



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 FEVRIER 2022

tocilizumab

ROACTEMRA 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement chez les patients adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) **recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène**, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive.

Avis défavorable au remboursement chez les patients nécessitant une supplémentation en oxygène par ventilation mécanique invasive.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints de COVID-19 est précisée dans le rapport du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) du 28 janvier 2021 et repose sur les traitements de support et préventifs :

- Oxygénothérapie adaptée,
- Antalgiques et antipyrétiques,

- Prévention du risque thrombotique,
- Antibiotiques antibactériens en cas d'arguments pour une co-infection.

La corticothérapie fait partie intégrante de la panoplie du standard de soins selon les recommandations nationales (HCSP) et internationales (OMS).

D'après son rapport du 17 juin 2021, concernant l'utilisation des antagonistes des récepteurs IL1 et IL6, le HCSP recommande l'utilisation du tocilizumab (anti-IL6), en unité de médecine chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit et ayant un état inflammatoire marqué (CRP \geq 75 mg/L) et en absence d'amélioration après 48 h de standard of care incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent). En revanche en unité de soins critiques, le HCSP ne recommande pas l'utilisation du tocilizumab chez les patients sous ventilation mécanique invasive.

S'agissant du sarilumab (anti-IL6) et de l'anakinra (anti-IL1), le HCSP ne recommande pas leur utilisation quelle que soit la situation.

Place du médicament

ROACTEMRA (tocilizumab) a obtenu une AMM spécifique pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.

Sur la base des données disponibles de l'étude institutionnelle anglaise RECOVERY et de la méta-analyse de l'OMS ayant montré :

- un effet bénéfique sur la réduction de la mortalité à 28 jours, uniquement chez les patients hospitalisés recevant une corticothérapie concomitante et nécessitant une supplémentation en oxygène à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive,
- une absence de bénéfice clinique chez les patients ne recevant pas de corticothérapie concomitante ou nécessitant une ventilation mécanique invasive.

la Commission considère que ROACTEMRA (tocilizumab) pourrait constituer, en association aux soins standards incluant la corticothérapie, une option thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes, hospitalisés pour la COVID-19 recevant une corticothérapie concomitante, nécessitant une oxygénothérapie, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive. La précocité d'administration par rapport à l'hospitalisation semble être un point important.

La Commission ne recommande pas son utilisation chez les patients ne recevant pas de corticothérapie concomitante (population exclue de l'AMM) ou nécessitant une ventilation mécanique invasive.

La Commission souligne l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère) pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation de ce traitement immunosuppresseur.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que la démonstration de l'intérêt du tocilizumab dans la COVID-19 est le fruit de travaux menés par la recherche clinique académique.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.
SMR	<p>La Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA (tocilizumab) est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMPORTANT chez les patients adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive ; - INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes hospitalisés pour la COVID-19 nécessitant une ventilation mécanique invasive, en l'absence de bénéfice clinique démontré dans ces populations.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de l'ajout du tocilizumab (ROACTEMRA) aux soins standards incluant la corticothérapie par rapport aux soins standards seuls en termes de réduction de la mortalité toute cause à J28 (critère de jugement principal) chez des patients hospitalisés ayant besoin d'une oxygénothérapie, dans une étude académique anglaise (RECOVERY) : <ul style="list-style-type: none"> o avec une quantité d'effet cliniquement pertinente sur la réduction de la mortalité à 28 jours : 30,7 % (621/2 022) <i>versus</i> 34,8 % (729/2 094) ; RR = 0,85 ; IC_{95%} = [0,76 ; 0,94] ; p = 0,0028 ; différence absolue de 4 % soit une réduction relative du risque de décès de 15 %, o avec un impact sur la réduction de la durée médiane d'hospitalisation (19 jours <i>versus</i> 28 jours) et sur la sortie d'hospitalisation dans les 28 jours (57 % <i>versus</i> 50 %) ; <p>Mais considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de bénéfice démontré chez les patients ne recevant pas de corticothérapie ou nécessitant une ventilation mécanique invasive ; - des données limitées suggérant un profil de tolérance favorable ; - des incertitudes sur la transposabilité des données à la pratique actuelle française dans le contexte de circulation majoritaire du variant Omicron moins virulent et de l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère) pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur ; <p>la Commission de la Transparence considère que la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab), en association à la corticothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints de la COVID-19 qui nécessitent une oxygénothérapie, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive.</p>
ISP	ROACTEMRA (tocilizumab) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ROACTEMRA (tocilizumab) a obtenu une AMM spécifique pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.</p> <p>Sur la base des données disponibles de l'étude institutionnelle anglaise RECOVERY et de la méta-analyse de l'OMS ayant montré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un effet bénéfique sur la réduction de la mortalité à 28 jours, uniquement chez les patients hospitalisés recevant une corticothérapie concomitante et nécessitant une supplémentation en oxygène à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive, - une absence de bénéfice clinique chez les patients ne recevant pas de corticothérapie concomitante ou nécessitant une ventilation mécanique invasive. <p>la Commission considère que ROACTEMRA (tocilizumab) pourrait constituer, en association aux soins standards incluant la corticothérapie, une option</p>

	<p>thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes, hospitalisés pour la COVID-19 recevant une corticothérapie concomitante, nécessitant une oxygénothérapie, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive. La précocité d'administration par rapport à l'hospitalisation semble être un point important.</p> <p>La Commission ne recommande pas son utilisation chez les patients ne recevant pas de corticothérapie concomitante (population exclue de l'AMM) ou nécessitant une ventilation mécanique invasive.</p> <p>La Commission souligne l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère) pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation de ce traitement immunosuppresseur.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible de ROACTEMRA (tocilizumab) ne peut être estimée avec précision mais celle-ci ne devrait pas excéder 50 % des patients hospitalisés pour COVID-19. Le nombre absolu de patients concernés annuellement est impossible à estimer car dépend de la dynamique de l'épidémie, du taux de vaccination, de son impact à la fois sur la transmission et sur la sévérité de la maladie et de l'impact des variants actuels (Omicron) et futurs sur la sévérité des tableaux cliniques.</p>
<p>Recommandations</p>	<p>La Commission rappelle que la démonstration de l'intérêt du tocilizumab dans la COVID-19 est le fruit de travaux menés par la recherche clinique académique.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans l'indication : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) **chez les adultes** recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène **ou** une ventilation mécanique ».

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 humaine, cytokine pro-inflammatoire. Ce médicament (présentation intraveineuse et sous-cutanée) est actuellement indiqué pour le traitement de diverses maladies inflammatoires chroniques d'origine auto-immune de l'adulte et de l'enfant, aux manifestations principalement arthritiques. La formulation de tocilizumab destinée à l'administration intraveineuse est également indiquée pour le traitement du syndrome de libération de cytokines sévère associé à l'utilisation des CAR-T (*chimeric antigen receptor T*).

En date du 6 décembre 2021, la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) a obtenu une AMM européenne sur la base de l'étude institutionnelle de phase III (RECOVERY) ayant évalué son intérêt chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et ayant une hypoxie ($\text{SaO}_2 < 92\%$ dans l'air ou nécessitant une oxygénothérapie) et avec preuve d'une inflammation ($[\text{CRP}] \geq 75 \text{ mg/L}$).

02 INDICATION

« ROACTEMRA est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique ».

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la *coronavirus disease-2019* (COVID-19), de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs), de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) ou d'un syndrome de relargage de cytokines (SRC).

La Carte de Surveillance du Patient devra être remise à tous les patients traités par ROACTEMRA. [...]

Patients atteints de la COVID-19

La posologie recommandée pour le traitement de la COVID-19 chez les patients recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique est une perfusion intraveineuse unique de 8 mg/kg administrée sur une durée de 60 minutes (voir rubrique 5.1 du RCP). Si les signes cliniques ou les symptômes s'aggravent ou ne s'améliorent pas après la première dose, une perfusion supplémentaire de ROACTEMRA 8 mg/kg peut être administrée. L'intervalle entre les deux perfusions doit être d'au moins 8 heures.

Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg (voir rubrique 5.2 du RCP).

L'administration de ROACTEMRA n'est pas recommandée chez les patients atteints de la COVID-19 présentant l'une des anomalies suivantes des paramètres biologiques :

Paramètre biologique	Valeur	Conduite à tenir
Enzyme hépatique	$\geq 10 \times \text{LSN}$	L'administration de ROACTEMRA n'est pas recommandée.
Nombre de neutrophiles	$< 1000 \text{ cellules} \times 10^6/\text{L}$	
Numération plaquettaire	$< 50\,000 \times \text{cellules} / \mu\text{L}$	

[...]

Populations spéciales

[...]

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. ROACTEMRA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 5.2 du RCP). Chez ces patients, la fonction rénale devra être étroitement surveillée.

Insuffisance hépatique

ROACTEMRA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être proposée.

Méthode d'administration

Après dilution, ROACTEMRA doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'une heure chez les patients atteints de PR, d'AJIs, d'AJIp, d'un SRC et de la COVID-19.

Patients ≥ 30 kg atteints de PR, d'AJIs, d'AJIp, d'un SRC et de la COVID-19

ROACTEMRA doit être dilué pour atteindre un volume final de 100 mL à l'aide d'une solution de chlorure de sodium stérile apyrogène à 9 mg/mL (0,9 %) en respectant les règles d'asepsie.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP.

[...]

En cas d'apparition de signes et symptômes de réaction liée à la perfusion, ralentir ou arrêter immédiatement la perfusion et administrer le traitement médicamenteux et/ou les soins de support appropriés, voir rubrique 4.4 du RCP. »

04 BESOIN MEDICAL

04.1 La maladie

La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

Depuis le 31 décembre 2019, l'infection par le SARS-CoV-2, associée à la maladie pandémique COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) est responsable à la date du 24 janvier 2022 de 396 558 014 cas et 5 745 032 décès dans le monde, dont respectivement 156 886 641 cas et 1 795 739 décès

en Europe. **En France, 21 039 639 cas de COVID-19 confirmés et 133 614 décès due à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés en date du 8 février 2022¹.**

En France, comme dans de nombreux autres pays, il est difficile d'estimer le taux d'attaque réel de la COVID-19 car de très nombreux patients n'ont pas été testés et les cas suspectés par l'approche syndromique n'ont pas été déclarés. Il en va de même pour le taux de létalité (nombre de décès par rapport au nombre de personnes infectées), estimé entre 0,3 et 0,6 % pour l'ensemble de la population, donc très inférieur à celui de la grippe espagnole (2 à 4 %), mais supérieur à celui de la grippe saisonnière (0,1 %)².

Comme pour les autres coronavirus humains, le SARS-CoV-2 est transmis lors de contacts étroits par l'inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors d'éternuements ou de toux par le patient. L'infection transmise par voie respiratoire est principalement responsable d'une infection respiratoire haute et/ou basse dont environ 80 % des personnes développent une forme pauci-symptomatique et restent ambulatoires alors que 15 % des sujets sont hospitalisés pour une pneumopathie requérant une supplémentation en oxygène, et 5 % requièrent des mesures réanimatoires du fait du développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Des symptômes prolongés au décours de la COVID-19 peuvent survenir même chez des personnes ayant fait des formes peu graves. Ces symptômes sont polymorphes, et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois³.

La transmission interhumaine étant très répandue, la mise en œuvre des mesures barrières ou la réduction des interactions sociales, ainsi que la vaccination jouent un rôle majeur dans la lutte contre la propagation du virus.

Les facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19⁴ :

- situations préalablement identifiées :
 - o âge \geq 65 ans ;
 - o pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
 - o diabète non équilibré ou compliqué ;
 - o pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;
 - o insuffisance rénale chronique dialysée ;
 - o obésité avec indice de masse corporelle (IMC) \geq 30 kg/m² ;
 - o cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
 - o cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;

¹ European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Data on the daily number of new reported COVID-19 cases and deaths by EU/EEA country. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-daily-new-cases-covid-19-eueea-country> [Consulté le 24/01/2022].

² Académie Nationale de Médecine : communiqué de l'Académie : « Covid-19 : Interprétation des données de morbidité et mortalité ». Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/COVID-19-interpretation-des-donnees-de-morbidite-et-mortalite/> [Consulté le 23/07/2021].

³ HAS. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Mis en ligne le 12 févr. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge [Consulté le 29/11/2021].

⁴ HCSP. Avis relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de COVID-19. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=942> [Consulté le 25/01/2022].

- o immunodépression congénitale ou acquise ;
- o syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie ;
- o maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive ;
- La précédente liste est complétée par les données récentes précisant une gradation du risque. La liste figurant ci-dessous inclut toutes les situations comportant un sur-risque significatif identifié (HR > 1) :
 - o Situations ou pathologies avec sur-risque significatif (HR > 1 et ≤ 3) :
 - âge de 60 à 69 ans ;
 - sexe masculin ;
 - obésité (IMC ≥ 35 kg/m²) ;
 - déprivation⁵ matérielle ;
 - plusieurs comorbidités ;
 - diabète avec HbA1c ≥ 58 mmol mol-1 ;
 - pathologies entraînant une immunodépression ;
 - cancer des voies respiratoires ou autres cancers solides de diagnostic datant de moins de 5 ans ;
 - hémopathies malignes y compris si le diagnostic date de plus de 5 an ;
 - chimiothérapie grade A ;
 - radiothérapie dans les 6 mois précédents ;
 - insuffisance rénale stade 3 à 5 (risque plus élevé si stade plus élevé) ;
 - maladies neurologiques autres qu'AVC dont épilepsie ;
 - BPCO, Hypertension artérielle pulmonaire, asthme nécessitant la prise de corticoïdes inhalés ;
 - insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques, fibrillation auriculaire ;
 - maladie thrombo-embolique ;
 - fracture ostéoporotique (hanche, rachis, poignet, humérus) ;
 - troubles de l'apprentissage ;
 - cirrhose du foie (sans définition de stade) ;
 - polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis.
 - o Situations ou pathologies avec sur-risque significatif élevé (HR >3 et ≤ 5) :
 - diabète de type 1 ;
 - drépanocytose ;
 - déficit immunitaire combiné sévère ;
 - insuffisance rénale stade 5 avec dialyse ;
 - o Situations ou pathologies avec sur-risque significatif très élevé (HR > 5) :
 - âge ≥ 70 ans ;
 - syndrome de Down (trisomie 21) ;
 - greffe de cellules souches ;
 - chimiothérapie grade B et C ;
 - insuffisance rénale stade 5, ou greffée ;

- syndromes démentiels ;
- paralysie cérébrale ;
- o Cas particulier des maladies rares
 - Par principe de précaution, les maladies rares, pouvant exposer les patients à une forme grave de COVID-19 doivent être également considérées comme des facteurs de risque, bien que n'ayant pas été évaluées, du fait d'un lien potentiel avec les pathologies citées ci-dessus.

Enfin, les multiples associations possibles de ces comorbidités, ou entre comorbidités et terrain génétique, peuvent entraîner un risque de forme grave élevé, voire supérieur, à celles des comorbidités isolées les plus à risque.

Les différents stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS sont présentées dans le tableau 1⁶.

Tableau 1. Classification des stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS

Stades de gravité de la COVID-19	Symptômes cliniques
Critique	Défini par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), septicémie, choc septique, ou d'autres situations qui nécessitent une ventilation assistée (invasive ou non invasive) ou thérapies vasopressives.
Sévère	Défini par l'un des éléments suivants : - Saturation en oxygène < 90 % sur l'air ambiant ^a - Fréquence respiratoire > 30 respirations par minute chez l'adulte et enfants > 5 ans, ≥ 60 respirations / min chez les enfants < 2 mois, ≥ 50 chez les enfants de 2 à 11 mois, et ≥ 40 chez les enfants de 1 à 5 ans - Signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles respiratoires accessoires, incapacité à terminer des phrases complètes, et, chez les enfants, tirage sous-costal très sévère de la paroi thoracique, grognements, cyanose centrale ou présence de tout autre signes généraux de danger).
Non sévère	Défini comme l'absence de tout signes de forme sévère ou critique.

SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë ; SARS-CoV-2 = syndrome respiratoire aigu sévère à Coronavirus 2 ; SpO2 = saturation en oxygène ; PaO2 / FiO2 = rapport de la pression partielle artérielle d'oxygène à la fraction d'inspiration oxygène.

^a Le panel a noté que le seuil de saturation en oxygène de 90% pour définir un COVID-19 sévère était arbitraire et devrait être interprété avec prudence lorsqu'il est utilisé pour déterminer à quels patients des corticostéroïdes systémiques doivent être proposés. Par exemple, les cliniciens doivent utiliser leur jugement pour déterminer si une faible saturation en oxygène est un signe de gravité ou est normale pour un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation > 90-94% de l'air ambiant peut être anormale si le clinicien soupçonne que ce nombre est sur une tendance à la baisse. En règle générale, en cas de doute, le groupe spécial a suggéré de se tromper en considérant la maladie aussi grave.

Par ailleurs, l'OMS a élaboré une échelle à 11 points de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS), allant du score 0 (patient non infecté) à 10 (patient décédé)⁷.

⁶ Lamontagne F et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020.

⁷ WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis. 2020 Aug;20(8):e192-e197. Epub 2020 Jun 12. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):e250.

Tableau 2. Echelle de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS)

Etat du patient	Description	Score
Non infecté	Patient non infecté ; virus à ARN non détecté	0
En ambulatoire : infection légère	Patient asymptomatique ; virus à ARN détecté	1
	Patient symptomatique, non-oxygéné-requérant	2
	Patient symptomatique, oxygéné-requérant	3
Hospitalisation : infection modérée	Patient hospitalisé, sans oxygénothérapie	4
	Patient hospitalisé avec oxygénation par masque ou pinces nasales	5
Hospitalisation : infection sévère	Patient hospitalisé avec oxygénation par VNI ou à haut débit	6
	Patient intubé et sous VM ; $pO_2/FiO_2 \geq 150$ ou $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Patient sous VM ; $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) ou vasopresseurs	8
	Patient sous VM ; $pO_2/FiO_2 < 150$ et vasopresseurs, dialyse ou ECMO	9
Décès	Patients décédé	10

ECMO = Oxygénation par membrane extracorporelle ; FiO_2 = fraction d'inspiration oxygène ; PaO_2 = pression partielle artérielle d'oxygène ; SpO_2 = saturation en oxygène ; VM = ventilation mécanique ; VNI = ventilation non invasive.

Depuis le dernier trimestre de 2020, de nouveaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 ont émergé dans plusieurs régions du monde : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon) et B.1.617.2 (Delta). La propagation de ces variants plus transmissibles est préoccupante en raison de leur impact sur l'évolution de l'épidémiologie^{8,9}. Au dernier trimestre 2021, la souche circulante dominante, le variant Delta, était environ 60 % plus contagieux que le variant Alpha¹⁰.

Plus récemment, le variant B.1.1.529 (Omicron) portant de nombreuses mutations a été identifié et est devenu rapidement la souche circulante dominante en France¹¹. Les connaissances sur ce variant sont à ce stade encore incomplètes et des travaux sont en cours pour les approfondir¹².

Depuis juin 2021, la surveillance des variants menée par Santé Publique France (SPF) s'appuie sur :

- une stratégie globale intégrant le criblage des tests positifs permettant de suspecter de manière réactive les variants préoccupants (*variants of concern* ou VOC) connus ;
- une cartographie des types de virus circulant en France et la détection de nouveaux variants via le séquençage ;
- une surveillance épidémiologique renforcée afin de repérer tout signal épidémiologique (hausse de l'incidence, par exemple) qui pourrait constituer une alerte, compte tenu de la forte suspicion de transmissibilité accrue de ces nouveaux variants.

L'évolution de la stratégie de criblage consiste non plus à assigner l'infection à un variant spécifique mais à rechercher des mutations d'intérêt. Actuellement, trois d'entre elles sont qualifiées de mutation d'intérêt : E484K, E484Q et L452R. Les mutations E484K, E484Q et L452R ont été

⁸ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

⁹ Chiara E. et al. Estimated date of dominance of VOC-202012/01 strain in France and projected scenarios Report #26 Rapport INSERM disponible sur : https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-voc_dominance-20210116.pdf

¹⁰ Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 15 June 2021. Disponible sur : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/993879/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_15.pdf

¹¹ Santé Publique France. Point épidémiologique N°96. 30 décembre 2021. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-30-decembre-2021> [Consulté le 03/01/2022].

¹² Santé Publique France. Point sur le variant du SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529). Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/point-sur-le-variant-du-sars-cov-2-omicron-b.1.1.529> [Consulté le 30/11/2021].

sélectionnées car elles sont associées à une possible augmentation de transmissibilité (L452R) ou à un possible échappement immunitaire (L452R, E484K et E484Q)¹³.

Le variant Omicron possède un nombre important de mutations, mais aucune des trois mutations incluses dans la stratégie de criblage déployée en France jusqu'au 20 décembre 2021. Depuis cette date, le criblage repose sur une stratégie qui intègre une combinaison de mutations spécifiques à Omicron (comme la délétion 69/70 et les substitutions K417N, S371L-S373P et Q493R)¹⁴.

En semaine 4 (24 au 30 janvier 2022), selon les données de SPF, un ralentissement de la circulation du SARS-CoV-2 au niveau national est observé mais les indicateurs épidémiologiques et hospitaliers restent toujours très élevés. **Le taux de reproduction effectif est de 0,99. Au niveau national, le taux d'incidence était de 3 460 cas pour 100 000 habitants.** Les tests criblés montraient un profil compatible avec le variant Omicron dans 97 % des cas. Au niveau national et tous âges confondus, la proportion de patients admis pour prise en charge de la COVID-19 (tous types d'hospitalisation) avec une suspicion d'Omicron (A0C0) était en hausse et atteignait 99,4 % en semaine 4. Au niveau national, la proportion de patients admis pour prise en charge de la COVID-19 avec une suspicion d'Omicron atteignait 94 % pour les hospitalisations conventionnelles, 86 % chez les patients ayant nécessité une admission en soins critiques (dont services de réanimation) et 87 % chez les patients décédés¹⁵.

04.2 Stratégie thérapeutique

4.2.1 Prévention

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{16,17} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme grave de la maladie.

Pour les sujets cas contacts ou infectés, un protocole sanitaire doit être respecté et repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

4.2.2 Traitement curatif

Pour rappel, la maladie évolue classiquement en deux phases :

¹³ Santé Publique France. Circulation des variants : nouvelle stratégie de criblage par la recherche de mutations d'intérêt. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/circulation-des-variants-nouvelle-strategie-de-criblage-par-la-recherche-de-mutations-d-interet> [Consulté le 23/11/2021].

¹⁴ Santé Publique France. Variant Omicron : quelle surveillance mise en place ? Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/variant-omicron-quelle-surveillance-mise-en-place> [Consulté le 03/01/2022].

¹⁵ Santé Publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 3 février 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-3-fevrier-2022> [Consulté le 10/02/2022].

¹⁶ Les mesures dites « barrières » sont définies par le Ministère des solidarités et de la santé et consistent par appliquer ces actions : aérer les pièces le plus souvent possible ; respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres ; porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée ; limiter au maximum ses contacts sociaux ; tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir ; se moucher dans un mouchoir à usage unique ; se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique ; saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades ; éviter de se toucher le visage ; utiliser les outils numériques (TousAntiCovid). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/les-gestes-barrieres> [Consulté le 22/07/2021].

¹⁷ Grange Z. et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. The Lancet. Published Online. October 28, 2021.

- une phase initiale d'environ une semaine à dater de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réplication virale,
- et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.

La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques. Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immunomodulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire¹⁸.

► Traitements antiviraux

Parmi les antiviraux, le remdesivir (VEKLURY) a obtenu une AMM conditionnelle, le 3 juillet 2020, dans le traitement de la COVID-19 chez des patients adultes et adolescents ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie, sur la base d'une étude de phase III montrant un bénéfice sur le délai de rétablissement clinique à J28. Ce médicament a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS en date du 16 septembre 2020¹⁹. Plus récemment, VEKLURY (remdesivir) a obtenu une AMM européenne le 16 décembre 2021 dans le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

L'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce ou l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)²⁰, notamment :

- dans le traitement curatif de la COVID-19 confirmée par un test PCR positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie (patients immunodéprimés, à risque de complications ou âgés de plus de 80 ans) ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19, et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes,
- dans le traitement prophylactique pour certains patients âgés de 12 ans et plus qui présentent un risque d'évolution vers une forme grave de la maladie :
 - en prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients non répondeurs à la vaccination (qui n'ont pas développé d'anticorps) ou non éligibles à la vaccination ;
 - en prophylaxie post-exposition (cas contact) de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination, ou non éligibles à la vaccination.

Cependant, les données actuelles concernant le variant Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab (XEVUDY) qui est faiblement impacté.

¹⁸ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020.

¹⁹ Avis de la Commission de la Transparence relatif au VEKLURY (remdesivir). 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201987/fr/veklury

²⁰ DGS-URGENT N°2022-03 : MAJ utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19.

Synthèse des anticorps monoclonaux disponibles en France

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Préventif pré-exposition	Préventif post-exposition	Curatif à domicile	Curatif hospitalier
EVUSHELD (tixagevimab/ cilgavimab) <i>AstraZeneca</i>	Oui	Non	Non	Non
RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) <i>Roche</i>	Non, passage vers EVUSHELD	Oui uniquement si variant Delta	Oui uniquement si variant Delta	Oui uniquement si variant Delta
Bamlanivimab/ Etesevimab <i>Lilly</i>	Non	Non	Non	Non
XEVUDY (sotrovimab) <i>GSK</i>	Non	Non	Oui	Non

Plus récemment, un nouvel antiviral, le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg/ 100 mg en comprimés pelliculés, dispose désormais d'une autorisation d'accès précoce pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19²¹. Ce médicament a obtenu une AMM européenne en date du 27 janvier 2022²².

► Traitements immunomodulateurs

Le paradigme actuel concernant la physiopathologie des formes sévères repose sur une réponse inflammatoire délétère de l'hôte au cours de la 2^{ème} semaine d'évolution des symptômes, amenant au développement de stratégies thérapeutiques antiinflammatoires²³.

Les spécialités à base de dexaméthasone ont obtenu une AMM européenne dans le traitement de l'infection à coronavirus SARS-CoV-2 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie supplémentaire. Le schéma posologique recommandé, selon le RCP, est de 6 mg par jour par voie intraveineuse pendant 10 jours au maximum et en fonction de l'état clinique du patient.

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations²⁴ concernant l'utilisation des corticoïdes par voie systémique pour le traitement des patients ayant une **COVID-19 sévère et critique**. Par ailleurs l'OMS souligne que : « *Au fur et à mesure que des thérapies supplémentaires émergent pour la COVID-19, notamment de nouveaux immunomodulateurs, il deviendra de plus en plus important de déterminer comment ceux-ci interagissent avec les corticostéroïdes systémiques. Toutes les thérapies expérimentales pour la COVID-19 sévère et critique (y compris le remdesivir) doivent être comparées aux corticostéroïdes systémiques ou évaluées en association avec des corticostéroïdes systémiques par rapport aux corticostéroïdes systémiques seuls.* »

En date du 19 octobre et du 5 novembre 2020, le HCSP a publié ses recommandations sur l'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés et la prescription de la dexaméthasone à domicile, respectivement^{25,26}.

²¹ HAS. PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir). Décision d'accès précoce. 21/01/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311133/fr/paxlovid-pf-07321332/ritonavir [Consulté le 24/01/2022].

²² EMA. Human medicine European public assessment report (EPAR): Paxlovid. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> Consulté le [01/02/2022].

²³ Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 May;39(5):405-407.

²⁴ Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020.

²⁵ HCSP. Avis Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 19 octobre 2020.

²⁶ HCSP. Avis relatif à la prescription de dexaméthasone à domicile complémentaire à l'avis du 19 octobre 2020 relatif aux conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 5 novembre 2020.

Plus récemment des antagonistes des récepteurs à l'interleukine 1 (anakinra) et 6 (tocilizumab) ont obtenu une AMM européenne le 6 et le 16 décembre 2021, respectivement :

- ROACTEMRA (tocilizumab) indiqué dans le : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique » ;
- KINERET (anakinra) indiqué dans le : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) \geq 6 ng/mL. »

A ce jour, seul le tocilizumab est recommandé par le HCSP. En effet, les résultats de l'étude SAVE-MORE ayant évalué l'anakinra n'étaient pas encore disponibles au moment de la recommandation du HCSP²⁷.

► Autres traitements

La prise en charge symptomatique repose sur l'utilisation :

- paracétamol pour le traitement d'une fièvre mal supportée ou de douleurs, selon les modalités habituelles,
- héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en prophylaxie pour les formes modérées non oxygène-dépendant chez des patients hospitalisés ou non, avec une réduction de mobilité et présentant des facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

A noter que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ne sont pas recommandés. Les vitamines (C ou D) et le zinc ne sont pas indiqués, hors indication de supplémentation.

Compte tenu du caractère parfois grave de la COVID-19, de sa contagiosité et de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, ainsi que de l'absence de traitement curatif disponible, il existe un besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'infection au SARS-CoV-2. A ce jour le besoin médical est insuffisamment couvert.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de ROACTEMRA (tocilizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la COVID-19 chez les patients adultes hospitalisés recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique (forme sévère).

05.1 Médicaments

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations concernant l'usage des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse²⁸ suggérant un bénéfice sur la mortalité. Elle recommande l'utilisation des corticoïdes par voie systémique (dexaméthasone, hydrocortisone) pour le traitement des patients ayant une COVID-19 sévère et critique²⁹. Ainsi, la corticothérapie faisant partie intégrante de la panoplie du standard de soins (cf. 05.2 comparateurs non médicamenteux), ils ne peuvent être considérés comme comparateurs cliniquement pertinents. De plus, l'AMM de ROACTEMRA (tocilizumab) n'est validée que chez les patients recevant une corticothérapie.

²⁷ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 : antagonistes des récepteurs IL1 et IL6. 17 juin 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1048> [Consulté le 19/01/2022].

²⁸ WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA. 2020.

²⁹ Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020.

A ce jour, VEKLURY (remdesivir) dispose d'une AMM conditionnelle pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg) présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (oxygénothérapie à bas ou haut débit ou autre ventilation non invasive au début du traitement). Cependant, sa mise à disposition au titre du post ATU a été arrêtée le 24 octobre 2020³⁰ et son utilisation n'est plus recommandée par l'OMS³¹ et le HCSP³². Il ne peut donc pas être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

Actuellement, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) dispose d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante : « traitement de la COVID-19 confirmée par un test PCR positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus, hospitalisés du fait de la COVID-19, ayant un test sérologique négatif et nécessitant une oxygénothérapie non invasive (non intubé). A ce titre, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), **peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent chez les patients non intubés.**

KINERET (anakinra) dispose d'une AMM dans le traitement de la COVID-19 chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) ≥ 6 ng/mL, mais son évaluation est en cours par la CT à la date du présent avis. **Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent chez les patients non intubés dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Prise en charge Oui / Non / en cours
KINERET (anakinra) <i>SOBI</i>	Oui	KINERET est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) ≥ 6 ng/mL.	En cours
RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) <i>Roche</i>	Non	L'association casirivimab et imdevimab est indiquée dans le traitement de la COVID-19 confirmée par un test PCR positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus, hospitalisés du fait de la COVID-19, ayant un test sérologique négatif et nécessitant une oxygénothérapie non invasive (non intubé), et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie (patients immunodéprimés, à risque de complications ou âgés de plus de 80 ans).	NA ¹

*classe pharmaco-thérapeutique

¹ RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) bénéficie d'une ATU de cohorte depuis le 03/09/2021.

³⁰ ANSM. ATU remdesivir. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATUarretees/Liste-des-ATU-arretees/REMDESIVIR-100-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion> [Consulté le 16/11/2020].

³¹ Rochwerg B. et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020; 370 :m3379.

³² HCSP. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). 23 mars 2020.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 doivent suivre un protocole sanitaire qui repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

La prise en charge des patients atteints de formes symptomatiques de la COVID-19 est principalement symptomatique. La mise en place d'un traitement de support adapté à l'état du patient constitue la référence.

Le standard de soins consiste en une prise en charge hospitalière des patients symptomatiques avec des formes graves de la COVID-19, comportant un traitement de soutien (*supportive care*), principalement pour prévenir la détérioration de la fonction respiratoire des patients. Ce traitement de soutien peut inclure : une oxygénothérapie, une ventilation mécanique invasive, une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), l'utilisation de vasopresseurs, d'un traitement antibiotique pour prévenir ou traiter les infections secondaires et l'hémodialyse. Elle inclut désormais les corticoïdes dans les formes graves et critiques de la COVID-19.

Le HCSP a précisé que le traitement de soutien constituant le standard de soins actuel, dit *standard of care* (SOC), demeure le traitement de référence, quelle que soit la gravité de la COVID-19³³.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ROACTEMRA (tocilizumab) dans l'indication AMM évaluée et dans le périmètre de remboursement défini par la Commission sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) dispose d'une *emergency use authorization* (EUA) octroyée par la FDA aux États-Unis depuis le 24 juin 2021 dans l'indication suivante : « *treatment of hospitalized adults and pediatric patients (2 years of age and older) who are receiving systemic corticosteroids and require supplemental oxygen, non-invasive or invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)* ».

³³ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab). 28 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=980> [Consulté le 24/11/2021].

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de tolérance de ROACTEMRA (tocilizumab) dans l'indication de la COVID-19 à la posologie de l'AMM reposent principalement sur l'étude RECOVERY³⁴ dont les résultats ont été intégrés dans le RCP (cf. Annexe). Pour cette évaluation, seule la publication de l'étude est disponible mais pas le rapport d'étude.

D'autres études ont été réalisées avec le tocilizumab dans le traitement de la COVID-19 :

- Trois études de phase III réalisées par le laboratoire : EMPACTA³⁵, COVACTA³⁶ et REMDACTA (non publiée) : randomisées, en double aveugle, multicentrique évaluant la tolérance et l'efficacité de ROACTEMRA (tocilizumab) par rapport au placebo, en association aux soins standards chez les patients hospitalisés, ayant une pneumonie modérée à sévère liée à la COVID-19 ; ainsi qu'une méta-analyse de ces études ;
- REMAP-CAP³⁷ : étude internationale de la plateforme adaptative évaluant différentes stratégies thérapeutiques dont l'efficacité de ROACTEMRA (tocilizumab), en association aux soins standards, chez des patients adultes atteints de COVID-19 sévère (unité de soins intensifs) ;
- CORIMUNO-TOCI³⁸ : étude institutionnelle ayant évalué le tocilizumab *versus* les soins standards chez 130 patients (inclus entre le 31 mars et le 18 avril 2020) atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie modérée ou sévère nécessitant au moins 3 L/min d'oxygène mais sans ventilation ni admission en unité de soins intensifs, avec un suivi de 28 jours ;
- Une méta-analyse de l'OMS³⁹ évaluant l'impact des anti-IL-6 sur la mortalité toute cause à 28 jours par rapport aux soins standards ou placebo chez des patients atteints de COVID-19 sévère ;
- Des données de vie réelle française.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude RECOVERY

Cette étude a évalué le tocilizumab en association aux soins standards versus soins standards seuls chez les patients hospitalisés pour COVID-19, ayant une hypoxie (SaO₂ < 92 % dans l'air ou nécessitant une oxygénothérapie) et avec preuve d'une inflammation ([CRP] ≥ 75 mg/L). Le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse à la dose de 400 mg à 800 mg selon le poids, avec possibilité d'une seconde injection 12 à 24h plus tard si l'état du patient ne s'améliorait pas.

³⁴ RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645.

³⁵ Salama C et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):20-30.

³⁶ Rosas IO et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516.

³⁷ REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502.

³⁸ CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):144. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 Jul 1;181(7):1021.

³⁹ The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499–518.

Référence	<i>Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021 May 1;397(10285):1637-1645</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement: NCT04381936
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de 13 traitements (lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, corticoïdes, azithromycine, colchicine, plasma de convalescents, anticorps neutralisants (RONAPREVE), tocilizumab, aspirine, baricitinib, infliximab, empagliflozine, et immunoglobulines et anakinra (chez les enfants uniquement)) en association aux soins standards par rapport aux soins standards seuls , en termes de mortalité toutes causes confondues chez des patients atteints de la COVID-19.
Type de l'étude	Étude de phase II/III, de supériorité, multicentrique, randomisée, ouverte, adaptative, non stratifiée, conduite dans 131 organisations hospitalières du <i>National Health Service</i> (Royaume-Uni).
Date et durée de l'étude	Date de début de l'étude : 19/03/2020 Date de début de la 2 ^{ème} randomisation : 23/04/2020 Fin des inclusions dans le groupe tocilizumab : 24/01/2021 Etude conduite dans 131 centres au Royaume-Uni
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient hospitalisé, - Infection par le SARS-CoV-2 (suspectée cliniquement ou confirmée en laboratoire), - Aucun antécédent médical qui pourrait, selon l'avis du clinicien traitant, exposer le patient à un risque significatif s'il participait à l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	Contre-indication spécifique à l'un des groupes de traitement médicamenteux actif.
Schéma de l'étude	<p>L'étude comportait 2 phases de randomisation des patients hospitalisés pour COVID-19 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le premier temps de randomisation permettait de comparer plusieurs traitements dans le cadre de trois études différentes : <ul style="list-style-type: none"> o La première comparait 5 groupes : SOC (<i>standard of care</i>, soins standards) <i>versus</i> dexaméthasone <i>versus</i> lopinavir/ritonavir <i>versus</i> hydroxychloroquine <i>versus</i> azithromycine, <i>versus</i> colchicine. o La deuxième étude comparait 3 groupes : SOC <i>versus</i> plasma de convalescents <i>versus</i> RONAPREVE (casirivimab/imdevimab). o La troisième étude comparait 2 groupes : SOC <i>versus</i> aspirine. - Jusqu'à 21 jours après cette première randomisation, les patients ayant une évolution clinique sévère (définie par une saturation en oxygène < 92 % à l'air ambiant ou nécessitant une oxygénothérapie et une CRP ≥ 75 mg/L) étaient éligibles à une deuxième randomisation permettant de comparer l'administration de ROACTEMRA (tocilizumab) en association au SOC <i>versus</i> SOC seul, et cela, indépendamment du traitement précédemment reçu. <p>La 2^{ème} randomisation (1 :1), jusqu'à 21 jours après la première randomisation, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab à la dose de 400 à 800 mg (selon le poids de la personne) en perfusion intraveineuse en association aux soins standards <i>versus</i> les soins standards seuls chez des patients ayant une évolution clinique sévère après la 1^{ère} randomisation.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe ROACTEMRA (tocilizumab) en association aux soins standards : A la dose de 400 à 800 mg, selon le poids du patient, en perfusion intraveineuse : <ul style="list-style-type: none"> o 800 mg pour un poids > 90 kg, o 600 mg pour un poids entre > 65 et ≤ 90 kg, o 400 mg pour un poids entre > 40 et ≤ 65 kg, o 8 mg/kg pour un poids ≤ 40 kg. <p>A noter qu'une seconde perfusion de ROACTEMRA (tocilizumab) pouvait être réalisée 12 à 24 heures après la 1^{ère} en l'absence d'amélioration clinique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe soins standards seuls <p>La randomisation n'était pas stratifiée.</p>

Critère de jugement principal	Mortalité toutes causes confondues à 28 jours , évaluée par les investigateurs (analyse ITT).
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Délai de sortie de l'hôpital dans les 28 jours après la randomisation, - Chez les patients ne nécessitant pas une ventilation mécanique invasive (VMI) lors de la randomisation, la nécessité ultérieure d'une telle ventilation (y compris l'oxygénation par membrane extra-corporelle [ECMO]) ou le décès. <p>Les autres critères cliniques définis à priori évalués étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le recours à une assistance respiratoire non invasive (définie comme de l'oxygène nasal à haut débit, une pression positive continue ou une ventilation non invasive), - le délai d'arrêt réussi de la VMI (défini comme l'arrêt de la VMI et la survie dans les 28 jours), - le recours à la dialyse rénale ou à l'hémodiafiltration. <p>Les critères de tolérance (préspécifiés) évalués incluaient la mortalité par cause et les arythmies cardiaques majeures.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Le protocole précisait que le nombre de patients à inclure ne pouvait être estimé lorsque l'étude a été mise en place au début de la pandémie de COVID-19.</p> <p>Le comité scientifique a ensuite estimé que, si la mortalité à 28 jours dans le groupe soins standards était supérieure à 25 %, le recrutement d'environ 4 000 patients pour cette comparaison fournirait une puissance de 90 % avec un risque alpha bilatéral de 0,01 pour détecter une réduction proportionnelle d'un cinquième de la mortalité à 28 jours.</p> <p>Le volet de l'étude concernant ROACTEMRA a été clos le 24 janvier 2021, lorsque le nombre d'inclusions a dépassé 4 000 patients.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal :</u> Le hazard ratio du modèle de régression de Cox a été utilisé pour estimer le ratio du taux de mortalité. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été construites pour montrer la mortalité sur la période de 28 jours.</p> <p>Des analyses en sous-groupes (prévues au protocole) du critère de jugement principal ont été définies au moment de la randomisation selon : âge, ethnie, sexe, niveau d'assistance respiratoire, jours depuis le début des symptômes et administration de corticoïdes systémiques (dont la dexaméthasone).</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires :</u> Une régression de Cox a été utilisée pour analyser les résultats sur le critère secondaire de la sortie de l'hôpital dans les 28 jours, avec censure des données au jour 29 pour les patients décédés pendant l'hospitalisation.</p> <p>Pour le critère secondaire composite de la ventilation mécanique invasive ou décès dans les 28 jours (parmi les patients qui ne recevaient pas de ventilation mécanique invasive lors de la randomisation), la date précise de ventilation mécanique invasive n'était pas disponible, un modèle de régression log-binomiale a donc été utilisé pour estimer le ratio de risque.</p> <p>Aucune méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha n'a été utilisée pour l'analyse des critères (secondaires et les autres) et les analyses en sous-groupe.</p> <p>Des analyses supplémentaires à 6 mois sont prévues.</p> <p><u>Population ITT (en intention de traiter) :</u> inclus tous les participants randomisés, quel que soit le traitement reçu. Il s'agit de la population d'analyse pour l'évaluation des critères d'efficacité et de tolérance. Toutes les analyses ont été effectuées en intention de traiter.</p>

Résultats :

► Effectifs

Entre le 23 avril 2020 et le 24 janvier 2021, 4 116 patients ont été randomisés dans l'étude : 2 022 dans le groupe ROACTEMRA (tocilizumab) + soins standards et 2 094 dans le groupe soins standards.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients a été de 63,6 ans (\pm 13,6). A l'inclusion, 14 % (562/4 116) patients étaient sous ventilation mécanique invasive (VMI), 41 % (1 686/4 116) sous assistance respiratoire non invasive (dont de l'oxygène nasal à haut débit, une pression positive continue ou une ventilation non invasive) et 45 % (1 868/4 116) sans aucune assistance respiratoire (9 patients ne recevant aucune oxygénothérapie et 1 859 patients recevant de l'oxygène à bas débit). La CRP médiane a été de 143 mg/L (IQR 107-204). La majorité (82 %) des patients avaient reçu des corticoïdes lors de la randomisation (tableau 1).

La majorité des patients a complété le formulaire de suivi (97 % des patients du groupe ROACTEMRA et 98 % des patients du groupe soins standards) : 84 % des patients du groupe ROACTEMRA ont reçu au moins une dose de tocilizumab et 29 % ont reçu plus d'une dose de tocilizumab.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude RECOVERY

	Groupe tocilizumab (N = 2022)	Groupe soins standards (N = 2094)
Age moyen (ET)	63,3 (13,7)	63,9 (13,6)
< 70 ans, n (%)	1 331 (66)	1 355 (65)
≥ 70 et < 80 ans, n (%)	478 (24)	480 (23)
≥ 80 ans, n (%)	213 (11)	259 (12)
Sexe masculin, n (%)	1 337 (66)	1 437 (69)
Jours depuis les symptômes, médiane (IQR)	9 (7-13)	10 (7-14)
Jours depuis l'hospitalisation, médiane (IQR)	2 (1-5)	2 (1-5)
Taux de SaO ₂	94% (92–96)	94% (91–95)
Assistance respiratoire reçue à la 2 ^{ème} randomisation, n (%)		
Pas d'assistance respiratoire*	935 (46)	933 (45)
Ventilation non invasive**	819 (41)	867 (41)
VMI ou ECMO	268 (13)	294 (14)
Valeurs biologiques à la 2 ^{ème} randomisation		
CRP, mg/L	143 (107–203)	144 (106–205)
Ferritine, ng/mL	947 (497–1599)	944 (507–1533)
Créatinine, µmol/L	77 (62–98)	77 (62–100)
Antécédents médicaux, n (%)		
Diabète	569 (28)	600 (29)
Cardiopathie	435 (22)	497 (24)
Pneumopathie chronique	473 (23)	484 (23)
Tuberculose	3 (<1)	5 (<1)
Infection au VIH	7 (<1)	8 (<1)
Hépatopathie sévère***	14 (1)	10 (<1)
Insuffisance rénale sévère****	118 (6)	99 (5)
Test diagnostic SARS-CoV-2, n (%)		
Positif	1922 (95)	2005 (96)
Négatif	69 (3)	71 (3)
Non connu	31 (2)	18 (1)
Usage de corticoïdes systémiques, n (%)*****		
Oui	1 664 (82)	1 721 (82)
Non	357 (18)	367 (18)
Non connu	1 (<1)	6 (<1)
Traitements reçus lors de la 1 ^{ère} randomisation, n (%)		
Soins courants	839 (41)	869 (41)
Lopinavir-ritonavir	51 (3)	64 (3)
Dexaméthasone	49 (2)	45 (2)
Hydroxychloroquine	37 (2)	38 (2)
Azithromycine	197 (10)	177 (8)

ECMO = oxygénation par membrane extracorporelle ; VMI = ventilation mécanique invasive

* Incluant 9 patients non-oxygéné-réquerants et 1859 patients recevant de l'oxygène à faible débit

** Incluant des patients recevant de l'oxygène nasal à haut débit, une pression positive continue des voies aériennes, ou une autre ventilation non invasive.

*** Défini comme exigeant soins spécialisés continus.

**** Défini par un taux de filtration glomérulaire estimé < 30 mL/min pour 1,73 m².

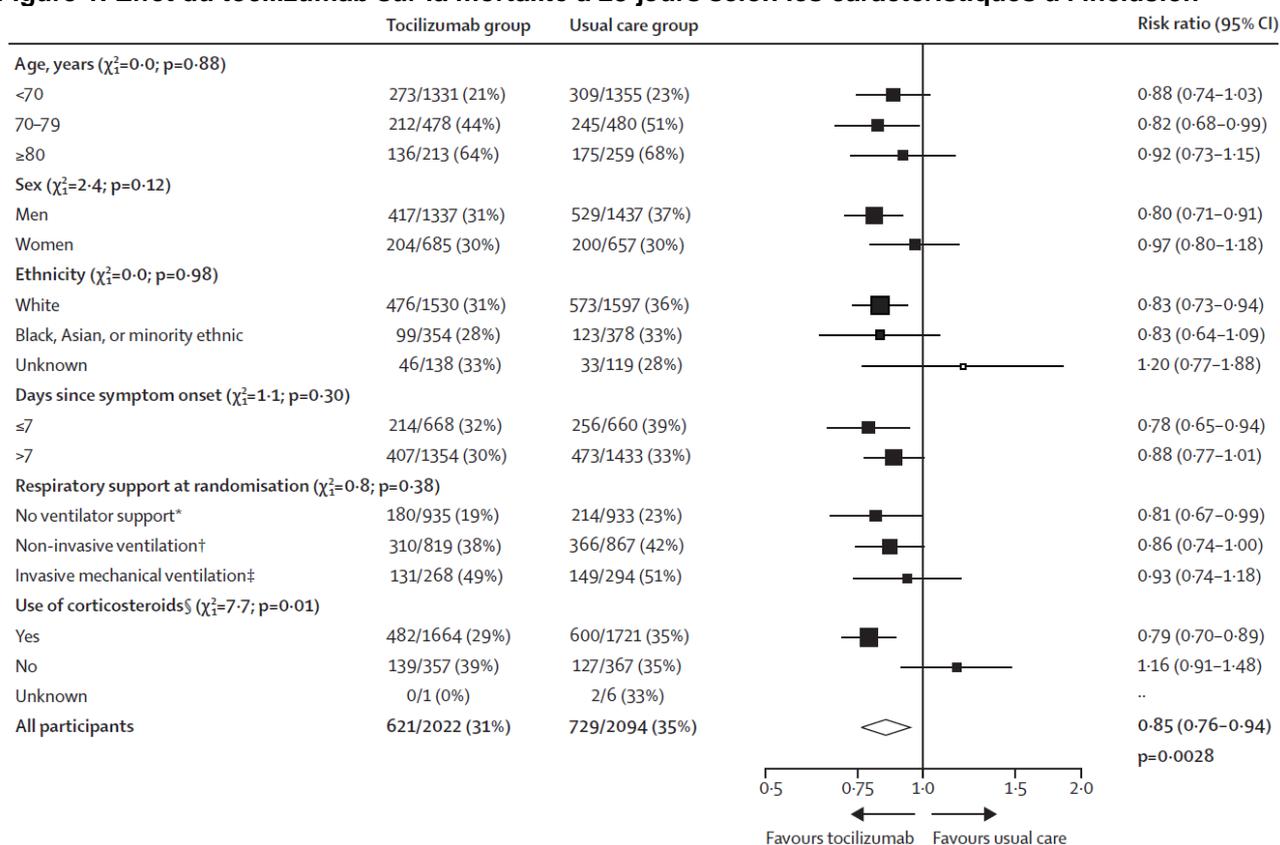
***** Informations sur l'utilisation de corticoïdes a été collecté à partir du 18 juin 2020 après l'annonce des résultats concernant la dexaméthasone de l'étude RECOVERY. Les sujets ayant été randomisés lors de la première randomisation avant cette date (et qui n'ont pas été affectés dans le groupe dexaméthasone) sont supposés ne pas avoir reçu de corticoïdes systémiques.

► Critère de jugement principal évalué par les investigateurs (population ITT)

Dans l'analyse ITT, 30,7 % (621/2 022) des patients du groupe tocilizumab + soins standards et 34,8 % (729/2 094) des patients du groupe soins standards seuls sont décédés dans les 28 jours : RR = 0,85 ; IC_{95%} = [0,76 ; 0,94] ; p = 0,0028 ; soit une réduction du risque de décès de 15 %.

Dans les analyses en sous-groupes, le bénéfice sur la mortalité a été observé chez les patients recevant une corticothérapie systémique concomitante (29 % versus 35 %, RR = 0,79 ; IC_{95%} = [0,70 ; 0,89]) mais pas chez ceux sans corticothérapie systémique concomitante (39 % versus 35 %, RR = 1,16 [0,91 ; 1,48]). Par ailleurs aucun bénéfice sur la mortalité n'a été observé chez les patients sous ventilation mécanique invasive : 49 % versus 51 %, RR = 0,93 ; IC_{95%} = [0,74 ; 1,18].

Figure 1. Effet du tocilizumab sur la mortalité à 28 jours selon les caractéristiques à l'inclusion



► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés évalués par les investigateurs (population ITT)

La durée d'hospitalisation a été plus courte dans le groupe tocilizumab que dans le groupe contrôle avec respectivement une médiane de 19 jours versus plus de 28 jours.

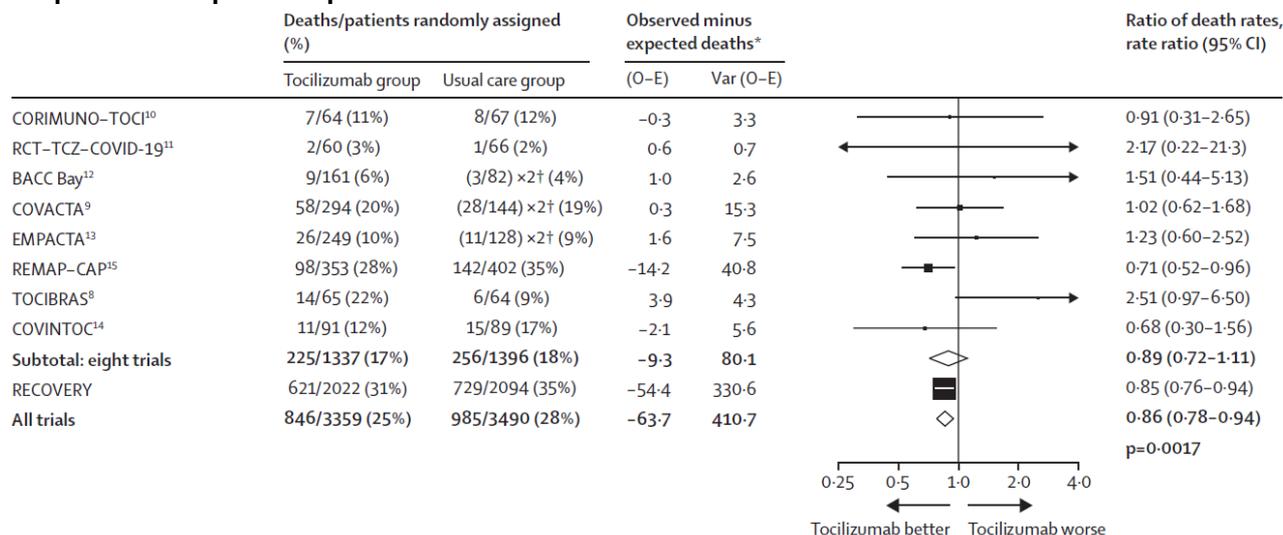
Les sorties d'hospitalisation à 28 jours ont été plus fréquentes dans le groupe tocilizumab que dans le groupe soins standards : 57 % versus 50 % ; RR = 1,22 ; IC_{95%} = [1,12 ; 1,33].

Parmi les patients n'ayant pas reçu de VMI à l'inclusion, une proportion plus faible de patients traités par tocilizumab que par des soins standards a évolué vers la ventilation mécanique ou le décès (critère de jugement composite) : 35 % versus 42 % ; RR = 0,84 ; IC_{95%} = [0,77 ; 0,92].

Analyses exploratoires

Les auteurs de la publication de l'étude RECOVERY ont réalisé une méta-analyse regroupant l'ensemble des données d'efficacité du tocilizumab sur le critère de mortalité à 28 jours chez des patients hospitalisés pour COVID-19 (Figure 2).

Figure 2. Méta-analyse de la mortalité dans des études contrôlées randomisées sur le tocilizumab chez des patients hospitalisés pour COVID-19



7.1.2 Autres données

Les autres études cliniques sont présentées à titre indicatif.

Etude EMPACTA

Cette étude a évalué l'efficacité du tocilizumab en perfusion intraveineuse (8 mg/kg et jusqu'à un maximum de 800 mg par dose) *versus* placebo, en association aux soins standards, chez 389 patients adultes hospitalisés atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie ne nécessitant pas de ventilation mécanique. La proportion cumulée de patients ayant progressé vers la ventilation mécanique ou le décès au jour 28 (critère de jugement principal) a été de 12,0 % ; IC_{95%} = [8,5 ; 16,9] dans le groupe tocilizumab contre 19,3 % ; IC_{95%} = [13,3 ; 27,4] dans le groupe placebo (HR = 0,56 ; IC_{95%} = [0,33 ; 0,97], p = 0,04, soit une réduction relative de 44 %. En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'impact sur la mortalité à J28 (10,4 % *versus* 8,6 % ; différence = 2,0 % ; IC_{95%} = [-5,2 ; 7,8], NS) ; le délai médian de sortie d'hospitalisation à J28 (6 jours *versus* 7,5 jours ; HR = 1,16 ; IC_{95%} = [0,91 ; 1,48], NS) ; et le délai médian d'amélioration clinique à J28 (6 jours *versus* 7 jours ; HR = 1,15 ; IC_{95%} = [0,90 ; 1,48], NS).

Etude COVACTA

Cette étude a évalué l'efficacité du tocilizumab en perfusion intraveineuse (8 mg/kg et jusqu'à un maximum de 800 mg par dose) par rapport au placebo chez 452 patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie sévère associée à la COVID-19. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur l'amélioration de l'état clinique des patients, évalués à l'aide d'une échelle ordinaire à 7 catégories à J28 (critère de jugement principal) *versus* placebo : OR = -1,0 ; IC_{95%} = [-2,5 ; 0,0], NS, ni sur la mortalité à J28 (critère de jugement secondaire) : 19,7 % *versus* 19,4 % ; différence de 0,3 % , IC_{95%} = [-7,6 ; 8,2], NS.

Etude REMDACTA

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance du tocilizumab (dose de charge de tocilizumab 200 mg en IV + 8 mg/kg IV au jour 1 suivi de remdesivir 100 mg IV de J2 à J10) en association au remdesivir comparé au remdesivir seul (dose de charge de 200 mg IV à J1 suivi de 100 mg IV de J2 à J10) chez 649 patients adultes hospitalisés atteints pneumonie sévère associée à la COVID-19. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur le délai

médian de sortie d'hospitalisation à J28 (critère de jugement principal) par rapport au groupe contrôle : 14 jours dans les deux groupes ; HR = 0,97 ; IC_{95%} = [0,78 ; 1,19], NS, ni sur la mortalité à J28 (critère de jugement secondaire) : 18,1 % *versus* 19,5 % ; différence de -1,3 %, IC_{95%} = [-7,8 ; 5,2], NS.

► Etude REMAP-CAP

Cette étude a évalué le tocilizumab (8 mg/kg et jusqu'à un maximum de 800 mg par dose) et le sarilumab (400 mg), en association aux soins standards *versus* les soins standards seuls chez 803 patients adultes atteints de COVID-19 sévère admis dans une unité de soins intensifs, recevant une assistance respiratoire⁴⁰ ou cardiovasculaire⁴¹ et éligibles pour recevoir un traitement immunomodulateur. Cette étude a mis en évidence une différence statistiquement significative sur le co-critère de jugement principal : le nombre médian de jours sans assistance respiratoire ou cardiovasculaire (10 jours *versus* 0 jours, soit un OR ajusté = 1,64 ; IC_{95%} = [1,25 ; 2,14]) ; et la mortalité à l'hôpital, jusqu'au jour 21 (27,0 % [108/395] *versus* 35,8 % [142/397], soit un OR ajusté = 1,64 ; IC_{95%} = [1,14 ; 2,35]).

► Etude CORIMUNO

Cette étude française a évalué l'efficacité du tocilizumab en perfusion intraveineuse (8 mg/kg, selon la posologie de l'AMM) *versus* les soins standards chez 131 patients (inclus entre le 31 mars et le 18 avril 2020) atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie modérée ou sévère nécessitant au moins 3 L/min d'oxygène mais sans ventilation ni admission en unité de soins intensifs, avec un suivi de 28 jours. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le co-critère de jugement principal défini par le pourcentage de patient ayant un score supérieur à 5 sur l'échelle OMS-CPS (échelle de progression clinique en 10 points) au jour 4 : 12 patients *versus* 19 patients (différence médiane du risque absolu = -9,0 % ; IC_{90%} = [-21,0 ; 3,1], NS) et la survie sans ventilation à J14 : 24 % *versus* 36 % (HR = 0,58 ; IC_{90%} = [0,33 ; 1,00], NS). Aucune différence n'a été observée sur la mortalité à J28 : 7 décès dans le groupe tocilizumab *versus* 8 décès (HR ajustée = 0,92 ; IC_{95%} = [0,33 ; 2,53] ; NS).

► Synthèse des différentes études

Les principaux caractéristiques et résultats des différentes études sont résumées dans le tableau 2.

⁴⁰ L'assistance respiratoire a été définie comme une ventilation mécanique invasive ou non invasive, y compris par canules nasales à haut débit si le débit était de plus de 30 litres par minute et la fraction d'oxygène inspirée était supérieure à 0,4.

⁴¹ L'assistance cardiovasculaire a été définie comme une perfusion intraveineuse de tout vasopresseur ou inotrope.

1 **Tableau 2. Synthèse des principales études cliniques évaluant le tocilizumab**

Caractéristiques des études	EMPACTA (N = 377)		COVACTA (N = 438)		REMDACTA (N = 640)		REMAP-CAP (N = 803)		CORIMUNO (N = 131)		RECOVERY (N = 4 116)	
	TCZ (n = 249)	PBO (n = 128)	TCZ (n = 294)	PBO (n = 144)	TCZ + RDV (n = 430)	RDV + PBO (n = 210)	TCZ (n = 353)	PBO (n = 402)	TCZ (n = 63)	PBO (n = 67)	TCZ (n = 2022)	PBO (n = 2094)
Région Période Méthode	Etats-Unis, Mexique, Brésil, Pérou, Afrique du Sud, Kenya 14/05/20 – 18/08/20 ER double-aveugle		Amérique du Nord et Europe 03/04/20 – 28/05/20 ER double-aveugle		Etats-Unis, Brésil, Espagne, Russie 16/06/20 – 01/02/21 ER double-aveugle		Amérique du Nord, Asie, Europe, Océanie 09/03/20 – 28/10/20 ER ouverte		France 31/03/20 – 18/04/20 ER ouverte (cohorte)		Royaume-Uni 23/04/20 – 24/01/21 ER ouverte	
Age moyen (ET)	56,0 (14,3)	55,6 (14,9)	60,9 (14,6)	60,6 (13,7)	60,1 (13,3)	58,2 (13,3)	61 (12,5)	61,1 (12,8)	64,0 [57,1-74,3]	63,3 [55,1-72,]	63,3 (13,7)	63,9 (13,6)
Homme, %	60,2	57,0	69,7	70,1	61,9	66,2	73,9	70,4	69,8	65,7	66,1	68,6
Comorbidités (%)	Hypertension (48,3) Diabète (40,6) Obésité (24,4)		Hypertension (62,1) Diabète (38,1) MCV (28,1)		Hypertension (61,7) Diabète (39,5) MCV (23,4)		NA		Diabète (33,6) MCV (31,3) Asthme (6,3)		Diabète (28,4) MCV (22,6) Condition respiratoire (23,3)	
CRP médiane mg/L	124,5	143,4	157,2	150,3	97	100	150	130	119,5	127,0	143 [£]	144 [£]
Sévérité à l'inclusion, %												
VMI ou ECMO	NC	NC	38,4	38,2	15,1	10,5	29,5	30,1	NC	NC	13	14
VM non-invasive ou O2 haut débit	25,7	28,1	32,0	27,1	78,1	83,3	70,3	69,4	NC	NC	41	41
O2 faible débit	64,7	63,3	26,5	30,6	6,7	6,2	0,3	0,5	100	100	46	45
Sans O2	9,6	8,6	3,1	4,2	NC	NC			NC	NC		
Traitement concomitant, %												
Corticothérapie systémique	80,3	87,5	33,7	52,1	83,3	86,2	92,7	93,9	33	61	82	82
Résultats												
Taux mortalité à J28	10,4 %	8,6 %	19,7 %	19,4 %	NA		27,0 %	35,8 %	11 %	12 %	31 %	35 %
	Diff = 2 % [-5,2 ; 7,8] NS		Diff = 0,3 [-7,6 ; 8,2] NS				#OR = 1,64 [1,14 ; 2,35]		RR = 0,92 [0,33 ; 2,53] NS		RR = 0,85 [0,76 ; 0,94] P = 0,0028	
Ventilation mécanique ou décès à J28	12,0 %	19,3 %	NA		NA		NA		17 %	27 %	35 %	42 %
	RR = 0,56 [0,33 ; 0,97] p = 0,04								\$RR = 0,58 [0,26 ; 1,23] NS		RR = 0,84 [0,77 ; 0,92] P < 0,0001	
Délai médian de sortie d'hospitalisation à J28	NA		NA		14	14	NA		NA		NA	
					HR = 0,97 [0,78 ; 1,19] NS							

ECMO = oxygénothérapie par membrane extracorporelle ; MCV = maladie cardiovasculaire ; NC = non concerné ;
[£] Tous les patients devaient avoir une CRP ≥ 75 mg/L ; [#] Mortalité à 21 jours ; ^{\$} Ventilation mécanique ou décès à J14

2
3
4

► Méta-analyse de l'OMS

L'OMS a réalisé une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'administration d'inhibiteurs des récepteurs d'IL-6 (dont tocilizumab) par rapport aux soins standards ou placebo et la mortalité toute cause à 28 jours, ainsi que sur d'autres critères tels que : la progression vers une ventilation mécanique invasive (VMI), une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ou le décès à 28 jours chez les patients ne recevant pas de VMI lors de la randomisation, la survenue d'infections secondaires à 28 jours ainsi que la mortalité hospitalière.

Cette méta-analyse a porté sur les données groupées de 27 études cliniques randomisées ayant évalué l'efficacité des d'inhibiteurs des récepteurs d'IL-6 chez 10 930 patients atteints de COVID-19 sévère (âge médian : 61 ans [min. max. : 52 – 68] ; 33 % de femmes). Le risque de biais a été évalué comme faible pour 22 des 27 résultats de mortalité et 6 études ont été évaluées comme ayant un « certain risque », principalement en raison du faible nombre de patients exclus de l'évaluation (patients n'ayant pas reçu le traitement à l'étude). Dans une étude jugée à haut risque, les procédures habituelles n'étaient pas présentes pour garantir l'allocation du traitement en aveugle.

Les inhibiteurs des récepteurs d'IL-6 évalués étaient :

- Tocilizumab : 19 études avec 4 299 patients traités par tocilizumab et 3 749 patients par les soins standards ou un placebo,
- Sarilumab : 9 études avec 2 073 patients traités par sarilumab et 753 patients par les soins standards ou un placebo,
- Siltuximab : 1 étude avec 77 patients traités par siltuximab et 72 patients par les soins standards ou un placebo.

A 28 jours après la randomisation, il y a eu 1 407 décès parmi les 6 449 patients traités par antagonistes de l'IL-6 et 1 158 décès parmi les 4 481 patients ayant reçu les soins standards, soit un risque absolu de mortalité de 22 % *versus* 25 % : OR = 0,86 ; IC_{95%} = [0,79 ; 0,95] ; p = 0,003 sur la base d'une méta-analyse à effets fixes.

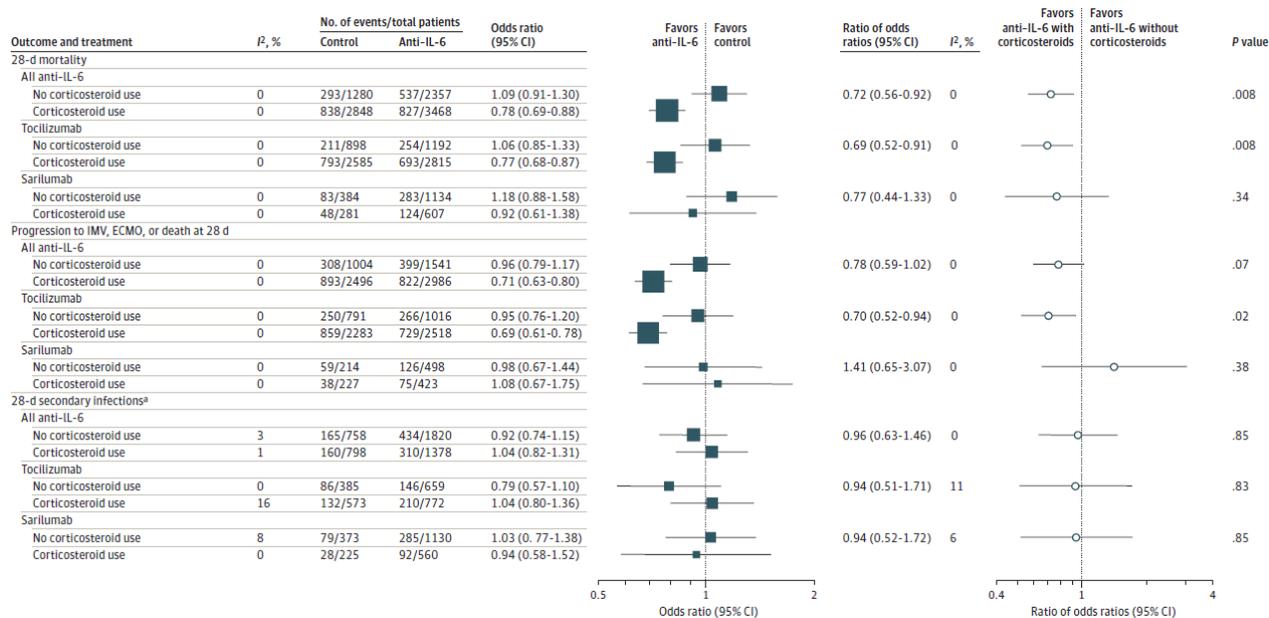
Les analyses selon le type d'inhibiteurs des récepteurs d'IL-6, l'OR par rapport aux soins standards ou au placebo a été de :

- Tocilizumab :
 - Total : 0,83 ; IC_{95%} = [0,74 ; 0,92] ; p < 0,001 (22 études, 8 048 patients, 1 983 décès),
 - **Patients sous corticostéroïdes concomitants : 0,77 ; IC_{95%} = [0,68 ; 0,87] ;**
- Sarilumab :
 - Total : 1,08 ; IC_{95%} = [0,86 ; 1,36] ; NS (9 études, 2 826 patients, 576 décès),
 - Patients sous corticostéroïdes concomitants : 0,92 ; IC_{95%} = [0,61 ; 1,38] ;
- Siltuximab : 1,39 ; IC_{95%} = [0,50 ; 3,86] ; NS (1 étude, 149 patients, 17 décès).

Les OR pour la progression vers une VMI ou le décès (critère secondaire) ont été de 0,77 ; IC_{95%} = [0,70 ; 0,85] pour tous les antagonistes de l'IL-6 ; de 0,74 ; IC_{95%} = [0,66 ; 0,82] pour le tocilizumab et de 1,00 ; IC_{95%} = [0,74 ; 1,34] pour le sarilumab. Des infections secondaires à 28 jours sont survenues chez 21,9 % des patients traités par les antagonistes de l'IL-6 contre 17,6 % des patients traités par les soins standards ou le placebo (OR = 0,99 ; IC_{95%} = [0,85 ; 1,16]).

Les résultats en fonction des corticostéroïdes sont présentés dans la figure 3.

Figure 3. Association entre les inhibiteurs des récepteurs d'IL-6 et la mortalité toutes causes confondues à 28 jours dans chaque étude, dans l'ensemble et selon l'utilisation concomitante des corticostéroïdes



Les résultats des analyses en sous-groupes en fonction du type de traitement, de l'assistance respiratoire, de l'assistance cardiovasculaire, de l'âge, du sexe et du taux de protéine C réactive sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Analyses en sous-groupes des critères de la mortalité toute cause à 28 jours ; de la progression vers une VMI, une ECMO ou le décès à 28 jours chez les patients ne recevant pas de VMI lors de la randomisation ; et de la survenue d'infections secondaires à 28 jours

Subgroup	All anti-IL-6 agents				Tocilizumab				Sarilumab			
	No. of events/total patients		P, %	OR (95% CI)	No. of events/total patients		P, %	OR (95% CI)	No. of events/total patients		P, %	OR (95% CI)
Anti-IL-6	Control	Anti-IL-6			Control	Anti-IL-6			Control			
28-d mortality												
Respiratory support at randomization												
Oxygen flow rate ≤ 15 L/min	277/2246	283/1708	0	0.81 (0.67-0.98)	232/1622	256/1407	0	0.82 (0.67-1.00)	41/583	27/301	0	0.74 (0.42-1.30)
Noninvasive ventilation	588/2209	544/1655	8	0.83 (0.72-0.96)	463/1684	505/1479	0	0.80 (0.68-0.93)	119/496	40/191	0	1.20 (0.78-1.84)
IMV or ECMO	496/1289	305/728	0	0.95 (0.78-1.16)	250/634	244/559	6	0.92 (0.72-1.17)	246/650	64/174	20	1.05 (0.74-1.50)
Acute organ support at randomization												
No cardiovascular system support	123/616	135/501	14	0.68 (0.51-0.91)	106/536	120/457	10	0.70 (0.51-0.94)	11/48	18/64	0	0.66 (0.26-1.64)
Cardiovascular system support	70/196	59/153	17	0.89 (0.56-1.42)	69/190	59/153	14	0.93 (0.58-1.47)	1/4	1/1	0	0.14 (0.00-5.95)
Age group, y												
<70	674/4209	522/2931	0	0.89 (0.78-1.02)	446/2864	456/2457	0	0.86 (0.74-0.99)	225/1291	67/490	9	1.10 (0.80-1.52)
≥ 70	703/1727	629/1310	17	0.82 (0.70-0.95)	514/1254	567/1136	8	0.76 (0.64-0.89)	182/450	65/179	0	1.17 (0.80-1.71)
Sex												
Female	413/1933	311/1335	0	0.96 (0.80-1.15)	294/1365	270/1134	0	0.96 (0.79-1.17)	117/553	43/209	0	0.95 (0.62-1.46)
Male	964/4003	840/2906	1	0.83 (0.74-0.93)	666/2753	753/2459	0	0.78 (0.69-0.88)	290/1188	89/460	0	1.17 (0.88-1.55)
C-reactive protein level, $\mu\text{g/mL}^a$												
<75	83/710	57/429	0	0.84 (0.56-1.26)	36/344	36/260	0	0.80 (0.46-1.39)	46/354	21/171	0	0.89 (0.49-1.62)
75- <150	451/1957	467/1635	3	0.79 (0.67-0.92)	357/1484	435/1456	9	0.76 (0.65-0.90)	90/438	33/184	0	1.01 (0.62-1.64)
≥ 150	678/2366	490/1625	0	0.96 (0.83-1.11)	427/1507	429/1365	0	0.91 (0.77-1.07)	246/831	64/271	4	1.16 (0.83-1.62)
Progression to IMV, ECMO, or death by 28 d												
Respiratory support at randomization												
Oxygen flow rate ≤ 15 L/min	362/2266	396/1778	0	0.75 (0.64-0.89)	299/1724	359/1505	0	0.72 (0.60-0.86)	55/501	37/273	0	0.96 (0.60-1.53)
Noninvasive ventilation	856/2129	805/1636	14	0.77 (0.68-0.89)	694/1690	750/1483	0	0.74 (0.64-0.85)	145/410	60/168	0	1.06 (0.71-1.57)
Acute organ support at randomization												
No cardiovascular system support	207/524	202/424	26	0.72 (0.55-0.95)	173/451	183/382	2	0.70 (0.53-0.93)	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b
Cardiovascular system support	12/16	8/15	0	1.58 (0.30-8.30)	12/16	8/15	0	1.58 (0.30-8.30)	NA ^b	NA ^b	NA ^b	NA ^b
Age group, y												
<70	649/3160	622/2387	0	0.78 (0.68-0.89)	523/2457	566/2079	0	0.76 (0.66-0.87)	110/654	60/320	0	0.87 (0.60-1.27)
≥ 70	577/1402	586/1137	0	0.75 (0.64-0.89)	477/1112	548/1017	0	0.70 (0.59-0.84)	91/267	39/123	0	1.20 (0.74-1.97)
Sex												
Female	362/1526	334/1149	14	0.81 (0.68-0.98)	300/1223	306/1014	14	0.80 (0.66-0.97)	57/289	31/141	2	0.83 (0.48-1.44)
Male	864/3036	874/2375	7	0.75 (0.67-0.85)	700/2346	808/2082	0	0.71 (0.63-0.81)	144/632	68/302	0	1.08 (0.76-1.55)
C-reactive protein level, $\mu\text{g/mL}^a$												
<75	87/687	77/443	0	0.74 (0.51-1.09)	52/426	55/307	0	0.69 (0.43-1.12)	33/250	23/138	0	0.83 (0.43-1.59)
75- <150	453/1632	504/1450	0	0.76 (0.65-0.89)	389/1335	481/1325	0	0.73 (0.62-0.87)	54/265	23/129	0	1.14 (0.63-2.07)
≥ 150	519/1595	492/1248	0	0.78 (0.67-0.92)	407/1235	453/1109	0	0.74 (0.62-0.88)	100/333	43/147	34	1.03 (0.65-1.63)
Secondary infections to 28 d^c												
Respiratory support at baseline												
Oxygen flow rate ≤ 15 L/min	100/1244	60/789	1	1.06 (0.75-1.52)	63/620	45/488	35	1.04 (0.68-1.60)	34/583	15/301	0	1.06 (0.56-2.02)
Noninvasive ventilation	260/1052	122/487	0	0.96 (0.74-1.24)	155/567	94/352	0	0.92 (0.67-1.26)	99/456	28/135	0	1.01 (0.63-1.63)
IMV or ECMO	380/913	139/318	22	0.86 (0.65-1.15)	134/266	76/151	23	0.76 (0.49-1.20)	244/642	63/167	53	0.94 (0.65-1.34)

Abbreviations: ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IMV, invasive mechanical ventilation; OR, odds ratio.

^a Normal level is less than 5 $\mu\text{g/mL}$.

^b Insufficient data to investigate the comparison of subgroups within trials.

^c Full results within extended subgroups were not collected for outcomes other than all-cause mortality and progression to IMV, ECMO, or death at 28 days.

A noter que les auteurs ont souligné que : « parmi les sous-groupes définis a priori, l'association entre les antagonistes de l'IL-6 et l'amélioration des résultats semblait plus marquée chez les patients qui recevaient des corticostéroïdes lors de la randomisation que chez ceux qui n'en recevaient pas. L'association entre les antagonistes de l'IL-6 et une mortalité plus faible à 28 jours, toutes causes confondues, était plus marquée chez les patients qui n'avaient pas besoin de VMI lors de la randomisation, ce qui est cohérent avec l'association inverse de la progression vers la VMI ou le décès chez ces patients. Cependant, ces différences entre les sous-groupes peuvent être dues à des variations d'échantillonnage. Les associations semblaient largement cohérentes entre les sous-groupes de patients en fonction des niveaux d'assistance cardiovasculaire, du niveau de protéine C-réactive, de l'âge et du sexe. »

Conclusion des auteurs : « Dans cette méta-analyse des études cliniques sur des patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19, l'administration d'antagonistes de l'IL-6, par rapport aux soins

standards ou au placebo, a été associée à une mortalité toutes causes confondues à 28 jours plus faible ».

Limites selon les auteurs : « Cette étude présente plusieurs limites. Premièrement, certains des études incluses sont en cours et n'ont pas été publiées dans des revues à comité de relecture. Il est possible que l'absence d'inclusion ou l'inclusion de certaines des études en cours soit basée sur la connaissance de leurs résultats intermédiaires. Cette limite a été prise en compte dans analyses de sensibilité et les résultats de ces analyses ont été cohérents avec ceux des analyses primaires. Deuxièmement, les données étaient limitées pour certaines comparaisons et questions d'intérêt, comme les antagonistes de l'IL-6 par rapport aux corticostéroïdes et pour le siltuximab. Troisièmement, il n'a pas été possible de prendre en compte les différences potentielles dans l'effet du traitement dues aux différences dans le risque de décès de base (par exemple, celles qui résultent des critères d'éligibilité spécifiques à l'étude, des différences géographiques ou des tendances à l'amélioration des résultats des patients atteints de COVID-19 pendant la pandémie). Quatrièmement, les définitions et les rapports sur les événements indésirables graves n'étaient pas cohérents entre les études et, par conséquent, une méta-analyse pour ce paramètre secondaire n'a pas été réalisée. Cinquièmement, les études les plus importantes ont été menées principalement dans des pays à revenu élevé ; 65,9 % des données sur le tocilizumab ont été fournies par les participants à l'étude RECOVERY et 71,0 % des données sur le sarilumab ont été fournies par les participants à l'étude Regeneron (NCT04315298). »

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude RECOVERY

Un total de 4 116 patients adultes a été randomisé dans l'étude RECOVERY pour recevoir le tocilizumab en association aux soins standards *versus* les soins standards seuls, dont 3 385 (82 %) patients recevant des corticostéroïdes systémiques : 1 664 (82 %) dans le groupe tocilizumab et 1 721 (82 %) dans le groupe soins standards.

Les données de tolérance issues de cette étude sont très limitées.

Au cours de l'étude, aucune surmortalité due à des infections non liées à la COVID-19 ou à d'autres causes n'a été rapportée.

Trois événements indésirables graves, considérés comme probablement liés à l'administration de ROACTEMRA (tocilizumab), ont été rapportés : une otite externe, une bactériémie à *Staphylococcus aureus* et un abcès pulmonaire. ; tous résolutifs grâce aux soins standards.

7.3.1.2 Etude EMPACTA

Au total, 50,8 % (127/250) patients traités par tocilizumab ont rapporté 357 événements indésirables (EI) et 52,8 % (67/127) patients du groupe placebo ont rapporté 187 EI.

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 % dans le groupe tocilizumab) ont été : troubles gastro-intestinaux (16,0 % *versus* 12,6 %), troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (13,2 % *versus* 17,3 %) et les infections (10,0 % *versus* 12,6 %).

Aucun événement indésirable grave (EIG) entraînant une interruption de traitement n'a été rapporté.

Les EI liés au traitement ont été plus fréquents dans groupe tocilizumab que dans le groupe placebo : 12,8 % (32/250) *versus* 3,9 % (5/127) ; les plus fréquents (≥ 2 % des patients) ont été notamment :

l'augmentation des transaminases, la leucopénie et l'hypertension (chacun rapporté chez 3/250 [1,2 %] patients du groupe tocilizumab) ; aucun EI n'a été rapporté chez plus d'1 patient du groupe placebo.

Les EI sévères (Grade \geq 3) ont été moins fréquents dans le groupe tocilizumab que dans le groupe placebo :18,4 % (46/250) versus 24,4 % (31/127) ; les plus fréquents (>2 % des patients) ont été notamment : l'insuffisance respiratoire aiguë (1,6 % versus 2,4 %), le syndrome de détresse respiratoire aiguë (2,0 % versus 0,8 %), le choc septique (2,0 % versus 2,4 %), pneumonie (0,4 % versus 3,1 %), pneumonie liée à la COVID-19 (0,8 % versus 2,4 %), pneumonie bactérienne (0,0 % versus 2,4 %) et lésions rénales aiguës (0,4 % versus 2,4 %).

L'incidence des EI d'intérêt spécifique (tumeurs malignes, événements hépatiques, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, hypersensibilité/anaphylaxie, perforations gastro-intestinales, événements hémorragiques, événements démyélinisants) a été similaire dans les deux groupes (19,6 % versus 20,5 %).

Une hypersensibilité a été rapportée à une incidence plus élevée dans le groupe tocilizumab que dans le groupe placebo (4,4 % versus 2,4 %). Un patient du groupe tocilizumab a eu une anaphylaxie.

Deux patients ont eu des perforations gastro-intestinales dans le groupe tocilizumab.

L'incidence des infections rapportées a été comparable entre les deux groupes : 10,0 % versus 12,6 % ; ainsi que l'incidence des infections graves (5,2 % versus 7,1 %) associées à une diminution des neutrophiles de grade 3 ou 4.

L'incidence des événements indésirables graves (EIG) a été plus faible dans le groupe tocilizumab que dans le groupe placebo : 15,2 % versus 19,7 %. Quatre EIG liées au tocilizumab ont été rapportées chez 3/250 (1,2 %) patients : bactériémie, cholécystite infectieuse, infection liée à un dispositif médical et pneumonie staphylococcique.

Au total, 44 décès ont été rapportés dans l'étude : 11,6 % (29/250) dans le groupe tocilizumab versus 11,8 % (15/127) dans le groupe placebo.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de ROACTEMRA (tocilizumab) concernant toutes ses indications de l'AMM version 26.0 approuvé par le CHMP le 23 juillet 2020 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Infections graves- Complications de diverticulite- Réactions graves d'hypersensibilité- Neutropénie- Hépatotoxicité
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Thrombopénie et risque potentiel de saignement- Paramètres lipidiques élevés et risque potentiel d'événements cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires- Affections malignes- Troubles démyélinisants- Immunogénicité
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Aucune

7.3.3 Données issues des PSUR

Le profil de tolérance post-AMM de ROACTEMRA (tocilizumab) bénéficie à ce jour d'une expérience reposant sur 16 ans de commercialisation dans le monde.

Les données de tolérance présentées (*Periodic Safety Update Report* [PSUR] couvrant la période du 11 avril 2020 au 10 avril 2021) ont été cohérentes avec l'expérience cumulative du tocilizumab et son profil de tolérance connu pour lequel aucun changement n'a été rapporté.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

[...]

Patients atteints de COVID-19

L'évaluation des données de sécurité de ROACTEMRA dans la COVID-19 est basée sur 3 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo (études ML42528, WA42380 et WA42511). Au total, 974 patients ont reçu ROACTEMRA dans ces études. Le recueil des données de tolérance issues de RECOVERY est limité et n'est pas présenté ici.

Les effets indésirables suivants, listés par classes de systèmes d'organes MedDRA dans le Tableau 2, ont été définis à partir des événements survenus chez au moins 3 % des patients traités par ROACTEMRA et plus fréquemment que chez les patients sous placebo dans la population évaluable pour les données de sécurité issues des études cliniques ML42528, WA42380 et WA42511 combinées.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables¹ identifiés dans la population évaluable pour données de sécurité issues des études cliniques combinées de ROACTEMRA chez des patients atteints de la COVID-19²

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations		Infection des voies urinaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypokaliémie
Affections psychiatriques		Anxiété, insomnie
Affections vasculaires		Hypertension
Affections gastro-intestinales		Constipation, diarrhée, nausées
Affections hépatobiliaires		Transaminases hépatiques augmentées

¹ Les patients sont comptabilisés une fois dans chaque catégorie quel que soit le nombre d'effets indésirables

² Ceci inclut les effets indésirables rapportés dans les études WA42511, WA42380 et ML42528

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans la population évaluable pour les données de sécurité issues des études ML42528, WA42380 et WA42511 combinées, les taux d'infections/événements infectieux graves étaient équilibrés entre les patients atteints de la COVID-19 recevant le tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974) et le placebo (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Le profil de sécurité observé dans le groupe de patients traités à l'inclusion par des corticoïdes systémiques était cohérent avec le profil de sécurité du tocilizumab dans la population générale, présenté dans le Tableau 2. Dans ce sous-groupe, des infections et des infections graves sont survenues chez respectivement 27,8 % et 18,1 % des patients traités par tocilizumab IV et chez respectivement 30,5 % et 22,9 % des patients recevant le placebo.

Anomalies des paramètres biologiques

L'incidence des anomalies de paramètres biologiques a généralement été similaire entre les patients atteints de la COVID-19 ayant reçu une ou deux doses de ROACTEMRA IV et ceux ayant reçu le placebo dans les essais randomisés, en double aveugle, contrôlés *versus* placebo, à quelques exceptions près. Les diminutions des nombres de plaquettes et de neutrophiles et les augmentations

des ALAT et ASAT ont été plus fréquentes parmi les patients recevant ROACTEMRA IV *versus* placebo (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).
[...] »

7.3.5 Autres informations

Sans objet.

07.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a également présenté des résultats d'études observationnelles françaises :

- Etude de l'hôpital Foch (Suresnes)⁴²,
- Etude de l'hôpital Nord Franche Comté⁴³,
- Etude de l'hôpital Ballanger (Aulnay sous-Bois)⁴⁴.

Cependant, ces études ne seront pas décrites dans ce document en raison de leurs faiblesses méthodologiques : absence de randomisation, faible nombre de patient, étude monocentrique. De plus, elles ne permettent pas d'apprécier l'intérêt du tocilizumab chez les patients recevant une corticothérapie concomitante.

07.5 Résumé & discussion

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 humaine, cytokine pro-inflammatoire. Ce médicament est actuellement indiqué pour le traitement de plusieurs maladies inflammatoires chroniques d'origine auto-immune, aux manifestations principalement arthritiques chez l'adulte et l'enfant. Deux formulations sont disponibles une forme sous cutanée et une forme intraveineuse. La formulation de tocilizumab pour administration intraveineuse est également indiquée pour le traitement de la forme sévère du syndrome de libération de cytokines associé à l'utilisation des CAR-T.

Le paradigme actuel concernant la physiopathologie des formes sévères de la COVID-19 repose sur une réponse inflammatoire délétère de l'hôte au cours de la 2^{ème} semaine d'évolution des symptômes, amenant au développement de stratégies thérapeutiques antiinflammatoires.

En date du 6 décembre 2021, l'EMA a octroyé une AMM européenne centralisée à la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) dans l'indication suivante : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes **recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique** ».

Aussi, la présente évaluation concerne l'examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (voie intraveineuse) dans cette nouvelle indication.

⁴² Roumier M et al. Foch COVID-19 Study Group. Tocilizumab for Severe Worsening COVID-19 Pneumonia: a Propensity Score Analysis. J Clin Immunol. 2021 Feb;41(2):303-314.

⁴³ Klopfenstein T et al. HNF Hospital Tocilizumab multidisciplinary team. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. Med Mal Infect. 2020 Aug;50(5):397-400.

⁴⁴ Rossi B et al. Effect of Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia: A Case-Control Cohort Study. Pharmaceuticals (Basel). 2020 Oct 17;13(10):317.

► Efficacité

RECOVERY (étude institutionnelle)

L'étude RECOVERY a évalué le tocilizumab en association aux soins standards *versus* soins standards seuls chez des patients hospitalisés pour COVID-19, ayant une hypoxie ($\text{SaO}_2 < 92\%$ dans l'air ou nécessitant une oxygénothérapie) et avec la preuve d'une inflammation ($[\text{CRP}] \geq 75$ mg/L). Le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse à la dose de 400 mg à 800 mg selon le poids, avec possibilité d'une seconde injection 12 à 24h plus tard si l'état du patient ne s'améliorait pas.

Entre le 23 avril 2020 et le 24 janvier 2021, 4 116 adultes ont été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité du tocilizumab, dont 562 (14 %) patients recevant une VMI, 1 686 (41 %) recevant une assistance respiratoire non invasive et 1 868 (45 %) ne recevant aucune assistance respiratoire autre que l'oxygène. La CRP médiane a été de 143 [IQR 107-204] mg/L et 3385 (82 %) patients ont reçu des corticostéroïdes systémiques lors de la randomisation.

Le taux de mortalité à 28 jours (critère de jugement principal) a été statistiquement réduit dans le groupe tocilizumab et soins standards par rapport aux soins standards seuls : 30,7 % (621/2 022) *versus* 34,8 % (729/2 094) ; RR = 0,85 ; IC_{95%} = [0,76 ; 0,94] ; p = 0,0028 ; soit une réduction du risque de décès de 15 %.

Dans les analyses en sous-groupes, **le bénéfice sur la mortalité n'a été observé que chez les patients recevant une corticothérapie concomitante** : 29 % *versus* 35 % ; OR = 0,79 ; IC_{95%} = [0,70 ; 0,89]. Aucun bénéfice n'a été observé chez les patients ne recevant pas de corticothérapie concomitante : 39 % *versus* 35 % ; OR = 1,16 ; IC_{95%} = [0,91 ; 1,48]. Par ailleurs, selon le niveau d'assistance respiratoire que les patients recevaient lors de la randomisation, **le bénéfice sur la mortalité est apparu plus prononcé chez les patients sans assistance respiratoire (19 % *versus* 23 % ; OR = 0,81 [0,67 ; 0,99]) et chez les patients recevant une ventilation non invasive (38 % *versus* 42 % ; OR = 0,86 [0,74 ; 1,00]). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative chez les patients sous VMI (49 % *versus* 51 % ; OR = 0,93 [0,74 ; 1,18]).**

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires évalués sans ajustement du risque alpha :

- la durée d'hospitalisation a été plus courte dans le groupe tocilizumab que dans le groupe contrôle (médiane de 19 jours *versus* 28 jours) ;
- les sorties d'hospitalisation à 28 jours ont été plus fréquentes dans le groupe tocilizumab que dans le groupe soins standards (57 % *versus* 50 % ; RR = 1,22 ; IC_{95%} = [1,12 ; 1,33]) ;
- parmi les patients n'étant pas sous VMI à l'inclusion, le nombre de patients progressant vers la VMI ou le décès (critère composite) a été de 35 % *versus* 42 %, RR = 0,84 ; IC_{95%} = [0,77 ; 0,92].

EMPACTA (étude sponsorisée par Roche)

Cette étude a évalué l'efficacité du tocilizumab en perfusion intraveineuse (8 mg/kg et jusqu'à un maximum de 800 mg par dose) *versus* placebo, en association aux soins standards, chez 389 patients adultes hospitalisés atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie ne nécessitant pas de ventilation mécanique. La proportion cumulée de patients ayant progressé vers la ventilation mécanique ou le décès au jour 28 (critère de jugement principal) a été de 12,0 % ; IC_{95%} = [8,5 ; 16,9] dans le groupe tocilizumab contre 19,3 % ; IC_{95%} = [13,3 ; 27,4] dans le groupe placebo (HR = 0,56 ; IC_{95%} = [0,33 ; 0,97], p = 0,04, soit une réduction relative de 44 %. En revanche, **il n'a pas été mis en évidence d'impact sur la mortalité à J28** (10,4 % *versus* 8,6 % ; différence = 2,0% ; IC_{95%} = [-5,2 ; 7,8], NS) ; le délai médian de sortie d'hospitalisation à J28 (6 jours *versus* 7,5 jours ; HR = 1,16 ; IC_{95%} = [0,91 ; 1,48], NS) ; et le délai médian d'amélioration clinique à J28 (6 jours *versus* 7 jours ; HR = 1,15 ; IC_{95%} = [0,90 ; 1,48], NS).

COVACTA (étude sponsorisée par Roche)

Cette étude a évalué l'efficacité du tocilizumab en perfusion intraveineuse (8 mg/kg et jusqu'à un maximum de 800 mg par dose) par rapport au placebo chez 452 patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie sévère associée à la COVID-19. **Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur l'amélioration de l'état clinique des patients**, évalués à l'aide d'une échelle ordinale à 7 catégories à J28 (critère de jugement principal) *versus* placebo : OR = -

1,0 ; IC_{95%} = [-2,5 ; 0,0], NS, ni sur la mortalité à J28 (critère de jugement secondaire) : 19,7 % *versus* 19,4 % ; différence de 0,3 % , IC_{95%} = [-7,6 ; 8,2], NS.

REMDACTA (étude sponsorisée par Roche)

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance du tocilizumab (dose de charge de tocilizumab 200 mg en IV + 8 mg/kg IV au jour 1 suivi de remdesivir 100 mg IV de J2 à J10) en association au remdesivir comparé au remdesivir seul (dose de charge de 200 mg IV à J1 suivi de 100 mg IV de J2 à J10) chez 649 patients adultes hospitalisés atteints pneumonie sévère associée à la COVID-19. **Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative** sur le délai médian de sortie d'hospitalisation à J28 (critère de jugement principal) par rapport au groupe contrôle : 14 jours dans les deux groupes ; HR = 0,97 ; IC_{95%} = [0,78 ; 1,19], NS, ni sur la mortalité à J28 (critère de jugement secondaire) : 18,1 % *versus* 19,5 % ; différence de -1,3 % , IC_{95%} = [-7,8 ; 5,2], NS.

REMAP-CAP (étude institutionnelle)

Cette étude a évalué le tocilizumab (8 mg/kg et jusqu'à un maximum de 800 mg par dose) et le sarilumab (400 mg), en association aux soins standards *versus* les soins standards seuls chez 803 patients adultes atteints de COVID-19 sévère admis dans une unité de soins intensifs, recevant une assistance respiratoire⁴⁵ ou cardiovasculaire⁴⁶ et éligibles pour recevoir un traitement immunomodulateur. **Cette étude a mis en évidence une différence statistiquement significative** sur le co-critère de jugement principal : le nombre médian de jours sans assistance respiratoire ou cardiovasculaire (10 jours *versus* 0 jours, soit un OR ajusté = 1,64 ; IC_{95%} = [1,25 ; 2,14]) ; et la mortalité à l'hôpital, jusqu'au jour 21 (27,0 % [108/395] *versus* 35,8 % [142/397], soit un OR ajusté = 1,64 ; IC_{95%} = [1,14 ; 2,35]).

CORIMUNO (étude institutionnelle)

Cette étude française a évalué l'efficacité du tocilizumab en perfusion intraveineuse (8 mg/kg, selon la posologie de l'AMM) *versus* les soins standards chez 131 patients (inclus entre le 31 mars et le 18 avril 2020) atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie modérée ou sévère nécessitant au moins 3 L/min d'oxygène mais sans ventilation ni admission en unité de soins intensifs, avec un suivi de 28 jours. **Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative** sur le co-critère de jugement principal défini par le pourcentage de patient ayant un score supérieur à 5 sur l'échelle OMS-CPS (échelle de progression clinique en 10 points) au jour 4 : 12 patients *versus* 19 patients (différence médiane du risque absolu = -9,0% ; IC_{90%} = [-21,0 ; 3,1], NS) et la survie sans ventilation à J14 : 24 % *versus* 36 % (HR = 0,58 ; IC_{90%} = [0,33 ; 1,00], NS). Aucune différence n'a été observée sur la mortalité à J28 : 7 décès dans le groupe tocilizumab *versus* 8 décès (HR ajustée = 0,92 ; IC_{95%} = [0,33 ; 2,53] ; NS).

Méta-analyse de l'OMS

L'OMS a réalisé une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'administration d'inhibiteurs des récepteurs d'IL-6 (dont tocilizumab) par rapport aux soins standards ou placebo et la mortalité toute cause à 28 jours, ainsi que sur d'autres critères tels que : la progression vers une VMI, une ECMO ou le décès à 28 jours chez les patients ne recevant pas de VMI lors de la randomisation, la survenue d'infections secondaires à 28 jours ainsi que la mortalité hospitalière. Cette méta-analyse a porté sur les données groupées de 27 études cliniques randomisées ayant évalué l'efficacité des d'inhibiteurs des récepteurs d'IL-6 chez 10 930 patients atteints de COVID-19 sévère (âge médian : 61 ans [min. max. : 52 – 68] ; 33 % de femmes).

Les inhibiteurs des récepteurs d'IL-6 évalués étaient :

- Tocilizumab : 19 études avec 4 299 patients traités par tocilizumab et 3 749 patients par les soins standards ou un placebo,
- Sarilumab : 9 études avec 2 073 patients traités par sarilumab et 753 patients par les soins standards ou un placebo,

⁴⁵ L'assistance respiratoire a été définie comme une ventilation mécanique invasive ou non invasive, y compris par canules nasales à haut débit si le débit était de plus de 30 litres par minute et la fraction d'oxygène inspirée était supérieure à 0,4.

⁴⁶ L'assistance cardiovasculaire a été définie comme une perfusion intraveineuse de tout vasopresseur ou inotrope.

- Siltuximab : 1 étude avec 77 patients traités par siltuximab et 72 patients par les soins standards ou un placebo.

A 28 jours après la randomisation, il y a eu 1 407 décès parmi les 6 449 patients traités par antagonistes de l'IL-6 et 1 158 décès parmi les 4 481 patients ayant reçu les soins standards, soit un risque absolu de mortalité de 22 % *versus* 25 % : OR = 0,86 ; IC_{95%} = [0,79 ; 0,95] ; p = 0,003 sur la base d'une méta-analyse à effets fixes.

Dans les analyses de la mortalité selon le type d'inhibiteurs des récepteurs d'IL-6, l'OR a été de 0,83 ; IC_{95%} = [0,74 ; 0,92] ; p < 0,001, pour le tocilizumab par rapport aux soins standards ou au placebo.

Dans les analyses en sous-groupes, le bénéfice a été plus prononcé :

- chez les patients sous corticostéroïdes concomitants (OR = 0,77 ; IC_{95%} = [0,68 ; 0,87]) ;
- chez les patients sous supplémentation en oxygène ≤ 15 L/min (OR = 0,82 [0,67 ; 1,00]) ou ventilation non invasive (OR = 0,80 [0,68 ; 0,93]).

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative chez les patients sans corticostéroïdes concomitants (OR = 1,06 [0,85 ; 1,33]), ainsi que chez les patients sous VMI ou ECMO (OR = 0,92 [0,72 ; 1,17]).

Les OR pour la progression vers une VMI ou le décès (critère secondaire) ont été de 0,74 ; IC_{95%} = [0,66 ; 0,82] pour le tocilizumab. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les autres antagonistes des récepteurs de l'IL-6.

Des infections secondaires à 28 jours sont survenues chez 21,9 % des patients traités par les antagonistes de l'IL-6 contre 17,6 % des patients traités par les soins standards ou le placebo (OR = 0,99 ; IC_{95%} = [0,85 ; 1,16]).

Les auteurs ont conclu que : « Dans cette méta-analyse des études cliniques sur des patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19, l'administration d'antagonistes de l'IL-6, par rapport aux soins standards ou au placebo, a été associée à une mortalité toutes causes confondues à 28 jours plus faible ».

► Tolérance

Les données de tolérance issues de l'étude RECOVERY sont très limitées dans l'article publié. Trois événements indésirables graves, considérés comme probablement liés à l'administration de ROACTEMRA (tocilizumab), ont été rapportés : une otite externe, une bactériémie à *Staphylococcus aureus* et un abcès pulmonaire. ; tous résolutifs grâce aux soins standards.

Les données de tolérance issues des autres études (EMPACTA, REMDACTA, COVACTA, REMAP-CAP, CORIMMUNO) ainsi que les données du PSUR n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance par rapport au profil de tolérance du tocilizumab déjà connu et mentionné dans le RCP en vigueur. A noter que dans l'étude EMPACTA, l'incidence des réactions d'hypersensibilité a été plus élevée dans le groupe tocilizumab que dans le groupe placebo (4,4 % *versus* 2,4 %).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études (≥ 3 % des patients) ont été les affections gastro-intestinales (constipation, diarrhée, nausées), les infections (voies urinaires), les troubles du métabolisme et de la nutrition (hypokaliémie), les affections psychiatriques (anxiété, insomnie), les affections vasculaires (hypertension) et les affections hépatobiliaires (transaminases hépatiques augmentées).

Les effets indésirables d'intérêt sont les infections et les anomalies des paramètres biologiques : diminutions des nombres de plaquettes et de neutrophiles et les augmentations des ALAT et ASAT (cf. RCP en vigueur).

Dans le cadre du PGR de tocilizumab, les risques importants identifiés sont : les infections graves, les complications de diverticulite, les réactions graves d'hypersensibilité, la neutropénie, l'hépatotoxicité ; et les risques importants potentiels sont : la thrombopénie et le saignement, les paramètres lipidiques élevés et événements cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires, les affections malignes, les troubles démyélinisants et l'immunogénicité.

Discussion

Au total, les données disponibles issues de l'étude RECOVERY relatives à l'utilisation du tocilizumab en association aux soins standards ont montré un effet bénéfique en termes de réduction de la mortalité à 28 jours : 30,7 % (621/2 022) *versus* 34,8 % (729/2 094) ; RR = 0,85 ; IC_{95%} = [0,76 ; 0,94] ; p = 0,0028 ; différence absolue de 4 %, soit une réduction relative du risque de décès de 15 %. Un effet bénéfique sur la réduction de la durée médiane d'hospitalisation (19 jours *versus* 28 jours) et sur la sortie d'hospitalisation dans les 28 jours a également été observé (57 % *versus* 50 %). **Ces effets bénéfiques ont été observés uniquement chez les patients hospitalisés recevant une corticothérapie concomitante, ainsi que chez les patients ne nécessitant pas une assistance respiratoire ou nécessitant une ventilation non invasive. Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative chez les patients ne recevant pas de corticothérapie ou nécessitant une ventilation mécanique invasive.**

Par ailleurs, chez les patients n'étant pas sous ventilation mécanique invasive à l'inclusion, un bénéfice a été observé sur la réduction de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès.

Ces résultats sont cohérents avec les données issues de la méta-analyse de l'OMS.

En conclusion, les effets bénéfiques du tocilizumab en association à la corticothérapie semblent plus prononcés chez les patients sans ventilation mécanique invasive à l'inclusion, population pour laquelle le bénéfice observé de la corticothérapie a été moindre dans l'étude RECOVERY⁴⁷.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de ROACTEMRA (tocilizumab), chez les patients hospitalisés pour la COVID-19 recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène, sur la morbi-mortalité et sur le parcours de soins et de vie.

En revanche, aucun impact supplémentaire n'a été démontré chez les patients nécessitant une ventilation mécanique invasive et chez les patients ne recevant pas de corticoïdes.

Par ailleurs, il existe des incertitudes sur la transposabilité des données à la pratique actuelle française dans le contexte de circulation majoritaire du variant Omicron moins virulent et de l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère) pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur.

En conséquence, ROACTEMRA (tocilizumab), en association aux soins standards incluant la corticothérapie systémique, apporte une réponse partielle au besoin médical identifié chez les patients nécessitant une supplémentation en oxygène à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive.

07.6 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT05164133	Étude de phase Ib en ouvert, simple bras, évaluant la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et la tolérance du tocilizumab en IV chez des patients pédiatriques hospitalisés en raison de la COVID-19.	En cours

⁴⁷ The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. published on July 17, 2020, at NEJM.org.

08.1 Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)

► Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la COVID-19⁴⁸

Le HCSP rappelle que la maladie évolue classiquement en deux phases :

- une phase initiale d'environ une semaine à dater de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réplication virale,
- et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.

La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques. Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immunomodulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire.

Le HCSP recommande

S'agissant des médicaments suivants dans l'indication « traitement du Covid-19 »

Etant posé que leur éventuelle prescription dans une autre indication, chez un patient atteint de COVID-19 ne doit, en règle, pas être interrompue du seul fait de cette pathologie, sauf intolérance, interaction médicamenteuse... :

➤ Traitement « *standard of care* »

○ Corticoïdes

1) Prescription d'une corticothérapie chez les patients hospitalisés pour COVID-19 avec des symptômes évoluant depuis une semaine au moins :

- en service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique ;
- avec oxygène-requérance définie par une SpO₂ ≤ 94 % en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
- âgés de moins de 70 ans ;
- après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et discussion collégiale ;
 - chez les patients âgés de plus de 70 ans ;
 - chez les femmes enceintes.

2) Prescription de dexaméthasone (DXM), à la posologie de 6 mg/j à dose fixe, pour une durée de 10 jours au maximum :

- à défaut, en cas de tension d'approvisionnement, prescription de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j pendant 10 jours puis décroissance progressive en trois ou quatre jours ;
- ou prescription d'hydrocortisone en dernière intention à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours (avec une décroissance possible sur 3 à 4 jours) ;
- à défaut de données cliniques disponibles sur l'utilisation de la bétaméthasone dans le traitement du Covid-19, le HCSP ne se prononce pas sur la substitution par cette molécule.

3) Administration de la corticothérapie par voie orale, chaque fois que cela est possible (absence de troubles digestifs, de troubles de la conscience, de troubles de déglutition), d'emblée ou en relais d'une administration intraveineuse.

4) Ne pas prescrire de corticoïdes chez les patients hospitalisés non oxygène-requérants.

5) En période et/ou zone de circulation très active du virus SARS-CoV-2, ne pas prescrire de corticoïdes en routine chez les patients non hospitalisés ; cependant, en cas de maintien à domicile de patients oxygène-requérants, stables et sans signe de gravité, une prescription de dexaméthasone pourrait être discutée.

⁴⁸ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab). 28 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=980> [Consulté le 19/01/2022].

Cette prescription doit toutefois respecter les conditions définies par la HAS précisant à minima :

- les patients cibles,
- les objectifs,
- les indications, et contre-indications,
- les modalités de traitement et de surveillance.

6) Réalisation d'études académiques évaluant l'utilisation des corticoïdes en ambulatoire chez des patients atteints de COVID-19.

7) Chez les enfants atteints de PIMS (*pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*), une corticothérapie par méthylprednisolone à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j pendant au moins 5 jours.

► **Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du COVID-19 : antagonistes des récepteurs IL1 et IL6²⁷**

Le HCSP recommande (recommandation temporaire dans l'attente de nouveaux éléments)

➤ **S'agissant du tocilizumab :**

dans toutes les situations :

- de poursuivre la démarche d'évaluation en privilégiant très fortement l'inclusion des patients dans les études cliniques randomisées existantes prévoyant un suivi prolongé jusqu'à J60 au minimum ;
- de réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les populations cibles du traitement par tocilizumab et les conditions dans lesquelles son utilisation pourrait être bénéfique ;
- de ne pas utiliser le tocilizumab de manière systématique ;
- de ne pas utiliser le tocilizumab en cas de coinfection bactérienne ou fongique prouvée ou suspectée et/ou chez les malades fortement immunodéprimés ;
- de ne pas prescrire le tocilizumab en ambulatoire ;
- de ne pas prescrire de deuxième dose.

En unité de médecine :

- de conditionner l'utilisation du tocilizumab à une décision collégiale comportant l'évaluation du rapport bénéfice/risque de son utilisation uniquement chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit et ayant un état inflammatoire marqué (CRP \geq 75 mg/L) et en absence d'amélioration après 48 h de SOC incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent).

En unité de soins critiques (réanimation, USI)

- de ne pas utiliser le tocilizumab chez les patients sous ventilation mécanique invasive ;
- de conditionner l'utilisation du tocilizumab à une décision collégiale comportant l'évaluation du rapport bénéfice/risque de son utilisation chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation non invasive, en absence d'amélioration après 48 h de SOC incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent), dans un délai maximal de 72 heures après l'admission en réanimation.

➤ **S'agissant du sarilumab :**

de ne pas utiliser le sarilumab, quelle que soit la situation

➤ **S'agissant de l'anakinra⁴⁹ :**

de ne pas utiliser l'anakinra, quelle que soit la situation

⁴⁹ A noter qu'au moment de la publication de la recommandation du HCSP, l'anakinra n'avait pas d'AMM. Les résultats de l'étude SAVE-MORE (phase III) n'étaient pas encore disponibles.

Le HCSP souligne que ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de son avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

08.2 Autres recommandations

Depuis le 14 janvier 2022, l'OMS a actualisé ses recommandations relatives aux traitements de la COVID-19⁵⁰.

L'OMS recommande :

- Patients atteints d'une forme sévère et critique de la COVID-19 :
 - o Forte recommandation pour l'usage des corticostéroïdes systémiques,
 - o Forte recommandation pour l'usage des antagonistes des récepteurs IL-6 (tocilizumab ou sarilumab)
 - o Recommandation conditionnelle pour l'usage de l'association casirivimab / imdevimab pour ceux ayant un statut séronégatif ;
- Patients atteints d'une forme non sévère de la COVID-19 :
 - o Recommandation conditionnelle pour l'usage de l'association casirivimab / imdevimab pour ceux à haut risque de forme sévère ;

L'OMS ne recommande pas :

- Patients atteints d'une forme non sévère de la COVID-19 :
 - o Recommandation conditionnelle contre l'usage des corticostéroïdes systémiques,
 - o Forte recommandation contre l'usage du plasma de convalescents ;
- Patients atteints d'une forme sévère et critique de la COVID-19 :
 - o Recommandation contre l'usage du plasma de convalescents, sauf dans le cadre d'un essai clinique ;
- Quel que soit le niveau de sévérité de la COVID-19 :
 - o Recommandation conditionnelle contre l'usage du remdesivir,
 - o Forte recommandation contre l'usage de l'hydroxychloroquine,
 - o Forte recommandation contre l'usage du lopinavir / ritonavir,
 - o Recommandation contre l'usage de l'ivermectine, sauf dans le cadre d'un essai clinique.

Place des antagonistes des récepteurs IL-6 selon l'OMS

Les corticostéroïdes ont été fortement recommandés chez les patients avec une forme sévère et critique de la COVID-19 et il est recommandé que les patients répondant à ces critères de gravité reçoivent désormais à la fois des corticostéroïdes et des inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 (tocilizumab et sarilumab).

08.3 Place de ROACTEMRA (tocilizumab) dans la stratégie thérapeutique

ROACTEMRA (tocilizumab) a obtenu une AMM spécifique pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.

Sur la base des données disponibles de l'étude institutionnelle anglaise RECOVERY et de la méta-analyse de l'OMS ayant montré :

- un effet bénéfique sur la réduction de la mortalité à 28 jours, uniquement chez les patients hospitalisés recevant une corticothérapie concomitante et nécessitant une supplémentation en oxygène à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive,
- une absence de bénéfice clinique chez les patients ne recevant pas de corticothérapie concomitante ou nécessitant une ventilation mécanique invasive.

⁵⁰ OMS. Therapeutics and COVID-19 : living guideline. 14 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1> [Consulté le 20/01/2022].

la Commission considère que ROACTEMRA (tocilizumab) pourrait constituer, en association aux soins standards incluant la corticothérapie, une option thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes, hospitalisés pour la COVID-19 recevant une corticothérapie concomitante, nécessitant une oxygénothérapie, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive. La précocité d'administration par rapport à l'hospitalisation semble être un point important.

La Commission ne recommande pas son utilisation chez les patients ne recevant pas de corticothérapie concomitante (population exclue de l'AMM) ou nécessitant une ventilation mécanique invasive.

La Commission souligne l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère) pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation de ce traitement immunosuppresseur.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

► La spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- important, chez patients adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive. Cependant, il existe des incertitudes sur la transposabilité des données à la pratique actuelle française dans le contexte de circulation majoritaire du variant Omicron moins virulent et de l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère) pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur ;
- non établi chez les patients adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) sous ventilation mécanique invasive, en l'absence de bénéfice clinique démontré dans ces populations.

► Il existe peu d'alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 05 de cet avis).

► Il s'agit d'un traitement de première intention en association à la corticothérapie, chez les patients adultes hospitalisés pour la COVID-19 nécessitant une oxygénothérapie, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive.

ROACTEMRA (tocilizumab) n'a pas de place chez les patients ne recevant pas de corticothérapie concomitante (population exclue de l'AMM) et chez ceux nécessitant une ventilation mécanique invasive, en l'absence de bénéfice clinique démontré dans ces populations.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier les unités de soins intensifs et de l'Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI),

- du besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de la COVID-19 sévère et critique, en raison de l'absence de traitement curatif disponible,
- du fait que ROACTEMRA (tocilizumab) en association à la corticothérapie apporte une réponse partielle au besoin médical identifié en raison d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, et sur le parcours de soins et de vie des patients traités (réduction de la durée d'hospitalisation et sortie d'hospitalisation plus fréquente),
- d'un impact attendu sur l'organisation des soins (réduction des transferts en unités de soins intensifs et sortie d'hospitalisation),

ROACTEMRA (tocilizumab), en association de la corticothérapie, est susceptible, au vu des données actuellement disponibles, d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA (tocilizumab) est :

- **IMPORTANT uniquement chez patients adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive ;**
- **INSUFFISANT chez les patients adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène par ventilation mécanique invasive.**

La Commission donne :

- **un avis favorable à l'inscription de ROACTEMRA (tocilizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les patients adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive et aux posologies de l'AMM.**
- **un avis défavorable à l'inscription de ROACTEMRA (tocilizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène par ventilation mécanique invasive et aux posologies de l'AMM.**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de l'ajout du tocilizumab (ROACTEMRA) aux soins standards incluant la corticothérapie par rapport aux soins standards seuls sur la réduction de la mortalité toute cause à J28 (critère de jugement principal) chez des patients hospitalisés ayant besoin d'une oxygénothérapie, dans une étude académique anglaise (RECOVERY) :
 - o avec une quantité d'effet cliniquement pertinente sur la réduction de la mortalité à 28 jours : 30,7 % (621/2 022) *versus* 34,8 % (729/2 094) ; RR = 0,85 ; IC_{95%} = [0,76 ; 0,94] ; p = 0,0028 ; différence absolue de 4 % soit une réduction relative du risque de décès de 15 %,
 - o avec un impact sur la réduction de la durée médiane d'hospitalisation (19 jours *versus* 28 jours) et sur la sortie d'hospitalisation dans les 28 jours (57 % *versus* 50 %) ;

Mais considérant :

- l'absence de bénéfice démontré chez les patients ne recevant pas de corticothérapie ou nécessitant une ventilation mécanique invasive ;
- des données limitées suggérant un profil de tolérance favorable ;
- des incertitudes sur la transposabilité des données à la pratique actuelle française dans le contexte de circulation majoritaire du variant Omicron moins virulent et de l'absence de données chez les patients immunodéprimés (population à haut risque de COVID-19 sévère)

pour lesquels le risque d'infection non lié à la COVID-19 pourrait être majoré par l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur ;

la Commission de la Transparence considère que la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab), en association à la corticothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints de la COVID-19 qui nécessitent une oxygénothérapie, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive.

09.3 Population cible

La population cible de ROACTEMRA (tocilizumab) est constituée, dans la stratégie de prise en charge hospitalière, des patients adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive.

La population de patients atteints de COVID-19 est par définition très difficilement estimable par anticipation. En effet, des études de modélisation sont disponibles mais comportent des incertitudes compte tenu de l'évolution des connaissances, de la dynamique de l'épidémie et des stratégies de contrôle de l'épidémie mises en place.

Il est donc particulièrement hasardeux de tenter de prévoir l'évolution de cette pandémie en France et de définir, même de façon approximative, une valeur absolue de la taille de la population cible pouvant bénéficier d'un traitement par ROACTEMRA (tocilizumab).

A noter que l'épidémiologie pourrait évoluer favorablement dans les prochains mois en raison d'une moindre sévérité de l'infection par le variant Omicron, la progression de la campagne de rappel vaccinal en population générale, cette dose supplémentaire restant efficace pour éviter les formes sévères et la circulation du virus plus importante chez les sujets plus jeunes, moins à risque de forme grave. Cependant, l'émergence et la propagation de nouveaux variants du SARS-CoV-2 plus contagieux engendrant une possible aggravation des tensions hospitalières n'est pas à exclure.

A titre indicatif, selon rapport hebdomadaire de Santé Publique France, à la première semaine de l'année 2022, le taux hebdomadaire de patients COVID-19 nouvellement hospitalisés a été de 19,1 pour 100 000 habitants et le taux de nouvelles admissions en services de soins critiques a été de 3,2 pour 100 000 habitants. Au 11 janvier 2022, 23 437 patients COVID-19 étaient hospitalisés en France (*versus* 20 252 le 04 janvier, soit + 16 %) dont 3 982 en services de soins critiques (*versus* 3 678 le 04 janvier, soit + 8 %) ⁵¹.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques sur la proportion de patients nécessitant une oxygénothérapie et une corticothérapie parmi les patients hospitalisés pour COVID-19.

A titre indicatif, dans les études cliniques plus récentes ayant évalué le tocilizumab (EMPACTA, REMDACTA, REMAP-CAP, RECOVERY) et l'anakinra (SAVE-MORE), environ 80 à 90 % des patients hospitalisés pour COVID-19 ont reçu une supplémentation en oxygène et des corticostéroïdes systémiques ; environ 15 % d'entre eux étaient placés sous ventilation mécanique invasive.

A partir de la cohorte anglaise ISARIC ⁵², les investigateurs de l'étude RECOVERY ont estimé que 49 % des patients hospitalisés au Royaume-Uni avaient les critères d'éligibilité de l'étude incluant le critère de CRP.

Aussi, la population cible de ROACTEMRA (tocilizumab) ne peut être estimée avec précision mais celle-ci ne devrait pas excéder 50 % des patients hospitalisés pour COVID-19. Le nombre absolu de patients concernés annuellement est impossible à estimer car dépend de la dynamique de l'épidémie, du taux de vaccination, de son impact à la fois sur la

⁵¹ Santé Publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 13 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-13-janvier-2022> [Consulté le 19/01/2022].

⁵² Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.

transmission et sur la sévérité de la maladie et de l'impact des variants actuels (Omicron) et futurs sur la sévérité des tableaux cliniques.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission rappelle que la démonstration de l'intérêt du tocilizumab dans la COVID-19 est le fruit de travaux menés par la recherche clinique académique.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 14/12/2021 Date d'examen : 09/02/2022 Date d'adoption : 16/02/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (France Vasculaires)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> B/1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 574 643 1 8) B/1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 574 644 8 6) B/1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 574 645 4 7)
Demandeur	ROCHE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/01/2009 date des rectificatifs et teneur : Spécificités (AMM conditionnelles, sous circonstances exceptionnelles, PGR ou autre suivi particulier...) ou engagements dans le cadre de l'AMM. si oui, préciser (contenu)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L04AC07

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire