de phase 2 (preuve de concept), comme pour les ATUc, dont les résultats pourront être préliminaires ou basés sur des critères de jugement intermédiaires, selon la date de dépôt de la demande). Dans le cas de l'accès compassionnel, l'efficacité devra être "présumée" (critères donc plus larges tout comme pour les ATUn ou les RTU). Une prise en charge par l'assurance maladie avec principe de remises annuelles, tout comme pour l'ancien principe de l'ATU, est prévue pour les 2 mécanismes d'autorisations, de manière automatique et immédiate dès l'autorisation. De la même manière que pour l'ancien dispositif post-ATU, la prise en charge au titre de l'accès précoce entre l'AMM et le remboursement est prévue dans le cadre de cette réforme et permet donc de façon avantageuse d'assurer une continuité dans la disponibilité du médicament (article L162-16-5-1 du code de la sécurité sociale). Il est par ailleurs souligné que la demande de remboursement au titre de l'AMM doit être réalisée dans le mois suivant la délivrance de l'AMM. Ce dispositif de prise en charge post-AMM au titre de l'accès précoce, pour des traitements dits innovants, représente donc une capacité de réactivité majeure face à la lenteur administrative encore constatée aujourd'hui. Dans le rapport Innovation Santé 2030 du Conseil stratégique des industries de santé, une

durée moyenne de 200 à 250 jours est en effet toujours constatée entre la première demande de remboursement et la publication de l'arrêté fixant le prix du médicament<sup>37</sup>.

Enfin, en France, l'article L. 5121-12-1-2 du CSP encadre les prescriptions dites « hors AMM », en prévoyant qu'une spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'un accès précoce et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le caractère hors AMM de la prescription doit être alors clairement mentionné sur l'ordonnance (III du même article). La double condition : absence d'alternative médicamenteuse, et évidence scientifique disponible, doit donc être remplie pour justifier d'une telle prescription hors AMM. Afin de faire face à l'épidémie de Covid-19, un dispositif particulier est alors rapidement mis en place en France, et instaure le régime spécifique de l'état d'urgence sanitaire, qui permet notamment l'encadrement des prescriptions hors AMM, en autorisant le Premier ministre à prendre, par décret, toute mesure permettant la mise à la disposition des patients de médicaments appropriés pour l'éradication de la catastrophe sanitaire (9° de l'Article L. 3131-15 du CSP, instauré par la loi N°2020-290 du 23 mars 2020 d'urgence pour faire face à l'épidémie de COVID-19 ). Ce dispositif a notamment été utilisé pour l'encadrement de la prescription d'hydroxychloroquine, dont nous reparlerons dans la suite de ce document. Depuis, un projet de loi vise à pérenniser, pour les cas de catastrophe sanitaire, le régime de l'état d'urgence sanitaire, afin d'assurer une meilleure réactivité<sup>38</sup>.

Les procédures d'accès précoce (EAP/EUA aux USA et ATU/RTU ou accès précoce/compassionnel en France) sont des sources d'information précieuse sur l'utilisation des médicaments, tant sur le plan de l'efficacité clinique que sur le plan de

---

<sup>37</sup> Innovation santé 2030, 29 Juin 2021, Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) [Internet]. Disponible sur: [https://gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante\\_innov30\\_a4\\_07\\_vdefdp.pdf](https://gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf)

<sup>38</sup> Projet de loi instituant un régime pérenne de gestion des urgences sanitaires (PRMX2033569L) enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 21 décembre 2020.

la sécurité d'emploi. Pourtant, ces données ne sont généralement pas intégrées aux dossiers de mise sur le marché. Nous verrons à la fin de ce document comment l'utilisation des données « en vie réelle » (hors essais clinique) est abordée par les autorités dans le cadre de la pandémie COVID-19.

### 2.3 Accélérer les délais de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis

Tant en Europe qu'aux Etats-Unis, des outils réglementaires existent afin d'accélérer la mise sur le marché de ces traitements, et sont susceptibles d'être utilisés dans le cadre des traitements de la maladie COVID-19. Ces outils visent à :

- Encourager le développement clinique :

En Europe, la désignation PRIME (*Priority Medicines*) mise en place depuis 2016 au sein de l'EMA vise à mettre en évidence tôt au cours du développement (dès la phase 1/2) les thérapies ciblant un besoin médical non satisfait ou représentant un intérêt majeur par rapport aux thérapies existantes. Cela permet un dialogue intensifié entre le développeur et l'Agence Européenne et une confirmation précoce à l'accès à la procédure accélérée d'enregistrement. Aux USA, la *Fast Track Designation*<sup>39</sup>, mise en place dès 1997, est un outil destiné aux thérapies ciblant une pathologie sévère et un besoin médical non satisfait (démonstration pouvant se faire de manière précoce dès le stade de données non-cliniques). Enfin, la *Breakthrough Therapy Designation* mise en place en 2012 concerne les thérapies ciblant une pathologie sévère et ayant démontré un intérêt significatif par rapport aux thérapies disponibles sur le marché (des données cliniques notamment de phase 2 seront donc nécessaires pour cette désignation). L'intérêt de ces désignations sera également un dialogue intensifié entre le développeur et la FDA, et l'éligibilité du médicament aux procédures d'enregistrement de type *Rolling Review* voire à d'autres procédures accélérées d'enregistrement.

- Accélérer les délais d'évaluation des dossiers de mise sur le marché :

---

<sup>39</sup> 21 U.S. Code § 356 - Expedited approval of drugs for serious or life-threatening diseases or conditions

En Europe, les traitements médicamenteux destinés à être utilisés pour des patients atteints de COVID-19 seront généralement éligibles à la procédure communautaire centralisée de mise sur le marché, tel que le prévoit l'article 3 du Règlement (CE) 726/2004 (soit en tant que substance active développée après 2004, et destinée à traiter une maladie virale, en tant que médicament présentant un intérêt thérapeutique majeur, ou en tant que médicament de type anticorps monoclonal). Cette procédure permet un accès direct à l'ensemble du marché communautaire. Dans le cadre de la pandémie de COVID-19, l'EMA annonce l'utilisation de 2 types de revues de dossier d'enregistrement : la *Rolling Review*, et l'évaluation accélérée (*Accelerated Assessment*). La *Rolling Review* est une procédure exceptionnelle de revue qui n'existe en Europe que dans le cas de situations d'urgence sanitaire. Elle permet l'évaluation anticipée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP, au sein de l'EMA) des modules du dossier de demande d'AMM déjà complets (par exemple non-clinique), transmis par le demandeur au fur et à mesure, selon des critères de temps définis à l'avance. Chaque cycle de revue dure environ 15 jours. La procédure formelle d'évaluation centralisée, qui démarre à réception du dossier de demande d'AMM jugé complet, est alors accélérée considérablement. Le deuxième type de revue possible au niveau de l'EMA pour les médicaments indiqués dans la maladie COVID-19 est l'*Accelerated Assessment*, permettant une revue en 150 jours au lieu de 210 jours<sup>40</sup>. Cette procédure accélérée d'évaluation est destinée aux médicaments présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique. Enfin, nous pouvons également citer la possibilité pour le CHMP de procéder, à la demande du directeur exécutif de l'Agence ou du représentant de la Commission, à la revue scientifique et à l'élaboration d'une recommandation concernant les conditions d'utilisation d'un médicament: il s'agit de l'article 5(3) du règlement (CE) No. 726/2004. Une telle revue a par exemple permis dans le cadre de la dexaméthasone (autorisée selon des AMM nationales et largement génériquée), d'établir une recommandation pouvant servir aux Etats Membres recevant des demandes de variation des différents titulaires d'AMM.

Aux Etats-Unis, l'équivalent permettant d'accélérer les délais de revue de demandes de mise sur le marché (NDA pour New Drug Application ou BLA pour Biologics License

---

<sup>40</sup> Article 14(9) du Règlement (CE) No 726/2004

application) est la *Priority Review*<sup>41</sup>, désignation destinée aux thérapies ciblant une pathologie sévère et susceptibles d'apporter un bénéfice thérapeutique majeur. Cette désignation permet un temps de revue raccourci à 6 mois, au lieu de 10 mois. La FDA prévoit également une revue de type *Rolling Review* sur le même modèle que celui décrit précédemment dans le cas de l'EMA.

- Accélérer l'approbation avant même les résultats confirmatoires d'essais cliniques :

Les mécanismes d'autorisations dites conditionnelles permettent la mise sur le marché précoce de médicaments, en attente de résultats confirmatoires d'études principales. En Europe, une autorisation conditionnelle<sup>42</sup> (assortie donc de conditions comme la soumission de rapports finaux d'études), est accordée lorsque les bénéfices immédiats attendus dépassent les risques connus, dans un intérêt de santé publique comme par exemple un état d'urgence sanitaire. Elle est valide 1 an puis doit être renouvelée. Aux USA, le principe de l'AMM conditionnelle est l'*Accelerated Approval*, mis en place dès 1992 suite à la crise du SIDA. Le risque associé à l'AMM conditionnelle, est de fait celui de ne pas obtenir de résultats confirmatoires suffisants, ce qui serait donc susceptible d'entraîner un retrait de la mise sur le marché (volontaire comme celui effectué début 2021 par AstraZeneca pour le durvalumab dans le cancer de la vessie avancé ou métastatique, 4 ans après son autorisation conditionnelle aux USA<sup>43</sup>, ou suite à une revue par la FDA, comme en 2011 pour le bevacizumab en association au paclitaxel dans le cancer du sein métastatique, 3 ans après son autorisation<sup>44</sup>).

## 2.4 Le travail de recommandations de l'OMS

Afin de conclure ce chapitre, il est intéressant d'évoquer également les actions possibles de l'OMS en termes d'évaluation et recommandations scientifiques en cas

---

<sup>41</sup> Prescription Drug User Fee Act, 1992

<sup>42</sup> Article 14(7) du règlement (CE) No. 726/2004

<sup>43</sup> Communiqué de Presse, AstraZeneca, 22 février 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/voluntary-withdrawal-imfinzi-us-bladder-indication.html>

<sup>44</sup> Sasich, L. D. and S. R. Sukkari (2012). "The US FDA's withdrawal of the breast cancer indication for Avastin (bevacizumab)." Saudi Pharm J 20(4): 381-385.

de déclaration d'état d'urgence sanitaire. Deux mécanismes sont en effet disponibles pour les développeurs: la liste d'utilisation en situation d'urgence ou EUL (*Emergency Use Listing*), pouvant reposer sur l'évaluation d'usage compassionnel d'une agence nationale, et la procédure de pré-qualification établie en 2001 pour les médicaments disposant déjà d'une autorisation par une agence nationale. Ces procédures vont permettre d'accélérer les procédures réglementaires nationales (d'autorisation/d'import) au niveau mondial et donc de répondre au besoin universel en produits de santé.

Dans le cas d'une EUL, les données d'efficacité, de sécurité, de qualité, et un plan de gestion des risques sont revues par un comité d'experts indépendants. Le demandeur doit s'engager par ailleurs à poursuivre le développement et à soumettre une demande de pré-qualification avec les données additionnelles. L'EUL a une durée limitée à la situation d'urgence sanitaire.

La pré-qualification d'un médicament par l'OMS va permettre notamment de s'assurer que les substances actives et produits finis sont sûrs, appropriés, et correspondent aux standards de qualité les plus exigeants. Des inspections de sites de fabrications mais aussi de sites cliniques, des contrôles qualité sont ainsi organisés par l'OMS.

Ainsi, les procédures établies au sein de l'OMS permettent une coopération riche et essentielle incluant développeurs et agences de santé nationales. Ces dernières peuvent en effet participer aux évaluations conduites par l'OMS, et dans tous les cas bénéficier de l'expertise du réseau.

Pour finir, la coopération au niveau mondial s'élargit grâce à l'initiative OPEN<sup>45</sup> qui permet à l'OMS et aux agences réglementaires hors UE de participer aux évaluations scientifiques conduites (réunions du CHMP) par l'EMA. Une phase pilote a démarré en décembre 2020, incluant notamment l'Australie, le Canada, le Japon et la Suisse.

---

<sup>45</sup> EMA/73033/2021- Questions and Answers on the Pilot Project 'OPEN'

### 3. Hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, remdésivir : histoire du développement clinique au cours de l'année 2020

Dans ce chapitre, nous traiterons des développements de l'hydroxychloroquine, de l'association lopinavir/ritonavir (3.1), et du remdésivir (3.2), en tant qu'exemples de développement et d'autorisations réglementaires accordées au cours de l'année 2020, marquant un réel tournant dans le processus de développement des traitements de l'infection au SARS-CoV-2. L'ensemble des événements réglementaires au cours de l'année 2020 sera enfin schématisé (3.3)

#### 3.1 L'hydroxychloroquine et l'association lopinavir/ritonavir : histoire d'un échec

La chloroquine et ses dérivés, dont l'hydroxychloroquine introduite dès 1955 et bénéficiant d'un meilleur profil de sécurité, ont été historiquement utilisés pour traiter diverses maladies dont le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde et le paludisme. En France, les laboratoires Sanofi Aventis France commercialisent le sulfate d'hydroxychloroquine sous la dénomination PLAQUENIL® 200 mg, comprimé pelliculé, et le sulfate de chloroquine sous la dénomination NIVAQUINE® 100 mg, comprimé sécable. Cette spécialité est aujourd'hui indiquée dans le traitement de certaines affections rhumatologiques et de certains lupus, ainsi que dans la prévention des lucites.

L'association fixe lopinavir/ritonavir (spécialité princeps : KALETRA®, disponibles avec différentes présentations orales, dont une solution buvable) est autorisée depuis plus de 20 ans dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Nous aborderons tout d'abord le rationnel scientifique ayant conduit à considérer dans l'urgence l'utilisation de ces traitements (3.1.1) et détaillerons ainsi les procédures réglementaires appliquées en conséquence (3.1.2), avant de constater que l'émergence de nouvelles données a rapidement conduit au retrait de ces autorisations (3.1.3).

### 3.1.1 Rationnel pour l'utilisation de l'hydroxychloroquine et de l'association lopinavir/ritonavir (début 2020)

#### Hydroxychloroquine

Début 2020, le rationnel de l'utilisation de l'hydroxychloroquine comme traitement de la maladie COVID-19 repose sur des données non-cliniques et sur son mécanisme d'action. L'action anti-virale de l'hydroxychloroquine serait en effet liée à l'augmentation du pH endosomal nécessaire à la fusion cellulaire du virus, et à l'interférence avec la glycosylation des récepteurs cellulaires au SARS-CoV-2. L'hydroxychloroquine aurait également une action synergique immuno-modulatrice.

*In vitro*, une première étude<sup>46</sup> conduite sur plusieurs molécules, dont la chloroquine mais aussi le remdésivir, antiviral à l'étude dans l'infection à Ebola Virus, a montré que ces agents bloquent de manière efficace l'infection par le SarsCov-2, sur un modèle de lignée cellulaire rénale (VéroE6). Toutefois, cette efficacité ne semble pas reproductible à d'autres modèles non-clinique humains ou animaux plus complexes, fragilisant ainsi ce rationnel<sup>47</sup>.

L'enthousiasme et la mobilisation<sup>48</sup> autour de l'hydroxychloroquine sont alors directement liés à la publication de plusieurs études, notamment chinoises et françaises :

- Dans l'étude prospective française conduite à Marseille sur 36 patients et également publiée (pre-print) en mars 2020 sur [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org)<sup>49</sup>, l'hydroxychloroquine (600 mg/jour) permet de réduire significativement la charge virale au Jour 7 chez les patients hospitalisés pour COVID-19, et son action est de plus renforcée par l'antibiotique azithromycine. Les biais de cette étude sont : la taille et l'hétérogénéité de l'échantillon (patients hospitalisés mais

---

<sup>46</sup> Wang, M., R. Cao, et al. (2020). "Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro." *Cell Res* 30(3): 269-271.

<sup>47</sup> Funnell, S.G.P., Dowling, W.E., Muñoz-Fontela, C. et al. Emerging preclinical evidence does not support broad use of hydroxychloroquine in COVID-19 patients. *Nat Commun* 11, 4253 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17907-w>

<sup>48</sup> Communiqué de presse, AFP, 18 Mars 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-sanofi-pret-a-offrir-aux-autorites-francaises-des-millions-de-doses-d-un-anti-paludique-apres-des-essais-prometteurs\\_3872627.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-sanofi-pret-a-offrir-aux-autorites-francaises-des-millions-de-doses-d-un-anti-paludique-apres-des-essais-prometteurs_3872627.html)

<sup>49</sup> Gautret P, Lagiera JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20037135>

soit : asymptomatiques, forme légère, forme modérée voire sévère de COVID-19), pas de réel bras témoin, l'absence de contrôle du traitement standard administré pouvant également inclure des antibiotiques, et le choix du critère de jugement (uniquement virologique ici).

- L'étude rétrospective chinoise de Yu et al<sup>50</sup> diffusée sur [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org) (serveur « pre-print ») en mai 2020 est la première étude observant l'effet de l'hydroxychloroquine (400 mg/jour) sur la mortalité de patients atteints de forme critique (SDRA) de COVID-19. Dans cette étude conduite chez 568 patients dans 1 centre clinique chinois, la mortalité dans le bras hydroxychloroquine (n=48 patients) a été significativement réduite par rapport au bras contrôle (n=520 patients) recevant un traitement standard à base d'antiviraux et d'antibiotiques (mortalité 18,8% contre 45,8%, respectivement, p<0,001). Les biais de cette étude sont : la taille de l'échantillon pour le bras traitement actif et l'inclusion des patients dans un seul centre clinique.

#### Association lopinavir/ritonavir

De la même manière, début 2020, des données *in vitro* et *in vivo* montrent que cette association antivirale présente une activité contre des virus similaires (SARS-coV et MERS-coV). Une étude clinique chinoise<sup>51</sup>, randomisée, en ouvert, comparant 99 patients hospitalisés recevant l'association antivirale pendant 14 jours, à un bras contrôle de 100 patients recevant un traitement standard, n'a pas montré d'amélioration significative sur le critère de jugement principal (temps jusqu'à amélioration d'au moins 2 points sur une échelle ordinaire à 7 points)

L'avis du Haut Conseil de Santé Publique du 23 mars 2020<sup>52</sup> reconnaît l'intérêt potentiel de ces molécules mais avec toutefois de très fortes réserves compte-tenu de la méthodologie de ces essais, ainsi que du faible recul clinique.

---

<sup>50</sup> Bo Yu. et al Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 medRxiv 2020.04.27.20073379; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20073379>

<sup>51</sup> Cao, B., Y. Wang, et al. (2020). "A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19." N Engl J Med 382(19): 1787-1799.

<sup>52</sup> Avis du HSCP relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19, 23 Mars 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20200323\\_coronsarscovrecomthrap.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20200323_coronsarscovrecomthrap.pdf)

### 3.1.2 Autorisations précoces et mise à disposition (France/ USA)

#### En France

Dès lors, l'hydroxychloroquine, de surcroît en association avec l'azithromycine, est prescrite hors AMM, comme cela est notamment indiqué dans le protocole thérapeutique de L'IHU MÉDITERRANÉE INFECTION (version toujours en vigueur au 29 janvier 2021)<sup>53</sup>. Indépendamment de la gravité de la maladie, de son caractère symptomatique ou non, et du besoin d'hospitalisation (stratégie locale du « test and treat »). Le protocole pour les patients dont l'infection a été confirmée est le suivant (une fois les contre-indications levées) :

Hydroxychloroquine 200 mg fois 3 par jour pendant 10 jours pendant le repas, en association avec l'azithromycine (ZITHROMAX®) 250 mg 2 comprimés le premier jour puis 1 comprimé par jour pendant 4 jours soit 5 jours au total pendant le repas. Au total, 1 boîte de 30 comprimés de PLAQUENIL® (Prix TTC constaté le 01/01/2020 en France: 4,17 euros) et 1 boîte de 6 comprimés de ZITHROMAX® (Prix TTC constaté le 01/02/2021 en France: 8,15 euros) sont nécessaires à la prise en charge d'1 patient.

Ainsi, suite aux recommandations thérapeutiques du Haut Conseil de la santé publique (23 mars 2020), 2 décrets (n° 2020-314 du 25 mars 2020 et n° 2020-337 du 26 mars 2020) viennent encadrer la prescription hors AMM de l'hydroxychloroquine et de l'association lopinavir/ ritonavir, en particulier pour les patients atteints d'une maladie COVID-19 sévère ou critique, ainsi que les modalités de prise en charge par l'Assurance Maladie (conformément aux principes établis par la loi N°2020-290 du 23 mars 2020 d'urgence). La prescription et la délivrance du médicament est ainsi autorisée et réservée au milieu hospitalier. L'ANSM doit élaborer un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) à l'attention des professionnels de santé et établir les modalités d'une information adaptée à l'attention des patients. Pourquoi, alors que la recommandation temporaire d'utilisation existe en France, et aurait pu sécuriser la prescription d'hydroxychloroquine, substituer ce principe d'autorisation par un mécanisme de décrets ?

---

<sup>53</sup> Protocole thérapeutique pour la prise en charge ambulatoire du COVID-19 à l'IHU MEDITERRANEE INFECTION, 29 janvier 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2021/02/PROTOCOLE-COVID-HDJ-29-JAN-2020.pdf>

## Aux Etats-Unis : EUA

Aux Etats-Unis, au même moment, une autorisation exceptionnelle similaire (Emergency Use Authorization (EUA)) est accordée en date du 28 mars 2020 par la FDA au phosphate de chloroquine et au sulfate d'hydroxychloroquine pour le traitement de la maladie COVID-19. Cette autorisation est restreinte aux patients hospitalisés adultes ou adolescents (de plus de 50kg), ne pouvant participer à un essai clinique.

### 3.1.3 Avancée des connaissances cliniques, nouvelles conditions de prescriptions et de délivrance

De larges essais cliniques sont par la suite conduits sur ces molécules. En mai 2020, une étude observationnelle publiée dans la revue Lancet (Mehra et al<sup>54</sup>, voir Appendice n°1) annonce un rapport bénéfice/risque négatif de l'hydroxychloroquine. Cette étude fait par la suite l'objet d'une rétractation pour cause méthodologique. Le même mois, une petite étude interventionnelle randomisée (Tang W et al<sup>55, 56</sup>, voir Appendice n°1) conduite sur 150 patients n'annonce pas de différence entre les groupes sur la négativation de la charge virale à 28 jours. Dans son rapport, la FDA constate que malgré plusieurs dosages à l'étude, aucun n'a permis d'établir un quelconque effet antiviral. La méthodologie des études présentées est également contestable (taille de l'échantillon, homogénéité des populations), et leurs résultats discordants entre eux.

En conséquence, l'EUA du phosphate de chloroquine et du sulfate d'hydroxychloroquine est retirée en date du 15 juin 2020. L'EMA appelle à une prescription sous surveillance étroite, sans toutefois remettre en question les programmes nationaux d'utilisation compassionnelle<sup>57</sup>.

---

<sup>54</sup> Mehra, M. R., F. Ruschitzka, et al. (2020). "Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis." Lancet 395(10240): 1820.

<sup>55</sup> Tang, W., Z. Cao, et al. (2020). "Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial." BMJ 369: m1849.

<sup>56</sup> Mehra, M. R., F. Ruschitzka, et al. (2020). "Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis." Lancet 395(10240): 1820.

<sup>57</sup> COVID-19: reminder of the risks of chloroquine and hydroxychloroquine, EMA, 29 mai 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine>

En France, le décret n°2020-630 du 26 mai 2020 abroge l'article 19 du décret n° 2020-548 du 11 mai 2020 reprenant, à la suite des décrets de mars, les conditions de prescription dérogatoire de l'hydroxychloroquine ainsi que de l'association lopinavir/ritonavir.

Par la suite, comme cela est indiqué dans le rapport du 23 juillet 2020 du HCSP<sup>58</sup>, aucune des études analysées conduites sur l'hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine ne permet de conclure à l'intérêt de ce médicament, que ce soit en curatif ou en prophylaxie. Quant à l'association lopinavir/ritonavir, le même rapport établi qu'au total, plusieurs essais ont été interrompus en raison de son inefficacité.

Deux méta-analyses reprises dans la ligne directrice de l'OMS de décembre 2020<sup>59</sup>, l'une concernant l'hydroxychloroquine (sur un total de 10 921 participants hospitalisés ou non), l'autre concernant l'association lopinavir/ritonavir (sur un total de 7 429 participants hospitalisés ou non), ne permettent pas non plus de conclure à une amélioration en termes de mortalité ou sur le besoin de ventilation mécanique. Les études de plus grande ampleur et les plus robustes telles que RECOVERY, SOLIDARITY, ou DISCOVERY (voir Appendice n°1 pour plus de détails), n'aboutissent pas non plus à une conclusion en faveur de ces molécules, notamment en termes d'amélioration du risque de mortalité. Au total, l'OMS déconseille hautement la prise en charge par ces traitements.

Fin octobre 2020, l'ANSM rend un avis défavorable à la demande de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour l'hydroxychloroquine, formulée en août 2020 par l'IHU MEDITERRANEE INFECTION.

A ce jour, la prescription d'hydroxychloroquine en France dans le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19 se fait donc en dehors de son AMM et repose sur le principe de libre prescription du médecin (Article R4127-8 du CSP).

---

<sup>58</sup> Rapport du HCSP relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19, 23 juillet 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20200723\\_corsarcovactdelapriencha.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20200723_corsarcovactdelapriencha.pdf)

<sup>59</sup> Therapeutics and COVID-19, Living Guideline, 17 December 2020, World Health Organization [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337876>

Au niveau mondial, en avril 2021, Médecins Sans Frontières dénonce face à la gravité de la crise sanitaire au Brésil, la désinformation et la distribution de « kits-COVID » à grande échelle contenant notamment de l'hydroxychloroquine, prescrits à la fois comme traitement prophylactique et curatif à la COVID-19<sup>60</sup>.

### 3.2 Remdésivir : une première autorisation de mise sur le marché

Nous verrons tout d'abord le rationnel scientifique pour l'utilisation du remdésivir (3.2.1), conduisant de manière simultanée à des autorisations de type compassionnel mais également aux dépôts de demande d'AMM (3.2.2), et verrons enfin que l'émergence de nouvelles données aux résultats contradictoires a conduit à des divergences d'interprétation au niveau national quant à la recommandation ou non de ce traitement, malgré la validité de l'AMM (3.2.3).

#### 3.2.1 Rationnel pour l'utilisation du remdésivir (début 2020)

Le remdésivir est un dérivé monophosphate d'un analogue nucléosidique de l'adénine, à l'action inhibitrice de l'ARN polymérase virale, développé par les laboratoires Gilead dans le traitement des infections virales des virus à ARN, et notamment du virus Ebola. Il ne dispose pas d'AMM au moment de la pandémie de COVID-19. L'efficacité du remdésivir a été démontrée *in vitro* sur l'infection par le SARS-CoV-2, sur un modèle de lignée cellulaire rénale (VéroE6)<sup>61</sup>, mais également chez l'animal sur des modèles de singes notamment dans la forme prophylactique du traitement. Dans le traitement de l'infection sévère par le virus SARS-CoV-2, la posologie de remdésivir étudiée est celle utilisée dans la prise en charge de l'infection à virus Ebola, sur une durée totale de 10 jours, à savoir chez les sujets  $\geq 40$  kg : 200 mg à J1, puis 100 mg/j de J2 à J10. Le choix de cette dose de départ à 200 mg a été extrapolé à partir de la dose chez le singe n'entraînant pas d'effet indésirable (NOAEL<sup>62</sup>).

Les propriétés pharmacocinétiques du remdésivir (absorption, distribution, métabolisme) ont été étudiées chez le volontaire sain. Toutefois, il n'y a pas à ce stade

---

<sup>60</sup> Communiqué de presse, MSF, 14 avril 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.msf.fr/communiqués-presse/covid-19-au-brésil-l-absence-de-reponse-adaptée-des-autorités-a-conduit-le-pays-a-une-catastrophe-humanitaire>

<sup>61</sup> Wang, M., R. Cao, et al. (2020). "Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*." *Cell Res* 30(3): 269-271.

<sup>62</sup> No Observed Adverse Effect Level

de données chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. Les premières données de pharmacovigilance du remdésivir sont issues de précédentes études de phase 1 chez le volontaire sain (138 patients) ou des de phase 2 et 2/3 chez le patient dans le traitement de l'infection à Ebola virus (total 213 patients). Aucun signal particulier de sécurité clinique n'est à noter à ce stade.

En date du 2 avril 2020, l'EMA rend un avis favorable sur un usage compassionnel du remdésivir, chez les patients âgés d'au moins 12 ans, et atteints de COVID-19 critique, nécessitant une ventilation mécanique, et ne pouvant être intégrés à un essai clinique<sup>63</sup>. Cet avis (délivré donc au même moment que les premières autorisations réglementaires exceptionnelles accordées à l'hydroxychloroquine en France et aux Etats-Unis) repose sur le mécanisme d'action, les résultats précliniques *in vitro* et les données de sécurité clinique dans d'autres indications, la gravité de la maladie et de l'absence de médicaments approuvés à ce stade. Cet avis sert donc de référentiel aux Etats Membres pour leurs propres autorisations d'utilisation compassionnelle (par ex. ATU de cohorte en France délivrée le 2 juillet 2020).

Toutefois, des exigences de pharmacovigilances sont assorties à cette opinion, ainsi, en accord avec l'article 83(6) du règlement (CE) No 726/2004 des rapports périodiques de sécurité (PSUR) devront être transmis tous les 6 mois.

Par ailleurs, fin mars 2020, la FDA accorde la désignation *Fast Track* au remdésivir.

Les premières conclusions cliniques sur l'efficacité du remdésivir, disponibles peu de temps après, soit fin avril 2020, reposent principalement une étude pivotale académique et deux études supports :

- L'étude ACTT (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*<sup>64</sup>), étude académique sponsorisée par le NIAID, conduite sur 1063 patients hospitalisés pour COVID-19 modéré à critique (remdésivir : 537 patients, placebo : 521 patients). La durée de traitement par remdésivir était ici la durée standard de 10 jours. Le critère majeur d'évaluation était la durée de rétablissement à J29, défini sur la base d'une échelle ordinale à 8 points. Les premières conclusions

---

<sup>63</sup> EMA/178637/2020 Summary on compassionate use: Remdesivir Gilead, 03 April 2020

<sup>64</sup> Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov: NCT04280705

intermédiaires (suite à l'analyse effectuée par un DSMB, comité indépendant à l'étude) annoncent alors de façon encourageante un bénéfice clinique sur la durée de rétablissement, plus courte de 31% chez les patients traités par remdésivir (analyse sur l'ensemble de la population en intention de traiter), statistiquement significatif : 11 jours versus 15 jours ; Hazard Ratio (HR) =1,32.

- D'autres études en ouvert, dites support, portent notamment sur la comparaison de deux schémas d'administration : 10 jours ou seulement 5 jours. Ces études support avaient pour critère majeur d'évaluation le statut clinique au 11<sup>ème</sup> ou au 14<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation<sup>65</sup>. Chez le patient atteint de COVID-19 sévère (étude GS-US-540-5773), ces deux schémas montrent une efficacité similaire. Dans les cas de COVID-19 modéré (étude GS-US-540-5774), le schéma d'administration plus court sur 5 jours semble même apporter des résultats supérieurs, alors que le schéma d'administration sur 10 jours n'apporte pas de différence significative avec des patients recevant uniquement un traitement standard. Dans cette population, les résultats sont donc à prendre avec précaution mais sembleraient jouer en faveur d'un traitement plus court pour les cas les plus simples.

Au total, des données cliniques d'efficacité sont alors disponibles sur plus de 1300 patients traités par le remdésivir, dans le cadre d'une hospitalisation pour COVID-19 modéré, sévère à critique.

### 3.2.2 Autorisations et mise à disposition (France/ USA)

Au regard de ces premiers résultats cliniques, l'opinion du CHMP concernant l'usage compassionnel du remdésivir par les Etats-Membres est revue début mai 2020 pour élargir la population (incluant initialement les seuls patients en état critique nécessitant une ventilation mécanique) à l'ensemble des patients dès le stade COVID-19 sévère (c'est-à-dire avec simple support en oxygène). De plus, compte-tenu de résultats comparables entre les schémas d'administration 5 jours et 10 jours chez le patient COVID-19 sévère, le schéma sur 5 jours est préconisé pour les patients n'étant pas

---

<sup>65</sup> Center For Drug Evaluation And Research, NDA 214787: Combined Cross-discipline Team leader, Division Director and ODE Director Summary Review, October 21, 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/214787Orig1s000Sumr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214787Orig1s000Sumr.pdf)

au stade critique (c'est-à-dire COVID-19 sévère ne nécessitant pas de ventilation mécanique invasive).

Ainsi, en France, une ATU de cohorte est octroyée par l'ANSM le 2 juillet 2020 dans l'indication adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (donc à partir de COVID-19 sévère). La prescription du remdésivir en France bénéficie alors d'un cadre légal dès le mois de juillet, en attendant l'AMM. En octobre 2020, plus de 50 pays comme le Japon ou le Royaume-Uni (Early Access to Medicines Scheme (EAMS)) ont également autorisé au travers d'une procédure compassionnelle le remdésivir<sup>66</sup>.

Aux Etats-Unis, une *Emergency Use Authorization* (EUA) est accordée par la FDA au même moment, en date du 1<sup>er</sup> mai 2020. Cette autorisation est initialement accordée non seulement chez l'adulte mais aussi chez l'enfant dès 3,5 kg (bien que des données pédiatriques et notamment de pharmacocinétique ne soient pas disponibles, comme le souligne par ailleurs le rapport du CHMP<sup>67</sup>), dès le stade COVID-19 sévère oxygéno-requérant. Comme pour l'avis européen du CHMP, le schéma d'administration sur 5 jours est préconisé pour les patients adultes ou pesant plus de 40 kg n'étant pas au stade critique (c'est-à-dire ne nécessitant pas de ventilation mécanique invasive). Pour les autres populations (patients atteints d'un COVID-19 critique ou patients entre 3,5 kg et 40 kg), le schéma d'administration sur 10 jours est conservé. En août 2020, la FDA élargit par ailleurs cette EUA à l'ensemble des patients hospitalisés pour COVID-19 (c'est-à-dire incluant alors le stade modéré), après revue de données plus complètes de l'étude principale ACTT du NIAID mais aussi de l'étude supportive GS-US-540-5774. Pourtant, aucune différence statistiquement significative dans l'étude principale du NIAID n'a été observée au niveau du sous-groupe de patients atteints d'une maladie légère à modérée, sur le critère majeur du temps jusqu'à rétablissement (taille de l'échantillon : 105 patients représentant 11,3% des patients de l'étude).

En accord avec les réglementations pédiatriques aux USA et en Europe, des plans d'investigation pédiatriques sont proposés et approuvés, au moment de la demande

---

<sup>66</sup> Communiqué de presse, Gilead, 1<sup>er</sup> octobre 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/10/gilead-sciences-update-on-supply-and-distribution-of-veklury-remdesivir-in-the-united-states>

<sup>67</sup> EMA/178637/2020 Summary on compassionate use: Remdesivir Gilead, 03 April 2020, rev 2.

de mise sur le marché, correspondant à un engagement de conduire des études cliniques (efficacité, sécurité, pharmacocinétique) sur le remdésivir chez l'enfant de 0 à 18 ans.

Au mois de juin 2020, le prix d'un protocole de traitement par remdésivir est estimé à 2000 Dollars US, et les laboratoires Gilead annoncent, face à la demande croissante, pouvoir fournir à fin 2020 suffisamment de doses pour traiter 2 millions de patients<sup>68</sup>.

Les dossiers de demande de mise sur le marché sont déposés en Europe et aux Etats-Unis, suivant les procédures de *Rolling Review* permettant une revue en amont des sections disponibles par les autorités, dès le mois d' avril 2020. Aux USA, la procédure obtient aussi le statut de *Priority Review* permettant de raccourcir les délais d'évaluation. L'intégralité du dossier soumis, la procédure formelle d'évaluation démarre en Europe le 8 juin 2020 et aux USA le 7 août 2020. Les rapports finaux des études principales NIAID mais aussi des étude support n'étant attendus qu'à la fin de l'année 2020, une autorisation conditionnelle est sollicitée en Europe par les laboratoires Gilead.

Les dossiers d'enregistrement, équivalents en terme de contenu en Europe et aux USA (voir Appendice n°2 pour plus de détails), reposent sur les résultats principaux des mêmes études précédemment citées, à savoir :

- L'étude académique majeure ACTT-1 du NIAID. Pour rappel, l'étude principale du NIAID est statistiquement positive sur le critère principal de jugement « délai jusqu'à rétablissement » dans l'ensemble de la population en intention de traiter. Les analyses en sous-groupe montrent cependant que l'efficacité est limitée à un sous-groupe de la population atteinte de COVID-19 sévère (score de gravité 5 = hospitalisés avec oxygénothérapie à faible débit). La répartition de la population dans les bras de traitement a été jugée satisfaisante et correctement représentative de la population générale. Le critère secondaire, amélioration du stade clinique au Jour 15, ainsi que les résultats sur la mortalité au Jour 15, sortent également en faveur du groupe remdésivir, avec toutefois un effet dominé par les patients avec score de gravité 5 à l'inclusion. Par

---

<sup>68</sup> Reuters : Gilead targets remdesivir supply for two million COVID-19 patients by year-end, 22 juin 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/idUSKBN23T1Y9>

ailleurs, dans son rapport d'évaluation, le CHMP questionne le rôle potentiel de l'administration concomitante de corticostéroïdes sur les résultats cliniques.

- Les deux études de phase 3 en ouvert comparant les régimes d'administration sur 5 jours et sur 10 jours (l'une chez le patient COVID-19 sévère et l'autre chez les patients COVID-19 modéré, cette dernière étant munie d'un bras contrôle « traitement standard seul»). Ces études ont été conduites chez 397 et 584 patients âgés d'au moins 12 ans, respectivement, et avaient pour critère d'évaluation principal le statut clinique (sur une échelle ordinale à 7 points). Dans ces études, la répartition de la population dans les bras de traitement a été jugée satisfaisante et correctement représentative de la population générale. Pour rappel, dans l'étude conduite chez les patients COVID-19 sévère, il n'est pas relevé de différence statistiquement significative entre les deux schémas d'administration. Chez les patients COVID-19 modéré, un bénéfice clinique est observé uniquement pour le schéma d'administration sur 5 jours par rapport au traitement standard seul. La FDA reconnaît dans son rapport d'évaluation un biais possible lié à l'absence d'aveugle sur ces études.
- Le rapport d'évaluation tient également compte d'une petite étude chinoise (étude CO-US-540-5758 ; Wang et al<sup>69</sup>) randomisée en double aveugle versus placebo sur 237 patients adultes atteints de COVID-19 sévère, favorisant le remdésivir (bien que non significativement) sur le critère principal « délai jusqu'à rétablissement à Jour 28» (sur une échelle ordinale à 6 points) mais arrêtée de manière précoce (pour cause de contrôle de la pandémie à Wuhan) donc présentant un défaut statistique de puissance. Dans cette étude, 155 patients ont été traités par remdésivir et 78 patients ont reçu le placebo, sur une durée protocolaire de traitement de 10 jours.

Au total, considérant les données encore incomplètes chez le patient atteint de COVID-19 au stade modéré (notamment au regard de l'étude du NIAID semblant favoriser uniquement le stade sévère), le CHMP donne une opinion favorable<sup>70</sup> en date du 25

---

<sup>69</sup> Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov: NCT04257656

<sup>70</sup> EMA/357513/2020, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report: Veklury, 25 June 2020

juin 2020 (soit 17 jours après la réception du dossier complet de demande d'AMM) au VEKLURY® (remdésivir) pour le traitement des adultes et adolescents avec une maladie COVID-19 au stade sévère uniquement (pneumonie nécessitant une oxygénothérapie haut débit ou de type non invasive). Considérant les résultats d'efficacité similaires des schémas 5 et 10 jours, la durée de traitement recommandée est d'au moins 5 jours, ne dépassant pas 10 jours. Consécutivement, l'AMM conditionnelle est délivrée le 3 juillet 2020 par la Commission Européenne. Par la suite, les données de mortalité à 28 jours transmises confirment l'absence significative d'efficacité du remdésivir dans la sous-population COVID-19 critique (c'est-à-dire nécessitant une oxygénothérapie par ventilation mécanique ou ECMO). L'indication thérapeutique est alors modifiée afin de préciser que seuls les patients sous oxygénothérapie (de type bas ou haut débit ou autre ventilation non invasive au début du traitement) pourront bénéficier du traitement<sup>71</sup>. En juin 2021, la Commission Européenne renouvelle pour 1 an l'AMM conditionnelle du VEKLURY®, dans la même indication thérapeutique.

Aux USA, la demande d'AMM (NDA) est autorisée par la FDA en date du 22 octobre 2020<sup>72</sup> (soit 76 jours après la réception du dossier complet). L'indication est ici plus large puisqu'elle concerne l'ensemble des patients (adultes et adolescents) hospitalisés (donc y compris au stade modéré ou critique). Le schéma posologique conservé est celui de l'EUA de mai 2020 : schéma sur 5 jours préconisé (jusqu'à 10 jours si pas de bénéfice observé) pour les patients au stade modéré à sévère, et schéma sur 10 jours préconisé pour les patients au stade critique (c'est-à-dire nécessitant une ventilation mécanique invasive ou ECMO). Suite à cette autorisation, les indications couvertes par l'AMM aux USA sont retirées de l'EUA (indications adultes et adolescents, pour ne conserver dans l'EUA que la population entre 3,5 kg et 40 kg).

---

<sup>71</sup> EMA/691378/2020, Veklury 5622 II 12; Type II variation assessment report; décembre 2020

<sup>72</sup> Center For Drug Evaluation And Research, NDA 214787 approval, VEKLURY (remdesivir), FDA, 22 octobre 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2020/214787Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2020/214787Orig1s000ltr.pdf)

**Tableau 1 Remdésivir : autorisation de mise sur le marché (EU/US)**

<p align="center"><b>VEKLURY® (remdésivir)</b>  <b>AMM Européenne centralisée</b>                      (Décision N° (2020) 4639 du 3 juillet 2020, mise à jour                      Décision N° (2020) 9591 du 21 décembre 2020)</p>	<p align="center"><b>VEKLURY® (remdésivir)</b>  <b>FDA Label</b>                      (22 octobre 2020)</p>
<p>Traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) présentant une pneumonie <b>nécessitant une oxygénothérapie (oxygénothérapie à bas ou haut débit ou autre ventilation non invasive au début du traitement)</b></p>	<p>Traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) présentant une maladie COVID-19 <b>nécessitant une hospitalisation.</b></p>

Comment expliquer le rationnel de la FDA de délivrer une autorisation au VEKLURY® pour les tous les patients hospitalisés (y compris ceux ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et les patients au stade critique sous ventilation invasive), alors même que l'Agence Européenne s'est voulue plus prudente en réservant cette autorisation à la seule population au stade sévère nécessitant une oxygénothérapie? Pour rappel, les données chez le patient atteint de COVID-19 critique (c'est-à-dire nécessitant ventilation mécanique invasive/ECMO) ne semblent pas montrer d'efficacité dans l'étude ACTT/NIAID, et les données chez le patient atteint de COVID-19 modéré sont à ce stade peu concluantes (pas d'effet significatif observé dans l'étude ACTT/NIAID et pas de différence entre un traitement par remdésivir sur 10 jours et un traitement standard dans l'étude GS-US-540-5774).

### 3.2.3 Avancée des connaissances cliniques, mise à jour des recommandations

Suite à ces AMM, de nouveaux résultats sur un plus grand nombre de patients, conduisent à une réévaluation des lignes directrices internationales et nationales, de consensus de traitement.

En octobre 2020 (soit au moment de l'AMM accordée par la FDA), sont annoncés les résultats de l'étude internationale SOLIDARITY<sup>73</sup> conduite par le consortium Solidarity de l'OMS sur 11 266 patients hospitalisés dans 30 pays, qui annoncent l'absence de bénéfice notamment sur la mortalité des molécules étudiées dont le remdésivir (schéma sur 10 jours reçu par 2743 patients, soit 4 fois plus que dans l'étude ACTT/NIAID), lopinavir et hydroxychlorquine. L'essai Discovery, conduit par l'Inserm (étude « fille » de SOLIDARITY), annonce par ailleurs également en janvier 2021 stopper son bras remdésivir, suite à une analyse intermédiaire de l'essai sur 776 patients hospitalisés pour COVID-19 sévère, dont 389 avaient reçu du remdésivir et 387, des soins standard. Ces résultats n'apportent en effet pas de preuve de l'efficacité du remdésivir après 15 jours<sup>74</sup>.

En France, le 31 août 2020, la demande de remboursement de la spécialité VEKLURY® est retirée. Le rapport de la commission de la transparence de la HAS<sup>75</sup>, annonce en effet restreindre le périmètre du remboursement du remdésivir par rapport à l'AMM européenne, ne retenant un service médical rendu (SMR faible) que dans la population COVID-19 sévère nécessitant une oxygénothérapie à faible débit. L'ATU de cohorte française, arrêtée officiellement le 24 octobre 2020 suite à l'obtention de l'AMM, ne pourra alors pas bénéficier d'une prise en charge au titre du dispositif « post ATU ».

Les lignes directrices internationales sont également mises à jour afin de refléter les résultats contradictoires et insuffisants du remdésivir. Une analyse en sous-groupes sur le panel d'essais principaux du remdésivir (7333 participants), menée par le GDG (Guideline Development Group) de l'OMS, conclut en novembre 2020 à une insuffisance du niveau de preuve d'efficacité du remdésivir chez le patient hospitalisé (COVID-19 modéré à critique), sur les critères suivants : mortalité, besoin en

---

<sup>73</sup> WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19-interim WHO SOLIDARITY trial results. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>

<sup>74</sup> Communiqué de presse, INSERM, 27 janvier 2021 : Discovery arrête de tester le Remdesivir contre la Covid-19, faute de preuves de son efficacité [Internet]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/discovery-arrete-de-tester-le-remdesivir-contre-la-covid-19-faute-de-preuves-de-son-efficacite/42034/>

<sup>75</sup> Commission de la transparence, Avis 16 septembre 2020 ; VEKLURY 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et solution à diluer pour perfusion

ventilation mécanique, délai jusqu'à rétablissement<sup>76</sup>. En conclusion, l'OMS **ne recommande pas l'utilisation du remdésivir chez le patient COVID-19 hospitalisé.**

Au niveau des pays, l'avis de l'OMS n'est toutefois pas systématiquement repris :

Aux Etats-Unis, malgré une autorisation très large de la FDA (patient hospitalisé COVID-19 de modéré à critique), la ligne directrice du NIH<sup>77</sup>, dans sa version de février 2021, ne recommande l'utilisation du remdésivir **pour la seule population COVID-19 sévère**, et de préférence en association avec un corticostéroïde (dexaméthasone), chez les patients les plus sévères.

En France, le HCSP a été saisi par la Direction générale de la santé en date du 27 octobre 2020, afin d'actualiser ses recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des patients atteints de COVID-19. Dans son rapport du 25 novembre 2020<sup>78</sup>, le HCSP conclut également à un possible bénéfice du remdésivir limité aux seuls patients hospitalisés avec oxygène-requérance équilibrée par une oxygénothérapie conventionnelle (donc excluant les COVID-19 modéré ou critique), et recommande toutefois **de ne pas prescrire le remdésivir**, quelles que soient la situation clinique et les modalités de prise en charge des patients, en dehors des essais cliniques randomisés.

Au même moment, la Commission Européenne annonce début octobre 2020 la signature d'un contrat-cadre de passation conjointe de marché avec Gilead pour la fourniture de remdésivir permettant le traitement de jusqu'à 500 000 patients (contrat d'achat anticipé). 36 pays sont partie prenante de ce contrat : l'ensemble des pays de l'Union Européenne, l'Islande et la Norvège, le Royaume-Uni, ainsi que six pays candidats et candidats potentiels (Albanie, République de Macédoine du Nord, Monténégro, Serbie, Bosnie-Herzégovine et Kosovo). Cela fait suite au contrat passé

---

<sup>76</sup> Therapeutics and COVID-19, Living Guideline, 20 November 2020, World Health Organization [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729>

<sup>77</sup> COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Internet]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Consulté le 6 mai 2021.

<sup>78</sup> Avis du HCSP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19) du 25 novembre 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=954>

entre la Commission et Gilead, financé par l'instrument de soutien d'urgence (ESI) de la Commission, pour un montant total de 70 M€, en vue de l'obtention de 33 380 traitements de VEKLURY® distribués dans l'UE et au Royaume-Uni entre août et octobre 2020.

Ainsi, malgré une recommandation défavorable du HSCP dès novembre 2020 de la prescription de remdésivir, le même rapport rappelle qu'afin de garantir l'accès aux doses de remdésivir allouées par la Commission européenne, stockées par Santé publique France, les doses seront mises à disposition des prescripteurs hospitaliers, pour répondre à des besoins thérapeutiques non couverts par ailleurs. Le recours à la spécialité doit cependant être strictement réservé aux patients hospitalisés pour COVID-19 avec pneumonie nécessitant une oxygénothérapie conventionnelle conformément à l'avis de la HAS<sup>79</sup>.

Les résultats du premier trimestre 2021 des laboratoires Gilead<sup>80</sup>, rendus publics en avril 2021, mentionnent des ventes de 1,4 milliard Dollars US pour le VEKLURY®, dont 820 millions pour les seuls Etats-Unis d'Amérique où environ la moitié des patients hospitalisés pour COVID-19 reçoivent un traitement standard à base de VEKLURY®, au moment de la publication de ces résultats.

### 3.3 Résumé chronologique des événements réglementaires au cours de l'année 2020

L'année 2020 a donc été marquée par l'émergence de traitements donnant lieu à des autorisations réglementaires, aux résultats aujourd'hui controversés dans les lignes directrices de traitement internationales ou nationales. La mobilisation de la recherche clinique est sans précédent et concerne aussi bien de nouvelles molécules que le repositionnement de molécules déjà connues. En juin 2021, plus de 5000 résultats de recherche sont référencés sur <https://clinicaltrials.gov>. La vue interactive du site [bio.org](https://www.bio.org)<sup>81</sup> dénombre 379 substances actives en développement clinique (vaccins,

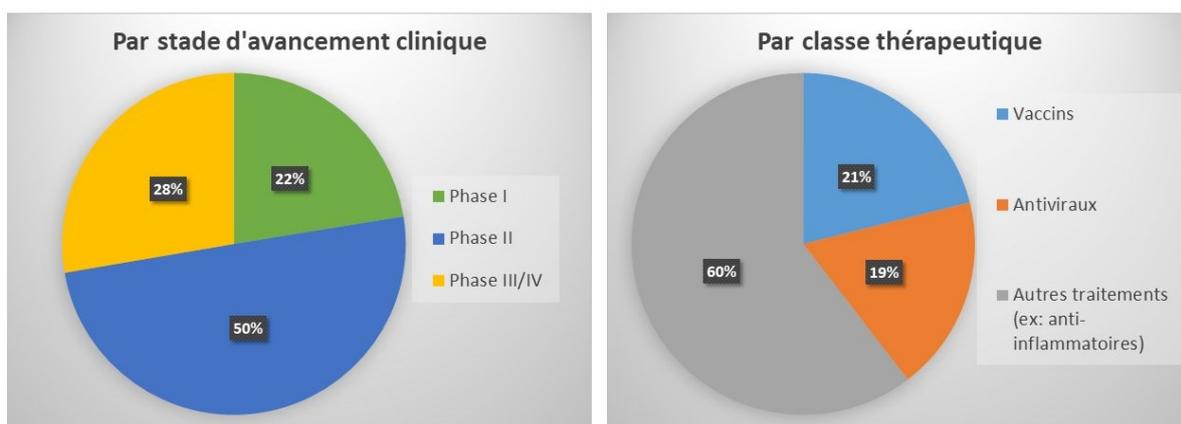
---

<sup>79</sup> INSTRUCTION N° DGS/CORRUS/PP2/DGOS/PF2/2020/174 du 21 octobre 2020 relative à l'approvisionnement des établissements de santé en doses de la spécialité pharmaceutique VEKLURY® (remdesivir) détenues par l'Agence nationale de santé publique (SpF).

<sup>80</sup> Gilead Sciences Announces First Quarter 2021 Financial Results [Internet]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20210429005880/en/>

<sup>81</sup> <https://www.bio.org/policy/human-health/vaccines-biodefense/coronavirus/pipeline-tracker> [Internet]. Consulté le 6 mai 2021

thérapies antivirales ou autres traitements) dont 105 (28%) sont au moins en phase 3 (Figure 3). Les traitements antiviraux (tels que le remdésivir ou le lopinavir/ritonavir) représentent uniquement 19% des substances en développement clinique, alors que les autres traitements (agissant par exemple sur la phase inflammatoire) sont représentés à hauteur de 60%. Parmi les traitements antiviraux (tels que le remdésivir), 70% sont de nouvelles substances actives, c'est-à-dire développées initialement dans l'indication COVID-19, alors que parmi les autres traitements tels que les anti-inflammatoires, seuls 11% sont de nouvelles substances actives, la majorité des traitements à l'étude étant des repositionnements comme pour l'hydroxychloroquine.



**Figure 3- Substances actives en développement clinique (source : bio.org, juin 2021)**

La figure 4 suivante clôt ce chapitre en reprenant de façon chronologique les étapes de développement clinique et réglementaire franchies au cours de l'année 2020. Fin 2020, ainsi, seul le VEKLURY® bénéficie d'une AMM en Europe et aux USA. Avec la publication de résultats défavorables notamment en ce qui concerne l'amélioration du taux de survie, l'OMS ou le HSCP en France ne recommandent pas l'utilisation du remdésivir, pourtant toujours utilisé et recommandé aux USA chez les patients hospitalisés avec une maladie COVID-19 sévère.

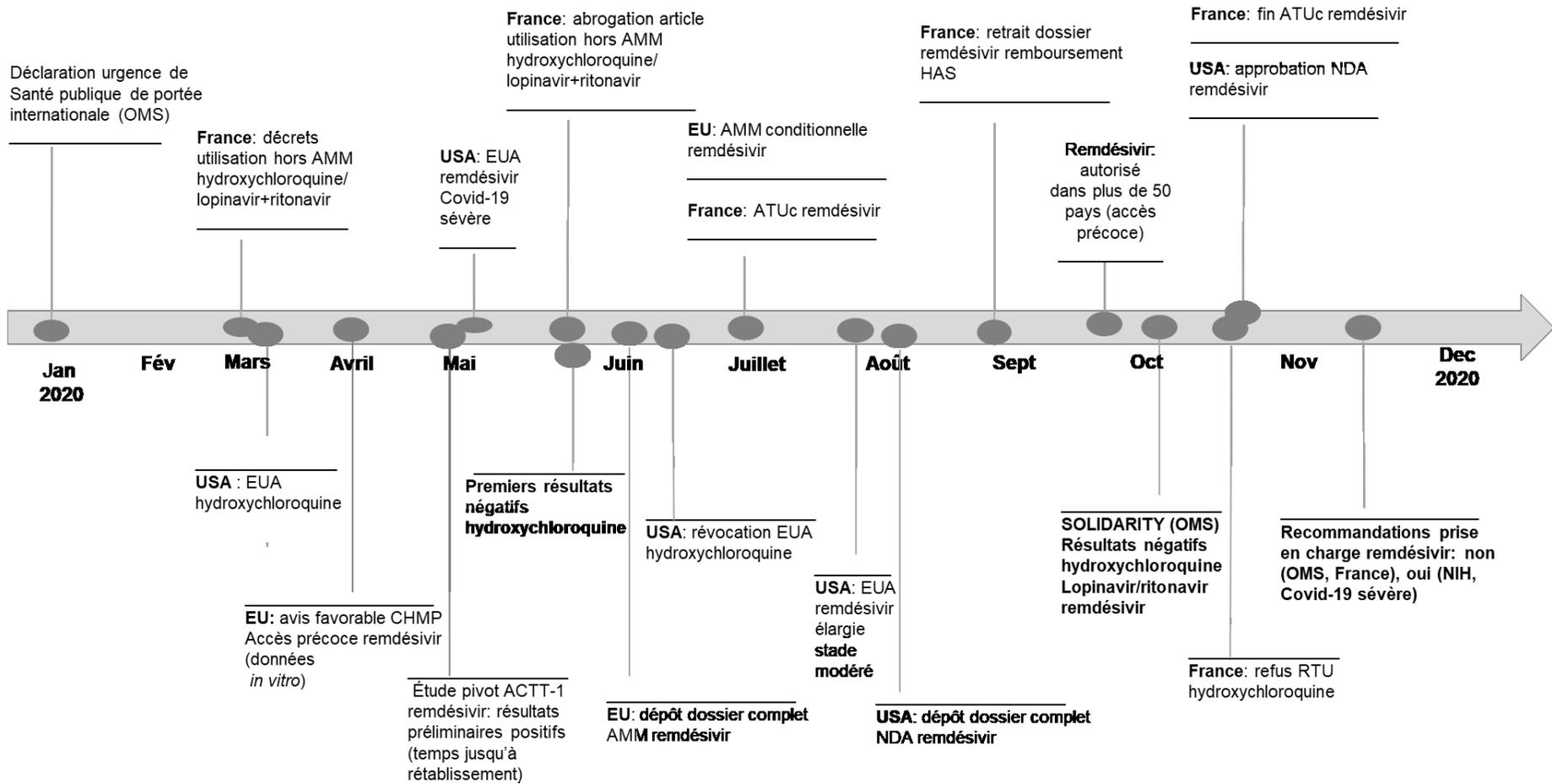


Figure 4- Développement clinique et réglementaire de l'hydroxychloroquine, du lopinavir/ritonavir et du remdesivir au cours de l'année 2020



## 4. Mise en place de consensus de développement clinique et d'une action coordonnée

Les différents développements cliniques abordés précédemment, nous permettent donc de comprendre combien la recherche clinique doit être encadrée, surveillée, et soutenue, au niveau national comme au niveau international. L'aide au développement concerne aussi bien l'élaboration de consensus de développement (4.1), que la coopération entre États et l'établissement de partenariats (4.2), la possibilité d'avis scientifiques (4.3) ou enfin l'accès facilité à la production industrielle (4.4).

### 4.1 Améliorer la conception des essais cliniques

En réponse à la crise, la FDA élabore et diffuse un nombre record de lignes directrices (Guidances), plus de 65 guidances liées au COVID-19 étant recensées en janvier 2021, la plupart étant inter-disciplinaires. Au sein de l'agence fédérale, le CTAP (Coronavirus Treatment Acceleration Program), un programme d'accélération pour la recherche et le développement, a été mis en place dès 2020 afin de faciliter l'exécution de nouveaux plans de développement.

Nous l'avons vu, les premières molécules telles que l'hydroxychloroquine ou le remdésivir, aux résultats contradictoires, ont été intégrées à des études aux méthodologies non harmonisées, que ce soit : taille de l'échantillon (étude hydroxychloroquine de l'IHU sur 36 patients, bras hydroxychloroquine de l'étude RECOVERY sur 1561 patients), critères principaux d'évaluation (au total : charge virale, mortalité, temps jusqu'à amélioration des symptômes, délai jusqu'à rétablissement, statut clinique), en ouvert ou en aveugle, versus traitement standard ou versus placebo, durée du traitement (5 ou 10 jours dans l'exemple du remdésivir), choix de la dose optimale (incertaine dans le cas de l'hydroxychloroquine en raison de son large volume de distribution et donc de la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir un effet thérapeutique<sup>82</sup>). De plus, les critères d'évaluation ne différaient pas en fonction de la sévérité des patients (COVID-19 léger à critique). Un état des lieux

---

<sup>82</sup> Horby, P., N. J. White, et al. (2021). "Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. Reply." *N Engl J Med* 384(9): 882.

de la FDA rapporte en janvier 2021 que seuls 5% des bras de traitements de l'ensemble des essais thérapeutiques conduits au niveau mondial dans le cadre de la maladie COVID-19, étaient correctement randomisés, avec une puissance statistique suffisante pour pouvoir établir une conclusion fiable<sup>83</sup>.

Il est donc clé de s'assurer que la bonne molécule est administrée au bon patient, à la bonne dose, et au bon moment. Pour ce faire, la FDA publie dans le cadre de son programme d'accélération, plusieurs lignes directrices concernant notamment le développement de molécules chimiques ou biologiques dans le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19<sup>84</sup>, ou également le développement d'anticorps monoclonaux ciblant le SARS-CoV-2<sup>85</sup>.

La première guidance cible notamment les schémas d'études de Phase 2 ou 3 des essais cliniques dans le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19, tels qu'attendus par la FDA dans le cadre de dossiers d'autorisations réglementaires :

- Ces essais doivent être randomisés, contre placebo, en double aveugle, afin de démontrer une supériorité du traitement actif. Dans chacun des bras, le traitement standard doit être maintenu, étant attendu que les standards évoluent avec le temps, le schéma de l'essai devra s'adapter en conséquence. En phase 3, le choix de la dose devra avoir été correctement justifié.

- La population cible devra correctement représenter les patients à haut risque de complication : population gériatrique, patients avec comorbidités et être représentative de la diversité ethnique et raciale. Les populations spéciales doivent être étudiées : patients avec insuffisance hépatique ou rénale (si la dose a été déjà évaluée), la population pédiatrique (enfants/adolescents), les femmes enceintes et allaitantes.

- Le critère majeur d'évaluation de l'efficacité doit dépendre de la sévérité de la maladie du groupe de patient étudié :

**Pour le patient COVID-19 sévère ou critique**, seront considérés acceptables : la mortalité toute cause (considéré comme un critère de valeur importante pour la FDA),

---

<sup>83</sup> FDA COVID-19 Pandemic Recovery and Preparedness Plan Initiative: Summary Report, January 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/145129/download>

<sup>84</sup> FDA, guidance for industry, COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention (February 2021)

<sup>85</sup> FDA, guidance for industry, Development of Monoclonal Antibody Products Targeting SARSCoV-2, Including Addressing the Impact of Emerging Variants, During the COVID-19 Public Health Emergency (February 2021)

la proportion de patients ne nécessitant pas de ventilation mécanique, le statut clinique en utilisant une échelle dite ordinale (voir Appendice n°3 pour un exemple d'échelle ordinale à 8 points), le délai de survenue d'une complication telle que la thrombose veineuse profonde symptomatique, ou enfin le temps jusqu'à rétablissement. De façon importante, la FDA considère que ces critères doivent être évalués à au moins 28 jours après l'inclusion chez le patient sévère, et à au moins 60 jours chez le patient critique.

**Chez les patients non hospitalisés (ambulatoires)**, les critères suivants : proportion de patients hospitalisés, le temps jusqu'à rétablissement seront considérés comme acceptables.

Dans tous les cas, la charge virale (critère principal par exemple de l'essai de l'IHU sur l'hydroxychloroquine<sup>86</sup>), ne pourra servir d'indicateur d'efficacité que pour des petites études de preuve de concept, et non pour de larges études pivotales.

Dans tous les cas, les résultats d'efficacité doivent porter sur l'ensemble de la population randomisée (dans l'essai de l'IHU sur l'hydroxychloroquine, exclusion des résultats de 6 patients post-randomisation (sur 26) en raison par exemple d'hospitalisation en réanimation).

- Les autres points majeurs soulevés par la FDA sont la nécessité d'introduire des règles d'arrêt précoce de l'essai, pour efficacité ou en cas d'échec. L'évaluation anticipée de ces données devra impliquer un comité indépendant de revue (*IDMC-Independent Data Monitoring Committee*). Les plans statistiques devront être adéquatement construits afin de limiter le risque de probabilité d'erreur.

Un point de vigilance majeur est le risque d'émergence de nouveaux variants, et d'échappement total ou partiel (cas notamment des anticorps ciblant le virus comme pour les associations bamlanivimab + étésévimab et casirivimab + imdevimab). Pour diminuer ce risque, la FDA recommande un plan de développement systématiquement en association (pas de monothérapie pour ces anticorps). Les protocoles cliniques devront inclure une analyse d'impact de la variabilité génétique sur les résultats d'efficacité.

## 4.2 Promouvoir les collaborations: les essais dits adaptatifs

---

<sup>86</sup> Gautret P, Lagiera JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20037135>

Un des grands principes mis en avant par la FDA et par la Commission Européenne<sup>87</sup> pour améliorer la conception et la réalisation de ces essais cliniques repose sur les essais dits adaptatifs ou plateforme, incluant un « *master protocol* ». Parmi les essais adaptatifs, on distingue les essais dits panier ou « *basket* » (évaluant une même molécule dans plusieurs maladies différentes présentant par exemple une même particularité génétique ou biomarqueur), les essais de type parapluie ou « *umbrella* » (évaluant plusieurs molécules sur une seule maladie), et les essais dit plateforme, qui évaluent de façon permanente plusieurs thérapies pour une même maladie, les traitements à l'étude entrant ou sortant selon un algorithme décisionnel.

Les essais adaptatifs sont construits autour d'un schéma central appelé « *master protocol* », commun à tous les centres participants, autour duquel gravitent des protocoles annexes, qui ne vont concerner par exemple qu'un sous-groupe et/ou qu'un traitement donné. L'avantage de ces schémas adaptatifs est la facilité avec laquelle des bras de l'étude vont pouvoir être ajoutés ou modifiés, sur la base de critères pré-établis. Un patient avec une pneumonie reçoit en effet généralement plusieurs traitements associés ensemble. Un essai adaptatif pourra ainsi randomiser chacune des interventions afin de trouver le meilleur régime de traitement (par exemple, randomisation de plusieurs immunomodulateurs, de plusieurs antiviraux, de plusieurs anticoagulants, afin d'établir par la suite un schéma optimal constitué de 3 traitements). Véritable outil d'aide à la navigation, l'essai plateforme, tel un GPS<sup>88</sup>, génère en continu des données permettant de sélectionner la meilleure route (la génération de données permettant ainsi de prendre des décisions, comme arrêter ou continuer, ou modifier tel ou tel bras de l'étude). On pourra citer l'exemple de l'essai plateforme RECOVERY dont le bras hydroxychloroquine a été interrompu pour absence d'efficacité, et dont le bras dexaméthasone par contre a obtenu des résultats positifs.

Ces essais coopératifs représentent des réseaux solides et complexes à la fois, nécessitant une coordination importante, et permettent d'inclure de grands nombres de patients. Aux USA, le partenariat public-privé ACTIV (*Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines*) mis en place en avril 2020 fait ainsi collaborer des agences et institutions gouvernementales (FDA, BARDA<sup>89</sup>, NIH agissant en tant

---

<sup>87</sup> COM(2021) 355 final/2; Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions EU strategy on COVID-19 therapeutics; 6.5.2021

<sup>88</sup> Global Positioning System

<sup>89</sup> Biomedical Advanced Research and Development Authority

que sponsor), et industriels (laboratoires Roche, Takeda, Johnson & Johnson, Pfizer siégeant au Comité Exécutif). Les « *master protocols* » sont de plus généralement publiés sur Internet, afin d'accroître transparence et nouvelles collaborations. De la même manière, en Europe, les principaux essais adaptatifs sont un véritable maillage entre agences, institutions gouvernementales, et laboratoires privés. Le COVID-19 Trials Coordination Board (TCB) mis en place par le réseau européen ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) établit des recommandations stratégiques afin de promouvoir la coopération et la complémentarité entre les essais adaptatifs. Le TCB regroupe les principaux investigateurs internationaux, mais aussi des agences de santé (EMA, HMA, CTFG<sup>90</sup>), les organisations de payeurs (EUnetHTA, réseau européen pour l'évaluation des technologies de la santé), et l'industrie pharmaceutique.

Parmi les principaux essais adaptatifs, nous pouvons citer, à mi-année 2021, les suivants :

- Réseau ACTIV (*Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines*, sponsorisé par le NIH) comprenant 6 essais principaux de phase 2 à 3. Différents types de traitements sont ainsi étudiés selon la population de l'essai (patients hospitalisés ou non) : immunomodulateurs, anticorps neutralisants anti SARS-CoV-2 ou autres antiviraux, anticoagulants/antithrombotiques, autres thérapeutiques repositionnées.
- Réseau ACTT (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*) sponsorisé par le NIAID, au sein du NIH, chez les patients hospitalisés. Les essais ACTT-1 et ACTT-2, supportant les dossiers de mise sur le marché du remdésivir et du baricitinib (Olumiant®) dans l'indication COVID-19, sont évoqués dans ce document.
- Essai RECOVERY<sup>91</sup> de phase 2/3 (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy), sponsorisé par l'Université d'Oxford au Royaume Uni. Cet essai étudie diverses molécules chez 40 000 patients hospitalisés dans plus de 180 sites différents. Les retentissements de cette étude sont évoqués dans ce document (résultats négatifs pour l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir, et résultats positifs sur la mortalité pour la dexaméthasone et le tocilizumab<sup>92</sup>).

---

<sup>90</sup> HMA: Heads of Medicines Agencies, CTFG: Clinical Trials Facilitation and Coordination Group

<sup>91</sup> Numéro d'enregistrement Clinical Trials.gov: NCT04381936

<sup>92</sup> RECOVERY Collaborative Group- (2021) Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 397(10285): 1637-1645.

- Essai SOLIDARITY, sponsorisé par l'OMS, chez les patients hospitalisés, sur le repositionnement d'antiviraux (remdésivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir et interferon beta-1a). L'étude est conduite en ouvert. En seulement 6 mois, cet essai a permis de recruter plus de 11 000 patients dans 30 pays, et a également évalué le taux de mortalité à 28 jours post-randomisation. Cet essai, de manière importante, a établi en octobre 2020 que les 4 traitements évalués n'étaient pas efficaces sur les critères étudiés, bouleversant alors les recommandations internationales.
- Réseau REMAP-CAP<sup>93</sup> (*A Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia*), initié dès 2014 grâce aux fonds de soutien de la Commission Européenne (Septième programme-cadre (FP7), accord n°602525). En 6 mois suite au début de la pandémie COVID-19, le réseau s'étend et passe de 52 à 263 centres investigateurs au niveau mondial (plus de 20 pays). L'essai REMAP-CAP étudie différentes classes thérapeutiques telles que les antibiotiques, les antiviraux, les corticostéroïdes, les anticoagulants, les immunomodulateurs (au total plus de 46 interventions réparties dans différents domaines), dans le but d'établir les meilleures associations possibles, chez les patients atteints de pneumonie (COVID-19 sévère à critique). L'étude est conduite en ouvert. L'objectif principal est le nombre de jours sans assistance cardiovasculaire ou respiratoire au Jour 21.
- Réseau I-SPY COVID trial<sup>94</sup>, sponsorisé par le Quantum Leap Healthcare Collaborative™, chez les patients avec un COVID-19 critique (syndrome de détresse respiratoire aigüe). Cet essai conduit en ouvert étudie des médicaments repositionnés mais aussi expérimentaux comme le remdésivir. L'objectif principal est le temps jusqu'à rétablissement mesuré au Jour 28. La mise en place de cet essai a été permise grâce au réseau existant des précédentes études I-SPY dans le domaine du cancer (20 centres aux USA), qui s'est alors associé au COVID R&D Consortium (représentant les R&D principales de nombreuses sociétés pharmaceutiques et de biotechnologies aux USA et en Europe).

Quels sont alors les avantages et les inconvénients pour un laboratoire pharmaceutique désirant conduire un essai à visée d'enregistrement ? Tout d'abord,

---

<sup>93</sup> Numéro d'enregistrement Clinical Trials.gov: NCT02735707

<sup>94</sup> Numéro d'enregistrement Clinical Trials.gov: NCT04488081

la rapidité de mise en place puisqu'il s'agit en effet de venir se « greffer » sur un essai existant, bénéficiant d'un maillage solide et fonctionnel, au recrutement efficace (plus de 10 000 patients randomisés dans l'étude RECOVERY en 8 semaines). Ensuite, le coût total de l'essai, drastiquement diminué pour le laboratoire puisque entièrement sponsorisé par un tiers. Quels sont les risques alors pour le détenteur des droits du médicament expérimental? Ne pas contrôler les données et le déroulement de l'essai directement, augmenter le risque de résultats contradictoires par la multiplication des essais (ex. remdésivir et développement en grande partie par études plateformes). Un autre risque est aussi la dissémination d'informations sur des molécules encore en cours d'évaluation, par exemple dans des communications de résultats de molécules ayant terminé leur évaluation (risque pour l'intégrité de l'étude). Enfin, malgré leur conception solide, ces études peuvent ne pas répondre exactement aux exigences de la FDA en termes d'essais à potentiel d'enregistrement réglementaire (études souvent en ouvert sans bras placebo, choix du critère principal). Les essais ACTT, sponsorisés par le NIA chez les patients hospitalisés avec comme critère principal d'évaluation « délai jusqu'à rétablissement au Jour 29 », et présentant un bras placebo, permettent les dépôts de dossier d'AMM du remdésivir et du baricitinib (dans les deux cas, bras traitement actif d'environ 500 patients). Au contraire, les essais SOLIDARITY ou RECOVERY, en ouvert, non contrôlés versus placebo, au critère principal portant sur la mortalité apportent une conclusion négative sur l'utilisation du remdésivir notamment. La FDA dans une ligne directrice spécifique<sup>95</sup> précise toutefois qu'en l'absence d'aveugle dans l'étude, la mortalité toutes causes devra être le critère principal car considéré comme un critère objectif. Elle insiste toutefois sur la nécessité du bras contrôle, ce dernier devant être constitué par des patients randomisés de façon concomitante aux patients du bras traitement actif, permettant notamment une comparaison effective en ce qui concerne le traitement standard, susceptible de changer au cours du temps.

### 4.3 Faciliter les avis scientifiques et plans pédiatriques

Au niveau Européen comme au niveau des Etats-Unis, la démarche d'avis scientifique est fortement encouragée très tôt dans le développement de thérapies COVID-19. L'avis scientifique permet de s'assurer que le plan de développement est réalisé au

---

<sup>95</sup> FDA, Guidance for Industry - COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention – May 2021

moyen des tests et études les plus appropriées, qu'aucune objection majeure concernant le schéma de ces études ne sera susceptible d'être soulevée durant l'évaluation du dossier de mise sur le marché, et permet enfin de s'assurer que les patients seront inclus dans des études cliniques conçues de la meilleure manière qui soit pour démontrer le potentiel bénéfique du médicament. Au moyen de questions spécifiques posées par le sponsor sur un ou plusieurs aspects du dossier (qualité pharmaceutique, non-clinique, clinique, y compris le développement du plan pédiatrique), soutenues par des données support dans un document dédié, un retour oral et/ou écrit de l'Agence est obtenu selon des délais établis.

Dans ces deux régions, des mécanismes efficaces se sont mis en place afin de faciliter les avis scientifiques des thérapies COVID-19.

Au niveau Européen, la *COVID-19 EMA pandemic Task Force* (COVID-ETF) fournit des recommandations en terme de développement, par le biais de lignes directrices mais aussi en s'impliquant auprès du comité d'avis scientifique responsable de fournir les recommandations scientifiques (SAWP pour *Scientific Advice Working Party*) au sein de l'EMA. Pour les sponsors, la procédure d'avis scientifique est largement simplifiée<sup>96</sup> :

- La demande peut se faire à tout moment (au lieu de 20 à 40 jours environ avant une date planifiée de session du SAWP : phase préparatoire).
- La phase d'évaluation est réduite à 20 jours (au lieu de 40 à 70 jours normalement, dépendant de la nécessité ou non d'une session de discussion). Un rapport de recommandations est élaboré et adopté au cours de cette phase. L'avis final est toujours adopté par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA.
- De plus, l'avis scientifique concernant le développement de thérapies COVID-19 n'est pas payant (contre normalement une fourchette de 44,400 € à 89,000 € selon le type de questions posées, avec des réductions prévues de 75% pour les médicaments orphelins et de 90% pour les petites et moyennes entreprises).

Le détail des molécules ayant reçu un avis scientifique et la teneur de l'avis n'est généralement pas rendu public. Toutefois, pour les traitements en développement

---

<sup>96</sup> EMA/213341/2020, EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines, version Mars 2021

dans la maladie COVID-19, l'EMA rend public<sup>97</sup>, le nom et le type de molécule (petite molécule, anticorps monoclonal, antiviral, immunomodulateur), le nom du laboratoire sponsor, et le statut de développement (stade clinique ou stade non-clinique), ayant reçu un avis scientifique. Ainsi, fin mai 2021, l'EMA annonce avoir rendu un avis scientifique pour un total de 70 thérapies.

Aux USA, les demandes d'avis scientifiques au cours du développement clinique d'un médicament sont généralement classifiées en 2 catégories par la FDA : les avis de catégorie B (*Type B meetings*) et les avis de catégorie C (*Type C meetings*). Ils suivent globalement le même schéma de préparation et d'évaluation que les avis scientifiques auprès de l'EMA. Les avis de catégorie B englobent les demandes d'avis précoce au cours du développement (pre-IND) mais aussi à la fin de certaines phases de développement clinique, ou avant le dépôt d'une demande de mise sur le marché (pre-BLA ou pre-NDA), ou de demande d'avis avant une demande d'EUA. Les autres demandes d'avis effectuées par un sponsor concernant un plan développement seront généralement de catégorie C. Ici aussi, la FDA peut rendre son avis uniquement par écrit et/ou après une consultation orale. D'une manière générale, la phase préparatoire de soumission de la demande d'avis prend 30 à 50 jours, et la phase d'évaluation de 60 à 75 jours. Il faut donc compter en moyenne 6 mois au total. Il n'y a pas de coût directement corrélé à un avis scientifique aux USA, cela étant couvert par l'ensemble des coûts relatifs à la demande d'AMM, si celle-ci a lieu. Concernant le développement particulier des thérapies COVID-19, le Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP) coordonne au sein de la FDA les actions liées au développement de nouvelles thérapies. Dans sa ligne directrice<sup>98</sup>, la FDA recommande d'initier tout nouveau développement dans le cadre d'un nouvel IND dédié à la maladie COVID-19, et de discuter par le biais d'une demande de pre-IND du plan développement, en particulier dans le cas des essais dits adaptatifs avec *master protocol*. La FDA s'engage à raccourcir les délais d'évaluation de ces demandes.

De la même manière, les agences s'engagent à fournir selon une procédure accélérée, un avis concernant l'évaluation du plan de développement pédiatrique, dont la

---

<sup>97</sup> COVID-19 treatments that have received EMA advice [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-research-development>

<sup>98</sup> FDA, Guidance for Industry and Investigators, COVID-19 Public Health Emergency: General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for COVID-19 Related Drugs and Biological Products; May 2020

soumission est obligatoire tant en Europe qu'aux Etats-Unis, pour toute nouvelle demande de mise sur le marché<sup>99</sup>. De façon générale, un plan pédiatrique (PIP pour *paediatric investigation plan* en Europe ou PSP pour *pediatric study plan* aux USA) doit être soumis à l'EMA et à la FDA avant l'initiation des études dites d'enregistrement (phase 2/3). Ces plans doivent décrire l'ensemble des études nécessaires à l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du médicament dans les populations pédiatriques concernées par l'indication revendiquée, la nécessité d'établir des formulations pharmaceutiques adaptées, et les délais envisagés pour ces mesures. Dans le cas du développement de thérapies COVID-19, la FDA recommande d'engager dès que possible les discussions concernant le plan pédiatrique (par exemple au moment du pre-IND), afin par exemple de définir les possibilités d'extrapolation de données d'efficacité chez l'adulte, ou l'inclusion possible d'adolescents dans les essais si les recommandations de dose sont déjà connues. L'évaluation d'un PIP ou d'un PSP prend environ de 4 à 7 mois en Europe et aux USA. L'Europe s'engage à réduire cette évaluation à 20 jours. Pour exemple, dans le cas du remdésivir, la décision de l'EMA<sup>100</sup> est rendue 33 jours après la soumission du PIP par les laboratoires Gilead, le 19 mai 2020, soit durant la période entre le démarrage de la Rolling Review et le démarrage de l'évaluation du dossier réputé complet.

#### 4.4 Faciliter l'accès aux médicaments expérimentaux

L'aide à l'accès aux médicaments expérimentaux, et donc à leur production dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire se traduit à la fois par l'établissement d'aides financières (4.4.1), et par l'établissement de mécanismes réglementaires simplifiés assurant une plus grande flexibilité aux laboratoires, et donc une meilleure réactivité en termes de fourniture de produit (4.4.2).

##### 4.4.1 Faciliter l'accès grâce au financement

En cas de résultats positifs conduisant à des autorisations d'accès précoce, telles que l'EUA aux USA, l'accès au traitement doit impérativement être facilité, et donc anticipé. Les plus petites sociétés de biotechnologie peuvent ne pas être en mesure d'anticiper une telle production, contrairement par exemple aux laboratoires Gilead, annonçant

---

<sup>99</sup> Article 16 du Règlement (CE) No 1901/2006 en Europe, Pediatric Research Equity Act, section 505B du Federal Food, Drug and Cosmetic Act aux USA

<sup>100</sup> EMA Decision P/0201/2020 of 19 May 2020

dès juin 2020 (donc au stade d'autorisation compassionnelle pour le remdésivir), des accords de fabrication supplémentaires avec 9 fabricants.

Aux Etats-Unis, la BARDA (*Biomedical Advanced Research and Development Authority*) permet ainsi le financement de certains projets en sécurisant des plateformes de fabrication pouvant être rapidement recrutées pour la production à plus grande échelle de thérapeutiques ayant montré une efficacité. Ainsi, la BARDA constitue les stocks de contre-mesures médicales (*Strategic National Stockpile* ou stock d'urgence aux USA) en finançant des programmes de recherche et développement. A mi-année 2021, la BARDA supporte ou a supporté financièrement le développement d'un total de 13 thérapies médicamenteuses, dont les thérapies des laboratoires E.Lilly (bamlanivimab + étésevimab) et Regeneron (casirivimab + imdevimab) ayant reçu une EUA. A titre d'exemple, les laboratoires Regeneron annoncent en janvier 2021 avoir sécurisé auprès du HHS et du département de la défense aux USA la fourniture d'1,25 million de doses de ses anticorps (donc sans coût pour le patient car payées par l'Etat). Le total des sommes versées<sup>101</sup> par le gouvernement US pour le développement clinique, la production industrielle, et l'achat de doses de casirivimab + imdevimab s'élève en début d'année 2021 à 3,3 milliards US\$.

Au niveau Européen, plusieurs programmes similaires de financement existent tels que le plan d'action ERAvsCorona, qui finance à hauteur de 150 M€ les porteurs de solutions innovantes, parmi lesquels 33 M€ sont revenus à 4 acteurs français. Nous pouvons citer également le programme de recherche Horizon 2020, l'initiative en matière de médicaments innovants (IMI), l'accélérateur de jeunes entreprises du Conseil européen de l'innovation. Une plateforme « booster » d'innovation en matière de traitements, mise en place par la Commission Européenne (d'ici à juillet 2021), vise par ailleurs à soutenir les traitements les plus prometteurs jusqu'à la mise sur le marché, en s'appuyant sur la revue conduite par la nouvelle autorité européenne de préparation et de réaction aux situations d'urgence sanitaire (HERA)<sup>102</sup>. Les différents axes de travail établis pour l'HERA consisteront, sur le modèle de la BARDA, à assurer une réactivité optimale de l'Union Européenne face aux menaces sanitaires. Cela

---

<sup>101</sup> <https://www.medicalcountermeasures.gov/app/barda/coronavirus/COVID19.aspx?filter=therapeutic>, consulté le 19 mai 2021.

<sup>102</sup> COM(2021) 355 final/2; Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions EU strategy on COVID-19 therapeutics; 6.5.2021

inclut le développement des capacités de production européennes, accroître la recherche et développement, les capacités de financement (comme par les contrats de passation conjointe), et de distribution. Ainsi, afin de sécuriser les capacités de production en urgence (de médicaments mais aussi de vaccins à l'échelle européenne), le projet « Fab UE » vise à mettre sur pied un réseau de production prêt en permanence grâce à un financement Européen de 40 M€.

Enfin, la Commission, par la réalisation de contrats d'achats anticipés (passation conjointe de marché relative à des contre-mesures médicales, comme celui établi en octobre 2020 pour l'approvisionnement en remdésivir, ou plus récemment en Avril 2021 pour la bithérapie casirivimab+ imdévimab<sup>103</sup>), permet également l'acheminement des nouveaux traitements disponibles aux états membres signataires (négociations en cours pour les autres traitements médicamenteux tels que baricitinib, bamlanivimab+ étésevimab, regdanvimab). La passation conjointe de marché relative à des contre-mesures médicales a été introduite par l'article 5 de la Décision 1082/2013/EU du parlement Européen et du Conseil du 22 octobre 2013.

En France, le secrétariat général pour l'investissement (SGPI) rattaché au Premier Ministre, établi des dotations via la BPI France, sous forme d'aide aux projets de recherche et développement structurants pour la compétitivité (PSPC). Nous pouvons citer l'exemple récent de la société de biotechnologies française XENOTHERA dont l'essai clinique pivotal POLYCOR de son anticorps anti SARS-CoV-2 a reçu une dotation de 8,3 M€ du SGPI. Egalement lauréate du projet Appel à Manifestation d'Intérêt Capacity Building de la BPI, la société de biotechnologies a au total obtenu 15 millions d'euros de prêts ou subventions pour la production industrielle de son anticorps XAV-19 et annonce, par communiqué de presse en mai 2021, la réservation (contrat d'achat anticipé) par l'Etat français (en amont de tout résultat clinique pivotal ou d'autorisation réglementaire) de 30 000 doses unitaires<sup>104</sup>.

#### 4.4.2 Faciliter la production

---

<sup>103</sup> Questions and Answers: COVID-19 Therapeutics Strategy – list of 5 candidate therapeutics, 29 juin 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/api/files/document/print/en/qanda\\_21\\_3301/QANDA\\_21\\_3301\\_EN.pdf](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/api/files/document/print/en/qanda_21_3301/QANDA_21_3301_EN.pdf)

<sup>104</sup> Communiqué de presse, XENOTHERA, 11 mai 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.izsoqood.co/so/f8NbNaDkJ?languageTag=fr&cid=5eb58f1f-2d9e-409d-9069-7352e3c1506d#/main>

Une flexibilité en termes d'exigences de fabrication, permettant un accès simplifié aux médicaments prometteurs, est mise en place dès le stade d'accès précoce, comme le détaille la FDA dans le cadre de la délivrance d'EUA aux Etats-Unis. Par exemple, une EUA pourra être considérée en l'absence de validation complète du procédé de fabrication au stade de la demande (à l'exception du procédé de stérilisation pour les médicaments stériles).

Par ailleurs, afin de faciliter les démarches réglementaires, la Commission Européenne annonce étendre jusqu'à fin 2021 les certificats BPF des sites de fabrication ou d'importation, localisés ou non dans l'Espace Economique Européen, et réaliser des évaluations à distance pour les sites n'ayant jamais été inspectés. De la même manière, aux USA, la FDA annonce conduire de façon volontaire des inspections à distance des sites de fabrication et des sites couverts par le programme BIMO (bioresearch monitoring, visant à confirmer l'intégrité des programmes cliniques et non-cliniques soumis à la FDA), durant toute la durée de la pandémie. Certains types d'inspections (pré-approbation, pré-license, surveillance, inspection pour motifs justifiés), notamment de sites aux USA, considérées comme critique et incluant les traitements destinés à lutter contre la maladie COVID-19, peuvent toutefois être à nouveau réalisées sur site à mi-année 2021. Ainsi, une demande d'AMM aux USA pourra être accordée en l'absence d'inspection de la FDA de certains sites, sous-réserve d'avoir transmis des informations suffisantes, comme par exemple une référence à une inspection d'un état tiers bénéficiant d'un accord de reconnaissance mutuelle avec les Etats-Unis.

En Europe, afin d'éviter toute rupture dans la chaîne de fabrication, un procédé exceptionnel de gestion des changements, le ECMP (*exceptional change management process*<sup>105</sup>) est mis en place dès 2020 pour les médicaments ayant obtenu une AMM dans la maladie COVID-19. Il autorise l'implémentation directe de certains changements majeurs (comme par exemple l'ajout d'un site alternatif de fabrication ou d'un site de contrôle qualité), avant l'évaluation réglementaire formelle de ceux-ci.

De la même manière, la FDA introduit la possibilité de soumettre une demande de modification pharmaceutique dans la catégorie inférieure de la grille de classification

---

<sup>105</sup> European Commission- Notice to stakeholders- Questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the Covid-19 pandemic, April 2020

des amendements pharmaceutiques. Ainsi par exemple, un changement de fournisseur de matière première, pouvant entraîner un impact majeur sur la qualité du produit, pourra être notifié en amendement de type CBE-30 (changement effectif 30 jours après soumission) au lieu d'un changement nécessitant une approbation préalable. Par ailleurs, la FDA s'engage à raccourcir les temps de revues pour ces types de changements<sup>106</sup>.

Malgré les flexibilités introduites tant au niveau Européen qu'aux Etats-Unis afin d'assurer la fourniture de thérapies COVID-19, y compris en cas d'usage compassionnel dans le cadre d'une EUA aux Etats-Unis, la fabrication et la distribution du médicament doivent suivre les principes des bonnes pratiques de fabrication et pour établir un plan de développement en conséquence, des procédures de dialogues avec les autorités, sous forme d'avis scientifiques, sont prévues et encouragées.

Nous l'avons vu dans ce chapitre, afin de rendre accessibles le plus rapidement possible, des thérapies sûres et efficaces contre la maladie COVID-19, une action coordonnée tant au niveau de l'Union Européenne qu'au niveau des Etats-Unis, se met en place. Cela se traduit par un fort engagement des agences et institutions auprès des développeurs : soutien financier, mise en place de contrats type passation conjointe, aide au développement de type avis scientifique ou élaboration de lignes directrices, construction de réseaux complexes d'essais cliniques sous forme par exemple de partenariats public-privé, flexibilité en termes de fabrication, étiquetage, inspections, mais aussi et enfin, par des délais réglementaires d'évaluation raccourcis au maximum.

L'expérience de la situation COVID-19 permet en outre à l'Europe de mettre en évidence la nécessité de préparation et de réaction de l'Union face aux menaces transfrontalières graves pour la santé, avec par exemple la mise en place d'une autorité européenne de préparation et de réaction aux situations d'urgence sanitaire (HERA), sur le modèle de la BARDA aux Etats-Unis. Fin Juin 2021, le programme « Innovation Santé 2030 » est présenté en France, en réaction notamment à la crise sanitaire, définissant une stratégie nationale d'innovation, d'anticipation et de réactivité

---

<sup>106</sup> FDA, Manufacturing, Supply Chain, and Drug and Biological Product Inspections During COVID-19 Public Health Emergency Questions and Answers

en matière de santé<sup>107</sup>. L'objectif suivi par ce programme est en effet de « corriger les faiblesses » constatées (notamment de lourdeur et rigidité administrative) et de « faire levier sur les forces » (notamment en termes de structure hospitalo-universitaires et de recherche française). Ce programme comporte par exemple un soutien intensifié de l'industrialisation et de la recherche françaises avec des financements supplémentaires sur les prochaines années (par exemple de la BPI France). Reconnaissant qu'au-delà de l'innovation issue de la recherche, le développement de celle-ci nécessite une impulsion politique, le programme prévoit la création avant mi-2022 d'une Agence de l'innovation en Santé, véritable « porte d'entrée » facilitatrice de projet, qui visera à identifier les solutions d'accompagnement les plus adéquates en lien avec un projet de recherche.

---

<sup>107</sup> Innovation santé 2030, 29 Juin 2021, Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) [Internet]. Disponible sur: [https://gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante\\_innov30\\_a4\\_07\\_vdefdp.pdf](https://gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf)



## 5. Etat des lieux à mi- année 2021 : nouveaux développements et enregistrements réglementaires

Dans cet environnement hautement coopératif mais à la concurrence importante, quel état des lieux dresser à mi-année 2021, en termes d'avancées du développement clinique et d'autorisations réglementaires? Comme indiqué au paragraphe 3.3, plus de 100 substances actives ont atteint au moins la phase 3 du développement clinique. Nous verrons plus en détail dans ce chapitre les 7 thérapies les plus avancées en termes d'autorisations réglementaires, tout d'abord dans le traitement de la maladie COVID-19 de sévérité légère ou modérée (5.1), puis dans le traitement de la maladie sévère ou critique (5.2). Nous terminerons enfin par les avancées concernant la transparence des informations issues des utilisations en vie réelle des traitements médicamenteux, et des besoins demeurant pour l'avenir (5.3).

Avant l'état d'urgence sanitaire COVID-19, seules 65 EUA avaient été accordées par la FDA. Un rapport<sup>108</sup> de janvier 2021 de la FDA indique que sur plus de 2300 demandes d'EUA reçues, en rapport avec la COVID-19 (diagnostic et médicaments confondus), 600 produits ont été autorisés, dont 10 traitements médicamenteux. Depuis le début de la crise, 2 EUA ont par ailleurs été révoquées (hydroxychloroquine et bamlanivimab en monothérapie). En moyenne, les EUA décrites dans les paragraphes ci-après ont été accordées en 52 jours calendaires (sur la base des informations disponibles fin juin 2021).

Du côté de l'EMA, fin juin 2021, 6 recommandations ont été émises en vue d'une utilisation compassionnelle par les Etats Membres (article 5(3) ou article (83), et 2 traitements font l'objet en France d'une ATU de cohorte. Un traitement (VEKLURY®) bénéficie d'une AMM en Europe et aux Etats-Unis. La Commission Européenne annonce<sup>109</sup> une dizaine de procédures de *Rolling Review* en vue de l'obtention d'une AMM, pour l'année 2021, dont 3 approbations d'ici à octobre 2021.

Ainsi, après avoir évoqué les développements courant 2020 de l'hydroxychloroquine et du remdésivir, et les différentes lignes directrices et mesures incitatives mises en

---

<sup>108</sup> FDA COVID-19 Pandemic Recovery and Preparedness Plan Initiative: Summary Report, January 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/145129/download>

<sup>109</sup> COM(2021) 355 final/2, Communication From The Commission To The European Parliament, The Council, The European Economic And Social Committee And The Committee Of The Regions - EU strategy on COVID-19 therapeutics

place par ailleurs, que dire des 7 thérapies les plus avancées à mi-année 2021 ? Répondent-elles aux recommandations établies ?

**Tableau 2 Etat des lieux du développement réglementaire des thérapies les plus avancées (juillet 2021)**

Traitement en développement	Sévérité COVID-19	Stade accès précoce (USA et/ou Europe)	Stade demande de mise sur le marché (USA et/ou Europe)
Bithérapie bamlanivimab/ étésevimab (laboratoires E.Lilly)	Léger à modéré	☑	☑
Bithérapie REGEN-COV : casirivimab / imdevimab (laboratoires Regeneron)	Léger à modéré	☑	☑
Regdanvimab (laboratoires Celltrion)	Léger à modéré	☑	☑
Sotrovimab (laboratoires GlaxoSmithKline/ Vir Biotechnology)	Léger à modéré	☑	☑
Baricitinib (OLUMIANT®) /remdésivir (laboratoires E.Lilly)	Sévère/critique	☑	☑
Tocilizumab/corticostéroïdes (ACTEMRA®) (laboratoires Genentech)	Sévère/critique	☑	☑ <sup>110</sup>
Lenzilumab (laboratoires Humanigen)	Sévère	☑	

Ces 7 traitements ont tous atteint le stade de l'autorisation d'accès précoce en Europe et/ou aux USA. Nous allons voir que ces accès précoces ont tous été autorisés sur la base de données d'efficacité clinique reposant sur des essais cliniques conduits *versus* placebo, et dans le cas de la maladie sévère/critique, avec également un bras traitement standard. Les données d'efficacité soumises reposaient sur 810 sujets inclus en moyenne (intervalle [327-1600]), hors tocilizumab pour lequel des données de 4 essais dont l'essai adaptatif RECOVERY sur plus de 4000 patients ont été

<sup>110</sup> A noter qu'une demande d'extension d'indication pour le tocilizumab est annoncée par l'EMA en Août 2021

soumises. Ceci est contrastant par rapport aux autorisations de 2020 (par ex : hydroxychloroquine, remdésivir).

Nous allons voir également que les autorisations d'accès précoce ont toutes été accordées sur la base de résultats significatifs sur au moins un des critères majeurs établis dans les lignes directrices (voir chapitre 4.1) : pour la population COVID-19 léger/modéré, il s'agissait généralement du risque de progression/ d'hospitalisation, et pour la population sévère/critique, du taux de mortalité, du temps jusqu'à rétablissement ou de la proportion de patient ne nécessitant pas ventilation mécanique. Il est intéressant de noter que la FDA recommande pour la population critique, une évaluation de l'efficacité à au moins 60 jours, ce qui n'a pas été le cas ici (évaluation à 28 jours). Au total, la dose revendiquée dans les accès précoces était celle établie dans les principaux essais soumis, à l'exception d'1 traitement (voir 5.1 ci-dessous), le bamlanivimab/ étésevimab ou la dose a été extrapolée (ce qui est donc questionnable au regard des lignes directrices).

Le rôle des essais adaptatifs est à ce stade encore discutable, dans leur faculté à permettre un accès rapide au marché. En effet, sur les 7 traitements les plus avancés, 2 uniquement sont principalement supportés par un essai adaptatif (ACTT-2 pour le baricitinib, RECOVERY pour le tocilizumab), mais bénéficient de surcroît du soutien d'un ou de plusieurs essais supplémentaires de phase 3 promus par le laboratoire lui-même. Il s'agit de plus des 2 traitements bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans une autre indication, donc au profil de sécurité déjà connu des agences réglementaires. On remarque par ailleurs que des avis scientifiques (avis EMA possibles gratuitement ou de type pre-IND aux USA par exemple), ont été rendus pour la totalité de ces traitements. Enfin, l'implication du gouvernement américain via la BARDA est également constatée pour 6 thérapies sur les 7 décrites ci-après.

## 5.1 COVID-19 léger à modéré

Quatre thérapies de type anticorps monoclonaux, toutes dirigées contre la protéine Spike du virus, ont démarré à mi-année une évaluation de type *Rolling Review* en vue d'une AMM en Europe et ont atteint le stade de l'EUA aux USA pour le traitement du COVID-19 léger à modéré. Toutes ont été initialement développées pour une administration unique par voie intraveineuse, à démarrer au plus tard 7 jours après le début des symptômes. Ces 4 thérapies sont détaillées ci-après.

Bithérapie bamlanivimab/ étésevimab (laboratoires E.Lilly) : Il s'agit de deux anticorps monoclonaux ciblant chacun une partie différente (épitope) de la protéine S du SARS-CoV-2. L'effet neutralisant sur une majorité des variants a par ailleurs été démontré<sup>111</sup>. En mai 2021, 400,000 patients ont reçu ce traitement dans plus de 20 pays où un usage compassionnel est autorisé. La bithérapie a bénéficié de la procédure d'avis scientifique auprès de l'EMA et de la FDA, et le développement s'est effectué sans soutien financier au niveau fédéral (implication de la BARDA aux USA uniquement pour la commande de contre-mesures médicales en février 2021). Au stade de demande d'accès précoce, les données principales d'efficacité reposent sur environ 1600 patients, et les données de sécurité sur un total d'environ 3900 patients (total des essais cliniques en monothérapie ou en bithérapie).

L'essai clinique principal BLAZE-1<sup>112</sup>, portant sur la population COVID-19 stade léger ou modéré, est composé d'une phase 2 (592 patients recevant divers dosages -700, 2800, 7000 mg- de bamlanivimab seul, ou un seul et même dosage pour la bithérapie -2800 mg pour chaque molécule-, ou un placebo), et d'une phase 3 dont les premières données soumises portent sur environ 1000 patients atteints de COVID-19 modéré à risque important d'aggravation, la moitié ayant reçu l'association d'anticorps et la moitié un placebo.

Les premiers résultats<sup>113</sup> de la phase 2 indiquent une amélioration significative du critère primaire d'évaluation (charge virale au Jour 11) par rapport au placebo pour le bras « bithérapie» uniquement (et non pour les bras « monothérapie »). Pour rappel, le choix de ce critère n'est considéré que comme exploratoire et non comme confirmatoire par les lignes directrices (de plus, au Jour 11, tous les bras y compris placebo présentaient une diminution de la charge virale, le choix de ce critère représente donc une limitation de l'étude). Dans chacun des bras (monothérapie ou bithérapie), une réduction du nombre d'hospitalisation a cependant été démontrée (critère secondaire, considéré comme hautement relevant dans les lignes directrices).

---

<sup>111</sup> Communiqué de presse, E.Lilly, 16 avril 2021 [Internet]. Disponible sur: <http://lilly.mediaroom.com/2021-04-16-Lilly-requests-revocation-of-emergency-use-authorization-for-bamlanivimab-alone-to-complete-transition-to-bamlanivimab-and-etesevimab-together-for-treatment-of-COVID-19-in-the-U-S>

<sup>112</sup> Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov: NCT04427501

<sup>113</sup> Gottlieb, R. L., A. Nirula, et al. (2021). "Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial." JAMA 325(7): 632-644.

Enfin, les données de bithérapie de phase 3, confirment une amélioration significative par rapport au placebo en termes d'hospitalisation ou de mortalité au jour 29 (réduction de 70% du risque relatif).

Au total, une EUA est autorisée dès novembre 2020 pour la monothérapie sur la base des données de phase 2, puis pour la bithérapie en février 2021, sur la base de nouvelles données issues de la phase 3 de l'étude. A noter que le choix de la dose autorisée en bithérapie dans l'EUA, n'est pas celle de l'étude BLAZE-1 (2800 mg pour chaque molécule), mais celle considérée comme équivalente sur la base d'extrapolations, de données non cliniques et cliniques supplémentaires (soit 700 mg bamlanivimab et 1400 mg étésevimab). Pour rappel, la ligne directrice de la FDA rappelle que la dose finale doit avoir été trouvée et justifiée au moment des essais d'enregistrement (autre limitation de l'étude). De plus, pour limiter le risque d'émergence de nouveaux variants, la FDA recommande un plan de développement systématiquement en association, et en conséquence, mi-avril 2021, l'EUA du bamlanivimab est retirée, afin de ne conserver que la bithérapie, chez le patient atteint de COVID-19 léger à modéré, à haut risque d'aggravation. En Europe, l'usage compassionnel en monothérapie comme en association est recommandé<sup>114</sup> par l'EMA (Article 5(3)), et des ATU de cohorte (monothérapie et bithérapie) sont autorisées en France en février et en mars 2021, respectivement (indication de l'ATU toutefois restreinte à la population adulte, quand l'EMA ou la FDA reconnaissent une extrapolation possible chez l'adolescent de plus de 12 ans). En termes de production pharmaceutique, le procédé n'est pas complètement validé au moment des accès précoces, comme cela est permis par les lignes directrices. L'évaluation du CHMP pour la mise sur le marché de l'association bamlanivimab + étésevimab (mais également de la monothérapie bamlanivimab) démarre selon une *Rolling Review* début février 2021 dans l'indication COVID-19 léger à modéré. L'issue de la procédure est attendue pour juillet 2021.

Bithérapie REGEN-COV : casirivimab / imdevimab (laboratoires Regeneron) : Les deux anticorps des laboratoires Regeneron ciblent également la protéine S du SARS-CoV-2 au niveau de deux épitopes différents, empêchant ainsi la fixation du virus au récepteur ACE-2. Contrairement aux anticorps des laboratoires Lilly, ceux-ci ont été

---

<sup>114</sup> EMA/177113/2021, 16 March 2021, Assessment Report, Eli Lilly and Company Limited use of bamlanivimab and etesevimab for the treatment of COVID-19

d'emblée développés en association afin de limiter le risque d'échappement immunitaire. Par ailleurs, les données *in vitro* suggèrent un maintien de l'activité neutralisante sur les variants anglais, sud-africains et brésiliens<sup>115</sup>. Selon les informations disponibles, la bithérapie de Regeneron a bénéficié des procédures d'avis scientifiques de l'EMA et de la FDA, et du soutien fédéral (BARDA) pour le développement clinique, la production industrielle, et la commande de contre-mesures médicales. Les données principales d'efficacité et de sécurité reposent sur les données intermédiaires d'une étude<sup>116</sup> (COV-2067) de phase 1-2-3 en double aveugle, sur 799 patients atteints de COVID-19 léger à modéré, randomisés pour l'un des deux dosages de REGEN-COV2 (combinaison à 2400 mg ou à 8000 mg) ou pour un placebo. Les critères d'efficacité évalués sont la charge virale (évaluée au jour 7, donc plus tôt que pour la bithérapie de E.Lilly), et le pourcentage de patients nécessitant une visite médicale relative à l'évolution de la COVID-19 (mesuré au jour 28). Au total, la charge virale comme le nombre de visites médicales liées au COVID-19 sont réduits de façon significative chez les patients traités par REGEN-COV2 par rapport au placebo. En outre, la réduction du nombre de patients nécessitant une visite médicale (de type hospitalisation) est particulièrement importante chez le sous-groupe à risque d'évolution en forme sévère -229 patients (2,6% *versus* 9% des patients pour le sous-groupe placebo). Par ailleurs, le procédé de fabrication des substances actives n'est pas complètement validé au moment des accès précoces. Au final, des autorisations d'accès précoces pour la population COVID-19 léger à modéré, à risque d'évolution vers une forme sévère sont accordés par les Etats-unis (EUA<sup>117</sup> en date du 21 novembre 2020), recommandées par l'Europe<sup>118</sup> (Article (53) en date du 25 février 2021), et une ATUc est mise en place<sup>119</sup> en France le 17 mars 2021 (comme pour la bithérapie de Lilly, l'ATUc est restreinte à la population adulte, l'extrapolation aux adolescents n'étant pas conservée dans l'indication). A ce stade d'accès précoce, la limitation principale concerne la disponibilité de résultats sur un faible nombre de patients, dans une étude de phase 1-2, donc en attente de résultats confirmatoires.

---

<sup>115</sup> Fact Sheet For Health Care Providers Emergency Use Authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab), consultee le 27 mai 2021

<sup>116</sup> Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov: NCT04425629

<sup>117</sup> Emergency Use Authorization (EUA) for casirivimab and imdevimab Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/144468/download>

<sup>118</sup> EMA/142650/2021, 25 February 2021, Assessment Report, Regeneron Ireland DAC use of casirivimab and imdevimab for the treatment of COVID-19

<sup>119</sup> ANSM, RCP ATU de cohorte casirivimab / imdevimab [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/16/20210315-atuc-casirivimab-imdevimab-rcp.pdf> (consulté le 26 mai 2021)

La dose retenue est tout d'abord la dose la plus faible testée dans l'étude, à savoir 2400 mg de bithérapie. Par la suite, les premiers résultats de la phase 3 de la même étude (4567 patients), annoncent<sup>120</sup> l'évaluation d'une dose inférieure (1200mg de bithérapie), avec d'aussi bons résultats en termes de réduction des hospitalisations ou de la mortalité que la dose initiale de l'EUA à 2400 mg (réduction de 70% du risque par rapport au placebo, soit les mêmes résultats que pour la bithérapie de E.Lilly). L'EUA est alors mise en jour en juin 2021 afin de diminuer la dose autorisée à 1200mg de bithérapie, mais aussi, de façon remarquable, afin d'autoriser l'administration par voie sous-cutanée lorsque cela est indiqué (sur la base de l'analyse de l'intégralité des données disponibles) L'évaluation du CHMP pour la mise sur le marché de la bithérapie REGEN-COV2 démarre selon une *Rolling Review* début février 2021 dans l'indication COVID-19 léger à modéré (fin de la procédure prévue en juillet 2021). La demande de mise sur le marché aux USA est prévue pour la fin de l'été 2021.

Au final, que ce soit pour la bithérapie des laboratoires Lilly ou celle des laboratoires Regeneron, les données de sécurité sont favorables et ne soulèvent pas de signal particulier de pharmacovigilance. Les informations fournies par la BARDA concernant l'achat de contre-mesures médicales en début d'année 2021 aux deux laboratoires indiquent des sommes également équivalentes pour chacun des traitements (environ 2000 Dollars US pour un traitement). La nouvelle posologie plus faible autorisée en juin 2021 et la possibilité d'administration par voie sous-cutanée, pourraient alors jouer en la faveur de la bithérapie de Regeneron en cas de baisse de tarif.

Monothérapies : regdanvimab (laboratoires Celltrion) ; sotrovimab (laboratoires GlaxoSmithKline/ Vir Biotechnology) : Le regdanvimab comme le sotrovimab exercent leur pouvoir neutralisant en se liant à la protéine S du SARS-CoV-2. Ces anticorps monoclonaux sont développés en monothérapie, et ne répondent donc pas aux recommandations de la FDA en termes de risque d'échappement immunitaire. L'efficacité sur de nombreux variants d'intérêt (Anglais, Indien, Afrique du Sud, Brésil) a été toutefois démontrée *in vitro* pour le regdanvimab<sup>121</sup> mais également pour le

---

<sup>120</sup> Communiqué de presse, Regeneron, 23 Mars 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody>

<sup>121</sup>Communiqué de presse, Celltrion, 11 février 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.celltrionhealthcare.com/enus/board/newsdetail?modify\\_key=446&pagenumber=1&keyword=&keyword\\_type=](https://www.celltrionhealthcare.com/enus/board/newsdetail?modify_key=446&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=)

sotrovimab<sup>122</sup>. Le regdanvimab (REGKIRONA®) a obtenu en février 2021 une autorisation conditionnelle de mise sur le marché en Corée du Sud, pour la population COVID-19 léger à modéré. En mai 2021, 3000 patients Coréens ont reçu le traitement<sup>123</sup>. En mai 2021, ces 2 thérapies sont recommandées par le CHMP (Article 5(3)) pour un usage compassionnel chez le patient adulte atteint de COVID-19 léger ou modéré (non oxygène-requérant) et à risque important de progression au stade sévère (par exemple, présence de maladie auto-immune ou de cancer, âge avancé). La FDA accorde également fin mai 2021 une EUA au sotrovimab<sup>124</sup> dans cette même indication, y compris pour les adolescents de plus de 12 ans (extrapolation). A noter qu'un avis scientifique auprès de l'EMA a été sollicité pour les 2 thérapies au cours de leur développement. En mai 2021, les anticorps des laboratoires Celltrion et de GSK sont tous deux en cours d'évaluation par le CHMP au stade de la demande d'AMM, selon la procédure de *Rolling Review*.

L'évaluation de type Article 5(3) du regdanvimab de Celltrion repose sur une petite étude exploratoire de phase 2 conduite sur 327 patients adultes<sup>125</sup>, majoritairement Européens, en double aveugle *versus* placebo, considérée comme exploratoire en raison de l'absence de définition du risque alpha pour l'erreur de type I (biais méthodologique). L'étude a montré une réduction de 54% du pourcentage de patients ayant une aggravation de la maladie (évoluant au stade sévère, critique ou jusqu'au décès), réduction d'autant plus importante (68%) pour le sous-groupe de patients à haut risque de progression. La dose retenue par le CHMP pour un potentiel usage compassionnel est la dose la plus faible testée dans la phase 2, les 2 doses testées ayant montré une efficacité similaire. En termes de données de fabrication, le CHMP souligne l'absence de validation des procédés à ce stade pour la substance active. Deux sites commerciaux de fabrication sont présentés dans le dossier par le laboratoire. Les données de la phase 3, plus récemment publiées<sup>126</sup> (partie 3 de la

---

<sup>122</sup> EMA, Article-5(3) Conditions d'utilisation du Sotrovimab [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/sotrovimab-also-known-vir-7831-gsk4182136-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/sotrovimab-also-known-vir-7831-gsk4182136-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf)

<sup>123</sup> Communiqué de presse, Celltrion, 18 mai 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify\\_key=482&pagenumber=1&keyword=&keyword\\_type=](https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=482&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=)

<sup>124</sup> FDA Emergency Use Authorization, Sotrovimab, 26 mai 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/149532/download>

<sup>125</sup> Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov. NCT04602000

<sup>126</sup> Communiqué de presse, Celltrion, 14 Juin 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify\\_key=498&pagenumber=1&keyword=&keyword\\_type=](https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=498&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=)

même étude, sur 1300 patients dont les inclusions se sont terminées en mai 2021), semblent confirmer l'efficacité de l'anticorps de Celltrion (réduction significative du risque d'hospitalisation ou de décès de 70%).

Les évaluations par le CHMP (Article 5(3)) et la FDA (EUA) du sotrovimab des laboratoires GSK/ Vir Biotechnology reposent quant à elles sur des données intermédiaires d'efficacité d'une Phase 2/3 (COMET-ICE<sup>127</sup>, 291 patients sotrovimab, 292 patients placebo, soit un total de 583 patients). Ces premiers résultats annoncent une réduction de 85% du risque d'hospitalisation ou de décès par rapport au placebo, évaluée au 29<sup>ème</sup> jour après randomisation (essai arrêté de façon précoce pour démonstration d'efficacité, suite à cette analyse). Il s'agit donc ici du meilleur résultat clinique obtenu dans la population COVID-19 léger à modéré, sur les 4 anticorps référencés dans ce document. Les résultats définitifs sur un total de 1000 patients semblent confirmer ces bons résultats<sup>128</sup>

Au total, il est intéressant de constater que les 4 thérapies principales indiquées dans les stades légers à modérés à fort risque d'aggravation, ont toutes montré des résultats sur la réduction de l'évolution en forme sévère (à type d'hospitalisation), d'environ 70% (et 85% dans le cas du sotrovimab). Compte-tenu du retrait de l'EUA en monothérapie du bamlanivimab conformément aux lignes directrices de la FDA, on peut néanmoins se poser la question de la poursuite du développement des monothérapies (regdanvimab/sotrovimab), et de leurs autorisations réglementaires. Conformément aux recommandations, l'efficacité des traitements sur les nouveaux variants d'intérêt devra par ailleurs être démontrée. En Juin 2021, la distribution sur le sol américain des anticorps bamlanivimab/ étésevimab (sous EUA) est ainsi suspendue en raison d'un manque d'efficacité *in vitro* sur les principaux variants présents au niveau national SARS-CoV-2 (variants brésilien et d'Afrique du Sud)<sup>129,130</sup>.

## 5.2 COVID-19 sévère à critique

---

<sup>127</sup> Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov. NCT04545060

<sup>128</sup> Communiqué de presse, GSK/Vir Biotechnology, 21 juin 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-and-vir-biotechnology-announce-continuing-progress-of-the-comet-clinical-development-programme-for-sotrovimab/>

<sup>129</sup> Communiqué de presse, Public Health Emergency, 25 juin 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/Bamlanivimab-etesevimab/Pages/bamlanivimab-etesevimab-distribution-pause.aspx>

<sup>130</sup> A noter que depuis Août 2021, la distribution de la bithérapie bamlanivimab/ étésevimab sur le sol américain est encadrée selon les Etats et la fréquence cumulée des variants résistant à la combinaison.

Dans la population COVID-19 hospitalisée, on constate moins de thérapies ayant atteint à mi-année 2021 le stade de dépôt de dossiers de mise sur le marché ou le stade de la recommandation d'accès précoce par la FDA ou l'EMA. Un traitement début 2021 dispose d'une mise sur le marché en Europe et aux USA, le remdésivir, et les plans de développement doivent en tenir compte. Ici, la stratégie thérapeutique va plutôt concerner la lutte contre l'inflammation non contrôlée (orage cytokinique). Dans ce paragraphe nous allons aborder les 3 traitements les plus avancés dans le traitement de la maladie COVID-19 sévère ou critique : ceux bénéficiant déjà d'une AMM dans une autre indication : le baricitinib (OLUMIANT®) utilisé en association au remdésivir, ou le tocilizumab (ACTEMRA®) utilisé en association aux corticostéroïdes, et le lenzilimab.

Ces 3 traitements vont tous agir sur l'emballement de l'inflammation associé à la phase sévère de la maladie. Le baricitinib exerce cette action en inhibant la voie de la Janus Kinase (JAK) (voie impliquée dans la cascade cytokinique impliquée dans de nombreuses maladies inflammatoires). Il est d'ailleurs autorisé en Europe (depuis 2017) et aux USA (depuis 2018) dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde sévère et depuis 2020 en Europe dans le traitement de la dermatite atopique. Le tocilizumab quant à lui agit sur la cascade inflammatoire cytokinique en inhibant l'IL-6. Il est autorisé en Europe (depuis 2009) et aux USA (depuis 2010) dans le traitement de diverses maladies inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde. Enfin, le lenzilimab agit également sur la cascade inflammatoire en ciblant le facteur de croissance GM-CSF (*granulocyte macrophage - colony stimulating factor*), qui, en activant les cellules myéloïdes, participe à l'orage cytokinique de la maladie sévère/critique.

Pour rappel, dans cette population, le remdésivir (traitement de référence) est le premier traitement autorisé en EU et aux USA. Les résultats sont mitigés, montrant une amélioration du « temps jusqu'à rétablissement » au stade sévère uniquement, alors que la population au stade critique ne semble pas bénéficier du traitement (étude de type adaptative, académique, ACTT-1).

Baricitinib/remdésivir (laboratoires E.Lilly) : L'inhibiteur de la voie JAK, en association au remdésivir, reçoit une EUA fin novembre 2020, en seulement 35 jours, pour le traitement des adultes et des enfants de plus de 2 ans, hospitalisés au stade sévère ou critique, en association avec le remdésivir. Au total, début avril 2021, le laboratoire estime avoir traité environ 200 000 patients COVID-19. Dans l'indication COVID-19, le baricitinib a bénéficié des procédures d'avis scientifique auprès de l'EMA et des USA

(pre-IND meeting). Le baricitinib est administré sous forme de comprimés au moyen de sonde nasogastrique ou gastrostomie par exemple (traitement sur 14 jours à la dose évaluée dans les essais cliniques principaux). Le profil de sécurité du baricitinib, bénéficiant déjà d'une AMM comme mentionné plus haut, est donc déjà connu dans les pathologies inflammatoires (données sur 6000 patients dans l'arthrite et la dermatite fournies dans le résumé Européen des caractéristiques du produit). L'EUA repose comme pour le remdésivir sur une étude adaptative du NIAID<sup>131</sup>, l'étude ACTT-2. Cette étude en double aveugle (contrôlée *versus* placebo), a comparé la bithérapie baricitinib + remdésivir au remdésivir seul, chez 1033 patients adultes hospitalisés (stade sévère/critique). Une amélioration faible mais significative de 12,5% du temps jusqu'à rétablissement au Jour 29 (critère principal) a été montrée pour la bithérapie. A noter que l'amélioration sur le critère mortalité toute cause (au jour 29) n'est pas significative, et que l'ensemble de ces améliorations concerne surtout la population atteinte de maladie sévère (donc n'étant pas au stade critique de ventilation invasive ou extracorporelle). Au total, les résultats sont donc modestes mais considérés comme suffisants dans le cadre de l'EUA. Le dossier de demande de mise sur le marché (évalué en Europe par le CHMP selon une procédure de variation pour ajout d'indication, opinion attendue en juillet 2021) contient par ailleurs des données plus récentes d'une phase 3 (étude COV-BARRIER<sup>132</sup> conduite chez le patient oxygéno-requérant mais n'étant pas sous ventilation invasive donc pas de patients au stade critique) évaluant le baricitinib en association à un traitement standard (corticostéroïdes dans 79% des cas, remdésivir dans 19% des cas), *versus* placebo. Ici également, les résultats sont mitigés puisque malgré une amélioration significative de la mortalité (amélioration de 38% dans l'ensemble de la population, critère secondaire dans l'étude), il ne ressort pas de différence significative au niveau du critère primaire (progression du besoin en oxygène ou décès au jour 28)<sup>133</sup>. Finalement, le positionnement du baricitinib, notamment par rapport aux traitements standard de type corticostéroïdes ou remdésivir, est questionnable et générera très certainement des divergences d'interprétation au niveau des lignes directrices

---

<sup>131</sup> Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov: NCT04401579

<sup>132</sup> Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov: NCT04421027

<sup>133</sup> Communiqué de presse, E. Lilly, 8 avril 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-and-incyte-announce-results-phase-3-cov-barrier-study>

internationales et nationales. La place de ce traitement dans la population critique (ventilation mécanique à l'inclusion), est également incertaine.<sup>134</sup>

Tocilizumab associé aux corticostéroïdes (laboratoires Genentech) : Le cas du tocilizumab est intéressant dans la mesure où l'EUA aux Etats-Unis (24 Juin 2021) est accordée bien après l'élaboration des consensus de traitement par le NIH (voir chapitre 1.2) qui soulignent les difficultés d'interprétation des principaux résultats d'efficacité. Alors que l'EUA accordée<sup>135</sup> par la FDA s'adresse à l'ensemble des patients adultes ou pédiatriques hospitalisés et sous oxygène, y compris ventilation invasive ou extracorporelle (donc stade sévère à critique), le NIH souligne la difficulté de définir un sous-groupe pouvant réellement bénéficier de ce traitement. En effet, les 4000 patients (sur les 20 000 au total) inclus dans les bras de l'analyse (tocilizumab ou traitement standard) de l'étude RECOVERY étaient des patients ayant déjà subi une 1<sup>ère</sup> randomisation dans l'étude (donc déjà traités par chloroquine, dexaméthasone, REGEN-COV, etc...) et remplissant ensuite la double condition de la progression de la maladie : oxygéno-requérance (dont 14% de ventilation mécanique invasive) et présence de marqueur de l'inflammation (CRP≥75 mg/L). Pour ces patients, un bénéfice très modéré sur la mortalité à 28 jours est démontré (31% vs 35% pour le traitement standard correspondant largement aux corticostéroïdes seuls). Les 3 essais cliniques supplémentaires (contre placebo avec traitement standard conservé) conduits et soumis par Genentech pour appuyer la demande d'EUA apportent également des informations discutables sur l'efficacité du traitement : chez les patients n'étant pas encore au stade de ventilation invasive (donc pas au stade critique), le tocilizumab réduit le critère composite « besoin en ventilation invasive ou décès à 28 jours » mais n'apporte pas de bénéfice sur la mortalité seule (étude EMPACTA). Les deux autres essais chez des patients sévères à critique (COVACTA et REMDACTA, ce dernier comparant l'association au remdésivir par rapport au remdésivir seul), n'ont montré aucun bénéfice significatif sur le critère principal d'évaluation. Ainsi, tout comme pour le baricitinib vu précédemment, le positionnement du tocilizumab et sa place par rapport aux corticostéroïdes ou au remdésivir est

---

<sup>134</sup> A noter que sur la base de ces derniers résultats, le baricitinib a obtenu fin Juillet 2021 une EUA aux Etats-Unis en monothérapie dans la même population de patients sévères (note post premier semestre 2021)

<sup>135</sup> Fact Sheet For Healthcare Providers: Emergency Use Authorization For Actemra® (tocilizumab) [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/150321/download>

questionnable et fait et fera l'objet de divergences d'interprétation entre Agences et lignes directrices de traitements<sup>136</sup>.

Lenzilumab (laboratoires Humanigen) : L'anti GM-CSF en développement clinique, atteint le stade de la demande d'EUA fin mai 2021, sur la base de résultats issus d'une étude phase 3 (étude LIVE-AIR<sup>137</sup>) sur 520 patients, inclus au stade sévère uniquement (donc pas de données chez le patient critique) *versus* placebo. Comme pour l'étude COV-BARRIER du baricitinib vue ci-dessus, les patients reçoivent également un traitement standard (corticostéroïdes chez plus de 90% des patients, remdésivir chez 70% des patients, seuls ou en association). Les résultats du critère primaire, publiés dans la revue pre-print medRxiv<sup>138</sup> annoncent des résultats statistiquement positifs sur le critère primaire (proportion de patients sans ventilation invasive ou vivants au Jour 28), avec une amélioration de 54% par rapport au placebo+ traitement standard. Les autres critères notables tels que la mortalité ne sont statistiquement positifs que dans la population de patients excluant ceux les plus à risque (sur la base du taux de protéine C-réactive et l'âge : CRP<150 mg/L et âge <85 ans). A noter que le lenzilumab a reçu le soutien technique de la BARDA aux USA pour le développement en phase 3, la fabrication, et les dépôts réglementaires<sup>139</sup>.

En conclusion, nous voyons bien les difficultés à obtenir des résultats concluants et concordants dans la population la plus sévère et notamment dans la population dite "stade critique" de soins intensifs/réanimation nécessitant une ventilation invasive ou extracorporelle. Dans cette population au stade critique, la ligne directrice de la FDA recommande d'ailleurs une analyse des résultats d'efficacité à Jour 60 (voir paragraphe 4.1), ce qui n'est pas le cas dans les études soumises du baricitinib ou du tocilizumab (pas de population au stade critique pour le lenzilumab). De plus, l'hétérogénéité de prise en charge thérapeutique standard (ici remdésivir, corticostéroïdes ou les 2) rend difficile le positionnement exact de la molécule et l'interprétation des résultats.

---

<sup>136</sup> A noter qu'une demande d'extension d'indication pour le tocilizumab est annoncée par l'EMA en Août 2021

<sup>137</sup> Numéro d'enregistrement Clinicaltrials.gov: NCT04351152

<sup>138</sup> Temesgen, Z., C. D. Burger, et al. (2021). "Lenzilumab Efficacy and Safety in Newly Hospitalized Covid-19 Subjects: Results from the Live-Air Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial." medRxiv.

<sup>139</sup> A noter qu'en Septembre 2021, la demande d'EUA pour le lenzilumab a été rejetée par la FDA, considérant les données insuffisantes, alors qu'une évaluation en vue de la mise sur le marché est en cours au Royaume-Uni par le MHRA.

### 5.3 Transparence des informations et exploitation en vie réelle

Plusieurs thérapies ont donc pu bénéficier d'un programme d'accès précoce de type EUA aux Etats-Unis ou accès compassionnel en Europe (tel que le programme d'ATU de cohorte en France). Les revenus nets liés aux usages compassionnels représentent (en dollars US), au premier trimestre 2021, 810 millions (bithérapie bamlanivimab/étésevimab, environ 400 000 patients traités, laboratoires E.Lilly<sup>140</sup>), 193 millions (baricitinib, environ 200 000 patients traités pour COVID-19, ventes en progression de 39%, laboratoires E.Lilly), et 262 millions (bithérapie REGEN-COV, laboratoires Regeneron<sup>141</sup> : augmentation des revenus au premier trimestre de 38%, correspondant à une augmentation de 20% sans compter le REGEN-COV)). Quant aux laboratoires Gilead<sup>142</sup> commercialisant le VEKLURY® au titre de son AMM, les revenus nets du premier trimestre 2021 représentent (en dollars US) 1,5 milliards, soit une augmentation des revenus de 16%, principalement générée par le VEKLURY®.

Quelles informations pouvons-nous récolter de ces programmes et quelles leçons en tirer ?

En matière de pharmacovigilance, pour rappel, toute EUA doit suivre le système de déclaration des effets indésirables MedWatch. Les données de sécurité (rapportées par les patients, les professionnels de santé, le fabricant) issues des EUA autorisées pendant la pandémie COVID-19 sont par ailleurs rendues publiques sur la base de donnée FAERS<sup>143</sup>, portail mis en place pendant la pandémie. En France, les déclarations de vigilances dans le cadre des ATU de cohortes sont également encadrées (article R5121-166 du CSP). Le laboratoire exploitant déclare notamment à la base européenne Eudravigilance tous les effets indésirables dont il a connaissance, et transmet de façon périodique à l'ANSM et au Centre Régional de Pharmacovigilance un rapport de sécurité, également publié sur le site de l'ANSM. Au total, le système de collecte des données de pharmacovigilance des traitements sous accès précoce permet la mise à jour en continu des informations de sécurité (révision

---

<sup>140</sup> Lilly Delivers First-Quarter 2021 Financial Results, Adjusts 2021 Financial Guidance, 27 April 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-delivers-first-quarter-2021-financial-results-adjusts-2021/>

<sup>141</sup> Regeneron Reports First Quarter 2021 Financial And Operating Results, 6 May 2021

<sup>142</sup> Gilead Sciences Announces First Quarter 2021 Financial Results, 29 April 2021

<sup>143</sup> Base de données publique FAERS [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>

des « Fact Sheet » à destination des professionnels de santé par exemple, dans le cas des EUA).

Que dire alors des données d'efficacité de ces accès précoces ? Alors que 400 000 patients ont bénéficié du bamlanivimab des laboratoires E.Lilly avant l'AMM (elle-même évaluée sur des données de seulement 1 600 patients), les données « en vie réelle » peuvent-elles être exploitées pour autant ?

Le recueil et le stockage de ces données en « vie-réelle » constituent l'établissement d'un registre, et l'exploitation et l'analyse de tels résultats constitue une étude observationnelle sur registre. Aux USA comme en Europe, ces recherches sont encadrées réglementairement et leur mise en œuvre se fera au niveau national.

En France, l'exploitation des données issues des ATU (ou aujourd'hui, des accès précoces ou compassionnels) pourra être classifiée réglementairement comme une réutilisation de données de santé existantes à caractère personnel, ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé, et ne fera donc pas partie de la catégorie des recherches impliquant la personne humaine (Article R1121-1 du CSP). Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD<sup>144</sup>), le responsable de traitement doit pouvoir informer individuellement les personnes concernées avant la mise en œuvre de l'étude. Cette information, conforme aux articles 13 et 14 du RGPD, peut avoir déjà été délivrée auprès des patients, précédemment à l'hôpital par exemple (sur la possibilité de réutilisation des données à des fins de recherche), et dans ce cas une nouvelle information individuelle ne sera pas nécessaire. En France, cette information, sur la nature des données collectées et leur finalité, est notamment encadrée et décrite dans le PUT (protocole d'utilisation thérapeutique) prévu pour les ATU et plus récemment pour les programmes d'accès précoce/compassionnel. Le traitement et la conduite de recherches sur des données issues d'accès précoce/compassionnel sont encadrés uniquement par la CNIL (via un futur référentiel dédié en cours d'élaboration pour la collecte des données et via une procédure d'autorisation ou un engagement unique à une méthodologie de référence telle que la MR-004 pour la conduite de futures recherches). Un portail unique centralise et référence les demandes de telles recherches en France depuis 2019 : le Health Data Hub. Une autorisation par un

---

<sup>144</sup> Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

comité d'éthique pourra être requise en vue de publication dans un journal scientifique, conformément aux recommandations éditoriales de l'ICMJE<sup>145</sup>.

Depuis le 1<sup>er</sup> Juillet 2021 et l'instauration du principe d'accès précoce/accès compassionnel, la collecte des données d'efficacité en vie réelle est de plus largement systématisée. Dans le cas des accès précoces « pré-AMM », on parle de PUT-RD (protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données). Dans les cas des accès précoces post-AMM ou des accès compassionnels (ex ATUn et RTU), ce recueil pourra être allégé. Les données d'efficacité en vie réelle requises dans un PUT-RD vont devenir alors complémentaires aux essais cliniques nécessaires au dépôt d'AMM (sans remplacer leur nécessité), et serviront notamment à appuyer les demandes de renouvellement d'accès précoce, ou d'évaluation par la HAS du remboursement au titre de l'AMM. Les données concerneront notamment la mesure de la qualité de vie par le patient au moyen d'échelles spécifiques (*patient-reported outcomes*), ainsi que les données d'efficacité et de tolérance. L'intégration de la base de données ainsi constituée à la base nationale Health Data Hub, et le chaînage à la base nationale SNDS (Système national des données de santé) sont par ailleurs recommandés par la HAS<sup>146</sup> pour la réutilisation des données à des fins de recherche. L'intérêt évident de structurer et systématiser la collecte de ces données viendra certainement se heurter à plusieurs difficultés du côté des laboratoires : par exemple, les modalités de dédommagement de la collecte de données doivent être encadrées par une convention entre laboratoires et établissement de santé (on pense en effet au temps nécessaire à la mise en place de ces conventions, au regard de l'obligation de mise à disposition du médicament dans les 2 mois suivant l'autorisation d'accès précoce, et à l'exhaustivité des données exigée par la HAS, qui tolérera au plus 10% de données manquantes).

L'intérêt de ces études observationnelles sur données en vie-réelle issues de registres, en termes d'évidence clinique, a par ailleurs été récemment encadré par une ligne directrice<sup>147</sup> de l'EMA. Ces recherches doivent être encadrées par un protocole détaillant la méthodologie de la collection des données, le niveau de protection (données pseudonymisées/anonymisées) assuré, et d'une façon générale, le management de la qualité des données. Dans le contexte de la pandémie COVID-19,

---

<sup>145</sup> International Committee of Medical Journal Editors

<sup>146</sup> Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS, 17 juin 2021

<sup>147</sup> EMA/502388/2020, Draft Guideline on registry-based studies, 24 September 2020

tant la Commission Européenne que la FDA reconnaissent la nécessité de promouvoir ces recherches et de faciliter la centralisation des données. Au niveau européen, un « *European Health Data Space* » (espace européen commun des données relatives à la santé) est ainsi en préparation<sup>148</sup>, et un pilote devrait voir le jour fin 2021. Aux USA, les sources de données en vie réelle sont également complexes, s'agissant en effet d'un système fédéral. Afin de répondre aux exigences réglementaires liées aux recherches conduites sur registres, de nouvelles bases de données (registres) se sont mises en place, à l'image de la *COVID-19 Research Database*<sup>149</sup>, ainsi que des réseaux public-privé, tels que le programme *COVID-19 Evidence Accelerator*<sup>150</sup> à l'initiative de la FDA, dont l'objectif est de conduire des recherches sur les données en vie réelle afin de répondre à des questions prioritaires définies à l'avance. Tout comme dans l'Union Européenne, les recherches conduites sur registres de données doivent répondre à des exigences en matière de données personnelles (promulguées par l'HIPAA<sup>151</sup>), et l'information et le consentement du patient sera nécessaire sauf en cas de dérogation (*waiver*) délivrée par un comité d'éthique (IRB). Dans le cas précis des EUA, nous pouvons constater que celles-ci ne sont pas conçues afin d'assurer un recueil de données d'efficacité, le patient ne fournissant pas de consentement au recueil et au traitement de ses données dans le cadre de futures recherches.

L'exemple suivant illustre les difficultés à alimenter de façon fiable et crédible la notion d'évidence clinique en vie réelle. Comme nous l'avons abordé au paragraphe 3.1.3 concernant l'hydroxychloroquine, une étude observationnelle publiée dans la revue *Lancet* (Mehra et al<sup>152</sup>) sur 96 000 patients hospitalisés annonce un rapport bénéfique/risque négatif de l'hydroxychloroquine (risque cardiaque et augmentation de la mortalité) mais est contrainte de faire l'objet d'une rétractation en raison de sa méthodologie publiquement contestée<sup>153</sup> (pas de revue par un comité d'éthique,

---

<sup>148</sup> COM(2021) 355 final/2; Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions EU strategy on COVID-19 therapeutics; 6.5.2021

<sup>149</sup> Base de données publique The COVID-19 research database [Internet]. Disponible sur: <https://covid19researchdatabase.org/>

<sup>150</sup> Réseau COVID-19 Evidence Accelerator [Internet]. Disponible sur: <https://evidenceaccelerator.org/>

<sup>151</sup> Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA)

<sup>152</sup> Mehra, M. R., F. Ruschitzka, et al. (2020). "Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis." *Lancet* 395(10240): 1820.

<sup>153</sup> Open letter to MR Mehra, SS Desai, F Ruschitzka, and AN Patel, authors of "Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis". *Lancet*. 2020 May 22:S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. PMID: 32450107 and to Richard Horton (editor of *The Lancet*).

impossibilité de partage des données sources, provenance des données inconnue). Les conséquences de cette étude observationnelle, publiée en mai 2020, avaient pour autant été importantes : interruption de l'inclusion de patients hydroxychloroquine dans l'essai SOLIDARITY, abrogation en France du décret encadrant la prescription hors AMM et de l'EUA accordée aux Etats-Unis.

L'initiative conduite par la FDA, le *COVID-19 Evidence Accelerator*, prend le relai et publie en mars 2021 les résultats de sa recherche observationnelle, sur la même hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine chez le patient hospitalisé<sup>154</sup>. Plus de 20 000 patients aux USA ont été inclus dans l'analyse, grâce à 7 types de ressources (sociétés spécialisées dans la donnée de vie réelle par exemple), et la recherche a bénéficié des autorisations ou des dérogations nécessaires (réglementation HIPAA). Au total, ni l'hydroxychloroquine, ni l'azithromycine, seules ou en association, n'a démontré de bénéfice en termes de mortalité, rejoignant finalement la conclusion de l'étude du Lancet publiée un an plus tôt.

En conclusion, l'exploitation des données en vie-réelle représente un intérêt majeur pour orienter l'industrie dans les activités de surveillance de la sécurité et de l'efficacité, pendant et après l'état d'urgence sanitaire. La mise en place de réseaux et de partenariats tels que le *COVID-19 Evidence Accelerator* aux Etats-Unis, encadré par la FDA, est une des solutions permettant de fournir des réponses considérées comme fiables et répondant aux exigences réglementaires en matière notamment de protection des données personnelles.

---

<sup>154</sup> Stewart, M., C. Rodriguez-Watson, et al. (2021). "COVID-19 Evidence Accelerator: A parallel analysis to describe the use of Hydroxychloroquine with or without Azithromycin among hospitalized COVID-19 patients." PLoS One 16(3): e0248128.

## 6. Conclusion

Cette thèse a pour objectif de mieux comprendre les grands principes de développement clinique dans un contexte d'urgence sanitaire, nécessaires à l'obtention d'autorisations réglementaires (accès précoce, mise sur le marché), en France et aux Etats-Unis.

Le mécanisme de l'EUA aux Etats-Unis, relativement récent et jusqu'alors peu exploité, illustre bien la notion d'évaluation du bénéfice/risque dans ce contexte, avec le risque d'émergence de nouveaux résultats cliniques contradictoires : deux EUA auront en effet été révoquées sur la dizaine accordée, en un peu plus d'un an. Ainsi, au regard de la multitude d'essais cliniques aux méthodologies souvent contestables, et de leur retentissement potentiel sur les pratiques en vie courante, les agences de santé sont amenées à statuer, par la diffusion de lignes directrices, sur un niveau d'exigence minimal en termes de développement clinique.

La mobilisation des agences gouvernementales et des fonds d'investissements nationaux et Européens permet à des sociétés de taille moyenne d'accéder rapidement à un développement complet, jusqu'au stade de production industrielle et à la constitution de stocks d'urgence.

Malgré des nouveaux développements cliniques répondant à ces exigences et ayant bénéficié de ces soutiens, on constate toujours à mi-année 2021 que le risque d'échappement immunitaire lié à l'émergence de nouveaux variants est susceptible de freiner les autorisations réglementaires des anticorps monoclonaux dirigés contre le SARS-CoV-2, voire leur distribution au niveau national. La poursuite du développement de ces anticorps en monothérapie, mais aussi les résultats cliniques des bithérapies développées en ciblant exclusivement la protéine S du virus, seront donc à suivre. Enfin, on constate également que le développement de thérapies dans les stades les plus sévères de la maladie est particulièrement complexe, en raison d'une efficacité souvent limitées à certains sous-groupes, excluant généralement le stade le plus critique sous ventilation invasive.

La poursuite de l'analyse en vie réelle des données générées au cours de la pandémie, notamment des données liées aux accès précoces, représente un atout majeur afin de compléter, de façon fiable et encadrée, les informations des essais cliniques. L'Europe comme les Etats-Unis reconnaissent la nécessité de ces analyses et

s'engagent à faciliter les démarches d'accès aux données, largement disséminées en vie réelle, et dont l'analyse doit répondre aux exigences éthiques et de protection des données personnelles.

Enfin, on constate qu'au-delà de l'existence d'autorisations réglementaires, des divergences demeurent en termes d'accès aux thérapies et de recommandations de santé publique. L'exemple du remdésivir nous montre bien que malgré une AMM en Europe et aux Etats-Unis délivrée sur la base de mêmes données, l'absence de remboursement en France conditionne l'accès au médicament, quand aux Etats-Unis, le financement par le gouvernement américain permet l'accès du même médicament à la moitié des patients hospitalisés. Au total, même en situation d'urgence sanitaire, l'extrême complexité des systèmes de santé, malgré une réglementation facilitée, abouti à des disparités majeures d'accès aux soins. Une rétrospective, à la levée de la situation d'urgence sanitaire, sera évidemment passionnante afin de tirer les leçons des autorisations données, tant sur le plan de l'interprétation des résultats cliniques que sur les moyens alloués par les Etats pour être en mesure de traiter, le plus rapidement possible, la population.

## 7. Bibliographie

### PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux- HAS, novembre 2020

COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Internet]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

World Health Organization - COVID-19 Clinical management: living guidance; WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1

European Centre for Disease Prevention and Control, liste des VOC actualisée, [Internet]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>  
Consulté le 4 juin 2021

Bo Yu. et al Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 medRxiv 2020.04.27.20073379; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20073379>

Cao, B., Y. Wang, et al. (2020). "A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19." N Engl J Med 382(19): 1787-1799.

Dan, J. M., J. Mateus, et al. (2021). "Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection." Science 371(6529).

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20037135>

Funnell, S.G.P., Dowling, W.E., Muñoz-Fontela, C. et al. Emerging preclinical evidence does not support broad use of hydroxychloroquine in COVID-19 patients. Nat Commun 11, 4253 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17907-w>

Gottlieb, R. L., A. Nirula, et al. (2021). "Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial." JAMA 325(7): 632-644.

He, X., E. H. Y. Lau, et al. (2020). "Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19." Nat Med 26(5): 672-675.

Horby, P., M. Mafham, et al. (2020). "Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19." *N Engl J Med* 383(21): 2030-2040.

Mehra, M. R., F. Ruschitzka, et al. (2020). "Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis." *Lancet* 395(10240): 1820.

Horby, P., N. J. White, et al. (2021). "Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. Reply." *N Engl J Med* 384(9): 882.

Leisman, D. E., L. Ronner, et al. (2020). "Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes." *Lancet Respir Med* 8(12): 1233-1244.

Long, Q. X., B. Z. Liu, et al. (2020). "Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19." *Nat Med* 26(6): 845-848.

Open letter to MR Mehra, SS Desai, F Ruschitzka, and AN Patel, authors of "Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis". *Lancet*. 2020 May 22:S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. PMID: 32450107 and to Richard Horton (editor of *The Lancet*).

RECOVERY Collaborative Group (2020). "Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial." *Lancet*.

RECOVERY Collaborative Group- (2021) Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 397(10289): 2049-2059.

RECOVERY Collaborative Group- (2020) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 384(8): 693-704

RECOVERY Collaborative Group- (2021) Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 397(10285): 1637-1645.

Sasich, L. D. and S. R. Sukkari (2012). "The US FDAs withdrawal of the breast cancer indication for Avastin (bevacizumab)." *Saudi Pharm J* 20(4): 381-385.

Stewart, M., C. Rodriguez-Watson, et al. (2021). "COVID-19 Evidence Accelerator: A parallel analysis to describe the use of Hydroxychloroquine with or without Azithromycin among hospitalized COVID-19 patients." *PLoS One* 16(3): e0248128.

Tang, W., Z. Cao, et al. (2020). "Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial." *BMJ* 369: m1849.

Temesgen, Z., C. D. Burger, et al. (2021). "Lenzilumab Efficacy and Safety in Newly Hospitalized Covid-19 Subjects: Results from the Live-Air Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial." medRxiv.

Walls, A. C., Y. J. Park, et al. (2020). "Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein." Cell 183(6): 1735.

Wang, M., R. Cao, et al. (2020). "Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro." Cell Res 30(3): 269-271.

Ward, H., G. S. Cooke, et al. (2021). "Prevalence of antibody positivity to SARS-CoV-2 following the first peak of infection in England: Serial cross-sectional studies of 365,000 adults." Lancet Reg Health Eur 4: 100098.

WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19-interim WHO SOLIDARITY trial results. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>

## **AUTORITÉS-MINISTERES- INSTITUTIONS**

### **FRANCE**

ANSM, RCP ATU de cohorte casirivimab / imdevimab [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/16/20210315-atuc-casirivimab-imdevimab-rcp.pdf> (consulté le 26 mai 2021)

Commission de la transparence, Avis 16 septembre 2020 ; VEKLURY 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et solution à diluer pour perfusion

Avis du HSCP relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19, 23 mars 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20200323\\_coronsars\\_covrecomthrap.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20200323_coronsars_covrecomthrap.pdf)

Rapport du HSCP relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19, 23 juillet 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=954>

Avis du HSCP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19) du 25 novembre 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=954>

Avis du HSCP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab); 28 janvier 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20210128\\_covrecthractdu.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20210128_covrecthractdu.pdf)

Avis du HSCP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 (tocilizumab et anticorps monoclonaux), 23 mars 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=997>

Avis du HSCP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 : antagonistes des récepteurs IL1 et IL6, 17 juin 2021

Avis du Conseil scientifique COVID-19 du 12 février 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/conseil-scientifique-covid-19>

Projet de loi instituant un régime pérenne de gestion des urgences sanitaires (PRMX2033569L) enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 21 décembre 2020.

INSTRUCTION N° DGS/CORRUS/PP2/DGOS/PF2/2020/174 du 21 octobre 2020 relative à l'approvisionnement des établissements de santé en doses de la spécialité pharmaceutique VEKLURY® (remdesivir) détenues par l'Agence nationale de santé publique (SpF).

Innovation santé 2030, 29 Juin 2021, Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) [Internet]. Disponible sur: [https://gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante\\_innov30\\_a4\\_07\\_vdefdp.pdf](https://gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/06/sante_innov30_a4_07_vdefdp.pdf)

Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS, 17 juin 2021

## **UNION EUROPÉENNE**

COM(2021) 355 final/2; Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the regions EU strategy on COVID-19 therapeutics; 6.5.2021

European Commission- Notice to stakeholders- Questions and answers on regulatory expectations for medicinal products for human use during the Covid-19 pandemic, April 2020

Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments

EMA/502388/2020, Draft Guideline on registry-based studies, 24 September 2020

EMA/213341/2020, EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines, version mars 2021

EMA/357513/2020, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report: Veklury, 25 June 2020

EMA/691378/2020, Veklury 5622 II 12; Type II variation assessment report; décembre 2020

EMA/178637/2020 Summary on compassionate use: Remdesivir Gilead, 03 April 2020

EMA/178637/2020 Summary on compassionate use: Remdesivir Gilead, 03 April 2020, rev 2.

EMA/73033/2021- Questions and Answers on the Pilot Project 'OPEN'

EMA/142650/2021, 25 February 2021, Assessment Report, Regeneron Ireland DAC use of casirivimab and imdevimab for the treatment of COVID-19

EMA, Article-5(3) Conditions d'utilisation du Sotrovimab [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/sotrovimab-also-known-vir-7831-gsk4182136-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/sotrovimab-also-known-vir-7831-gsk4182136-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf)

EMA/177113/2021, 16 March 2021, Assessment Report, Eli Lilly and Company Limited use of bamlanivimab and etesevimab for the treatment of COVID-19

EMA Decision P/0201/2020 of 19 May 2020

COVID-19 treatments that have received EMA advice [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-research-development>

Questions and Answers: COVID-19 Therapeutics Strategy – list of 5 candidate therapeutics, 29 juin 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/api/files/document/print/en/qanda\\_21\\_3301/QANDA\\_21\\_3301\\_EN.pdf](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/api/files/document/print/en/qanda_21_3301/QANDA_21_3301_EN.pdf)

## **ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE**

FDA, Manufacturing, Supply Chain, and Drug and Biological Product Inspections During COVID-19 Public Health Emergency Questions and Answers

FDA, Guidance for Industry - COVID-19: Master Protocols Evaluating Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention – May 2021

FDA, Guidance for Industry and Investigators, COVID-19 Public Health Emergency: General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for COVID-19 Related Drugs and Biological Products; May 2020

FDA, guidance for industry, COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention (February 2021)

FDA, guidance for industry, Development of Monoclonal Antibody Products Targeting SARSCoV-2, Including Addressing the Impact of Emerging Variants, During the COVID-19 Public Health Emergency (February 2021)

FDA Guidance for industry, Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use, October 2017

FDA Guidance for industry, Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities, January 2017

FDA COVID-19 Pandemic Recovery and Preparedness Plan Initiative: Summary Report, January 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/145129/download>

Center For Drug Evaluation And Research, NDA 214787 approval, VEKLURY (remdesivir), FDA, 22 octobre 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2020/214787Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2020/214787Orig1s000ltr.pdf)

Center For Drug Evaluation And Research, NDA 214787: Combined Cross-discipline Team leader, Division Director and ODE Director Summary Review, October 21, 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/214787Orig1s000Sumr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214787Orig1s000Sumr.pdf)

FDA Emergency Use Authorization, Sotrovimab, 26 mai 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/149532/download>

Fact Sheet For Health Care Providers Emergency Use Authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab with imdevimab), consulté le 27 mai 2021

Emergency Use Authorization (EUA) for casirivimab and imdevimab Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/144468/download>

FDA COVID-19 Pandemic Recovery and Preparedness Plan Initiative: Summary Report, January 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/145129/download>

Therapeutics and COVID-19, Living Guideline, 20 November 2020, World Health Organization [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729>

Therapeutics and COVID-19, Living Guideline, 17 December 2020, World Health Organization [Internet]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337876>

21 U.S. Code § 356 - Expedited approval of drugs for serious or life-threatening diseases or conditions

Prescription Drug User Fee Act (PDUFA), 1992

Fact Sheet For Healthcare Providers: Emergency Use Authorization For Actemra® (tocilizumab) [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/150321/download>

## **COMMUNIQUÉS DE PRESSE**

Communiqué de Presse, AstraZeneca, 22 février 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/voluntary-withdrawal-imfinzi-us-bladder-indication.html>

Communiqué de presse, AFP, 18 mars 2020 [Internet]. Disponible sur: [https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-sanofi-pret-a-offrir-aux-autorites-francaises-des-millions-de-doses-d-un-anti-paludique-apres-des-essais-prometteurs\\_3872627.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/coronavirus-sanofi-pret-a-offrir-aux-autorites-francaises-des-millions-de-doses-d-un-anti-paludique-apres-des-essais-prometteurs_3872627.html)

Communiqué de presse, Celltrion, 11 février 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.celltrionhealthcare.com/enus/board/newsdetail?modify\\_key=446&pagenumber=1&keyword=&keyword\\_type](https://www.celltrionhealthcare.com/enus/board/newsdetail?modify_key=446&pagenumber=1&keyword=&keyword_type)

Communiqué de presse, Celltrion, 18 mai 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.celltrionhealthcare.com/enus/board/newsdetail?modify\\_key=482&pagenumber=1&keyword=&keyword\\_type=](https://www.celltrionhealthcare.com/enus/board/newsdetail?modify_key=482&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=)

Communiqué de presse, Celltrion, 14 Juin 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify\\_key=498&pagenumber=1&keyword=&keyword\\_type=](https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=498&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=)

COVID-19: reminder of the risks of chloroquine and hydroxychloroquine, EMA, 29 mai 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine>

Reuters : Gilead targets remdesivir supply for two million COVID-19 patients by year-end, 22 juin 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/idUSKBN23T1Y9>

Communiqué de presse, Gilead, 1er octobre 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/10/gilead-sciences-update-on-supply-and-distribution-of-veklury-remdesivir-in-the-united-states>

Gilead Sciences Announces First Quarter 2021 Financial Results [Internet]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20210429005880/en/>

Communiqué de presse, INSERM, 27 janvier 2021 : Discovery arrête de tester le Remdesivir contre la Covid-19, faute de preuves de son efficacité [Internet]. Disponible

sur: <https://presse.inserm.fr/discovery-arrete-de-tester-le-remdesivir-contre-la-covid-19-faute-de-preuves-de-son-efficacite/42034/>

Lilly Delivers First-Quarter 2021 Financial Results, Adjusts 2021 Financial Guidance, 27 April 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-delivers-first-quarter-2021-financial-results-adjusts-2021/>

Communiqué de presse, E.Lilly, 8 avril 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-and-incyte-announce-results-phase-3-cov-barrier-study>

Communiqué de presse, E.Lilly, 16 avril 2021 [Internet]. Disponible sur: <http://lilly.mediaroom.com/2021-04-16-Lilly-requests-revocation-of-emergency-use-authorization-for-bamlanivimab-alone-to-complete-transition-to-bamlanivimab-and-etesevimab-together-for-treatment-of-COVID-19-in-the-U-S>

Communiqué de presse, MSF, 14 avril 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.msf.fr/communiqués-presse/covid-19-au-bresil-l-absence-de-reponse-adaptee-des-autorites-a-conduit-le-pays-a-une-catastrophe-humanitaire>

Communiqué de presse, Regeneron, 23 mars 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody>

Regeneron Reports First Quarter 2021 Financial And Operating Results, 6 May 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-reports-first-quarter-2021-financial-and-operating>

Communiqué de presse, XENOTHERA, 11 mai 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.izsogood.co/so/f8NbNaDkJ?languageTag=fr&cid=5eb58f1f-2d9e-409d-9069-7352e3c1506d" \ "/main](https://www.izsogood.co/so/f8NbNaDkJ?languageTag=fr&cid=5eb58f1f-2d9e-409d-9069-7352e3c1506d)

Communiqué de presse, GSK/Vir Biotechnology, 21 juin 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-and-vir-biotechnology-announce-continuing-progress-of-the-comet-clinical-development-programme-for-sotrovimab/>

Communiqué de presse, Public Health Emergency, 25 juin 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/Bamlanivimab-etesevimab/Pages/bamlanivimab-etesevimab-distribution-pause.aspx>

## **AUTRES RÉFÉRENCES**

Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde#block-266151> Consulté le 22 juin 2021

Protocole thérapeutique pour la prise en charge ambulatoire du COVID-19 à l'IHU MEDITERRANEE INFECTION, 29 janvier 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2021/02/PROTOCOLE-COVID-HDJ-29-JAN-2020.pdf>

BARDA COVID-19 Medical Countermeasure Portfolio: <https://www.medicalcountermeasures.gov/app/barda/coronavirus/COVID19.aspx?filter=therapeutic> , consulté le 19 mai 2021.

Réseau COVID-19 Evidence Accelerator [Internet]. Disponible sur: <https://evidenceaccelerator.org>

Base de données publique The COVID-19 research database [Internet]. Disponible sur: <https://covid19researchdatabase.org/>

Base de données publique FAERS [Internet]. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>

BIO COVID-19 Therapeutic Development Tracker : [Internet] Disponible sur: <https://www.bio.org/policy/human-health/vaccines-biodefense/coronavirus/pipeline-tracker> Consulté le 6 mai 2021

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Disponible sur: <https://covid19.who.int/> Consulté le 22 juin 2021



## 8. Appendices

Appendice 1: Hydroxychloroquine et lopinavir/ritonavir : Etat des lieux des résultats d'études principaux

Description générale de l'étude	Critère majeur observé	Résultats majeurs et commentaires
<b>Hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine</b>		
<p><b>Tang W, et al</b><sup>155</sup></p> <p>Etude prospective, randomisée, en ouvert, chez 150 patients hospitalisés (principalement <b>maladie modérée</b>).</p> <p>Dose hydroxychloroquine: 1200mg/jour pendant 3 jours puis 800 mg/jour sur 2 à 3 semaines</p>	<p>Négativation de la PCR-SARS-CoV-2 à 28 jours</p>	<p>Résultats négatifs (pas de différence observée entre les groupes) - mai 2020</p>
<p><b>Mehra et al (The Lancet)</b><sup>156</sup></p> <p>Registre (étude observationnelle), sur 15000 <b>patients hospitalisés</b> traités par un dérivé de la chloroquine associé ou non à un antibiotique</p>	<p>Mortalité durant le séjour hospitalier</p>	<p>Sur-risque de mortalité et d'arythmies ventriculaires associées au groupe chloroquine. Publication par la suite ayant fait</p>

<sup>155</sup> Tang, W., Z. Cao, et al. (2020). "Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial." *BMJ* 369: m1849.

<sup>156</sup> Mehra, M. R., F. Ruschitzka, et al. (2020). "Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis." *Lancet* 395(10240): 1820.

(famille des macrolides comme azithromycine) vs environ 80 000 patients traités par un traitement standard.		l'objet d'une rétractation (défaut d'accès aux données) - mai 2020
<p><b>RECOVERY (Oxford University, NCT04381936)<sup>157</sup></b></p> <p>Essai de randomisé, type adaptatif (« plateforme ») <b>chez les patients hospitalisés</b>, sur plusieurs molécules (Lopinavir-Ritonavir, Hydroxychloroquine, dexaméthasone, Azithromycine, Colchicine, plasma de convalescents, REGEN-COV2, Tocilizumab, Aspirine, population pédiatrique : Immunoglobulines IV, Baricitinib ou Anakinra)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bras hydroxychloroquine : 1561 patients</li> <li>• Bras traitement standard: 3155 patients</li> </ul> <p>Dose hydroxychloroquine: 1600mg/jour le premier jour puis 800 mg/jour sur 10 jours</p>	Mortalité à 28 Jours	Bras hydroxychloroquine interrompu le 5 juin 2020 en raison d'inefficacité sur la mortalité
<p><b>SOLIDARITY<sup>158</sup> (Promoteur OMS, NCT04315948)</b></p> <p>Essai international randomisé type adaptatif (« plateforme ») chez les <b>patients hospitalisés</b>, sur le repositionnement d'antiviraux (remdésivir, hydroxychloroquine, lopinavir et interféron beta-1a).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bras hydroxychloroquine : 954 patients</li> <li>• Bras traitement standard : 4088 patients</li> </ul>	Mortalité à 28 Jours	Résultats négatifs sur la réduction de la mortalité - octobre 2020

<sup>157</sup> Horby, P., M. Mafham, et al. (2020). "Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19." N Engl J Med 383(21): 2030-2040.

<sup>158</sup> WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19-interim WHO SOLIDARITY trial results. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>

Dose hydroxychloroquine: 1600mg/jour le premier jour puis 800 mg/jour sur 10 jours		
<b>Lopinavir/Ritonavir</b>		
<b>Cao, B., et al</b> <sup>159</sup> .  Etude prospective, randomisée, en ouvert, chez 199 patients hospitalisés pour maladie sévère, 1 centre chinois <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bras Lopinavir/Ritonavir: 99 patients</li> <li>• Bras traitement standard : 100 patients</li> </ul>	Temps jusqu'à amélioration des symptômes d'au moins 2 points sur une échelle ordinale à 7 points	Résultats négatifs (mai 2020)
<b>SOLIDARITY</b> <sup>160</sup> (Promoteur OMS) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bras lopinavir : 1411 patients,</li> <li>• Bras traitement standard : 6331 patients</li> </ul>	Mortalité à 28 Jours	Résultats négatifs, Bras lopinavir interrompu en raison d'inefficacité - octobre 2020
<b>Essai RECOVERY(Oxford University, NCT04381936)</b> <sup>161</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bras lopinavir : 1616 patients,</li> <li>• Bras traitement standard : 3424 patients</li> </ul>	Mortalité à 28 Jours	Résultats négatifs (pas de différence observée entre les groupes) - octobre 2020

<sup>159</sup> Cao, B., Y. Wang, et al. (2020). "A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19." N Engl J Med 382(19): 1787-1799.

<sup>160</sup> WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19-interim WHO SOLIDARITY trial results. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>

<sup>161</sup> RECOVERY Collaborative Group (2020). "Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial." Lancet.

Appendice 2: Remdésivir : Etat des lieux des résultats principaux contenus dans les dossiers de demande de mise sur le marché

Description générale de l'étude	Critère majeur observé	Résultats majeurs et commentaires
<p><b>Étude ACTT (Adaptive COVID-19 Treatment Trial, Sponsor NIAID), NCT04280705),</b></p> <p><i>Phase 3 randomisée, en double aveugle versus placebo (randomisation 1 :1)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 105 Adultes <b>COVID-19 modéré</b> (11,3%)</li> <li>• 957 Adultes <b>COVID-19 sévère ou critique</b> (88,7%)</li> </ul>	<p>Délai jusqu'à rétablissement à Jour 29» (sur une échelle ordinale à 8 points)</p>	<p>Supériorité du remdésivir sur le placebo :</p> <p>Délai de rétablissement (population ITT) : 11 jours versus 15 jours, HR=1,32</p>
<p><b>GS-US-540-5773 (NCT04292899)</b></p> <p><i>Phase 3 en ouvert : régime remdésivir 5 jours versus remdésivir 10 jours (randomisation 1 :1)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 402 Adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans, <b>COVID-19 sévère</b></li> </ul>	<p>Statut clinique (amélioration sur une échelle ordinale à 7 points) au Jour 14</p>	<p>Schémas 5 jours et 10 jours équivalents (pas de différence significative)</p> <p>(p=0,14 test stratifié de la somme des rangs de Wilcoxon ; différence ajustée -6,5% [IC95% de -15,7% à 2,8%]).</p>

<p><b>GS-US-540-5774 (NCT04292730)</b></p> <p><i>Phase 3 en ouvert : régime remdésivir 5 jours versus remdésivir 10 jours versus traitement standard seul (randomisation 1 :1 :1)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 584 Adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans, <b>COVID-19 modéré</b></li> </ul>	<p>Statut clinique (amélioration sur une échelle ordinale à 7 points) au Jour 11</p>	<p>Supériorité du traitement 5 jours par rapport au traitement standard seul (Odds Ratio- OR : 1.65)</p> <p>Pas de différence significative entre groupe remdésivir 10 jours et traitement standard seul (OR : 1.31)</p>
<p><b>Etude CO-US-540-5758 ; Wang et al (NCT04257656)</b></p> <p><i>Phase 3 randomisée, en double aveugle versus placebo (randomisation 2 :1)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 237 Adultes <b>COVID-19 sévère</b></li> </ul>	<p>Délai jusqu'à rétablissement à Jour 28» (sur une échelle ordinale à 6 points)</p>	<p>Pas de différence significative par rapport au placebo</p> <p>Délai de rétablissement (population ITT) : 21 jours versus 23 jours, HR=1,23</p>

Appendice 3: échelle ordinale à 8 points du NIAID (utilisée dans les études ACTT)

0	Pas d'infection, pas de signe clinique ou virologique d'infection
1	Patient en ambulatoire, pas de limitation dans les activités
2	Patient en ambulatoire, avec limitation dans les activités
3	Patient hospitalisé, maladie de sévérité légère – pas de besoin de supplémentation en oxygène ni de traitement médical particulier
4	Patient hospitalisé, maladie de sévérité moyenne – pas de besoin de supplémentation en oxygène, besoin en traitements médicaux
5	Patient hospitalisé, maladie sévère – supplémentation en oxygène nécessaire (masque ou de canule nasale)
6	Patient hospitalisé, maladie sévère – ventilation non invasive ou oxygénothérapie à haut débit
7	Patient hospitalisé, maladie critique – ventilation invasive ou ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle)
8	Décès



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ARROZEZ SOPHIE..... INE: 0497022472T.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 26 | 10 | 2021 à ..18..h..15.. Amphithéâtre ou salle : .....JOUVET.....  
jour mois année

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

**Avis du directeur de thèse**

Nom : PERROY.....

Prénom : Anne-Catherine.....

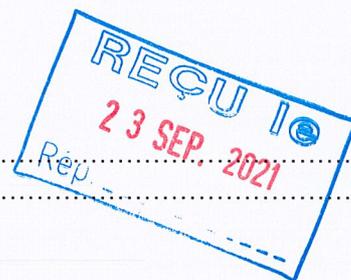
Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 22.07.2021

Signature:



**Avis du président du jury**

Nom : PERROY.....

Prénom : Anne-Catherine.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 22.07.2021

Signature:

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

Le 28/9/2021

Le Doyen

B. DÉCAUDIN



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom** : Arrozez  
**Prénom** : Sophie

**Titre de la thèse** : COVID-19 ET TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX :  
DEVELOPPEMENT CLINIQUE ET ANALYSE DU CONTEXTE  
REGLEMENTAIRE

**Mots-clés** :

Covid-19 ; développement clinique ; réglementaire ; accès précoce, mise sur le marché

---

**Résumé** : Face à l'émergence d'un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, et à l'état de pandémie déclaré par l'OMS en mars 2020, une mobilisation de la recherche clinique sans précédent est observée, ainsi qu'une action coordonnée tant au niveau de l'Union Européenne qu'au niveau des Etats-Unis. Le besoin en thérapies médicamenteuses, pour les formes légères ou pour les plus sévères de COVID-19, conduit à une multiplication des essais cliniques et à l'émergence de résultats parfois contradictoires. Le soutien au développement, par la publication de recommandations réglementaires ou par la facilitation de la production, mis en place en Europe dont la France ou aux Etats-Unis, permet l'accès à des prises en charges de type accès précoce voire autorisation de mise sur le marché, en à peine plus d'un an. Le contexte réglementaire appliqué à la situation d'urgence montre la nécessité de pouvoir encadrer les données issues d'accès précoce pouvant confirmer et affiner les résultats d'essais cliniques, faisant eux-mêmes preuve de divergences d'interprétation en vie réelle entre les Etats.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Madame PERROY Anne-Catherine, Docteur en pharmacie, Professeur des universités, Droit et économie pharmaceutique, Faculté de pharmacie de Lille

**Assesseur** : Madame TIROUVANZIAM-MARTIN Anne, Docteur en pharmacie, Daiichi Sankyo

**Membre extérieur** : Madame DURLIN Stéphanie, Docteur en pharmacie, ATESSIA Life Science Advisors