



Covid-19: actualités thérapeutiques

Pr Karine Lacombe,
INSERM UMR-S1136, IPLESP
Sorbonne Université, Paris
SMIT St Antoine, AP-HP



Liens d'intérêt K. Lacombe : 22/11/2021*

- **VIH – hépatites virales chroniques – Covid19:**
 - Réunions d'expertise: ViiV Healthcare, MSD, Abbvie, Gilead, Janssen, GSK
 - Bourses de voyage: Overcome, MSD, Abbvie, Gilead, Janssen
 - Activités éducatives: MSD, Abbvie, Gilead, Janssen, Chiesi
 - Recherche clinique: ViiV Healthcare, MSD, Abbvie, Gilead, Janssen

* 36 mois avant cette présentation

Paradigme de la lutte contre la covid19

Prise en charge COMBINEE

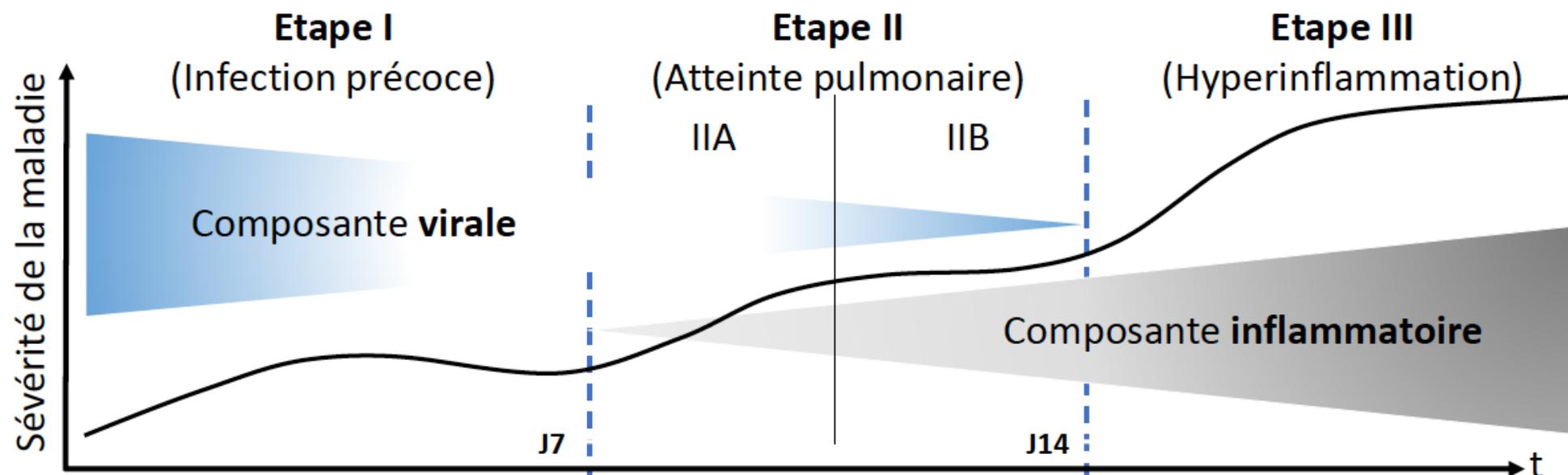
Dépister –
tracer - isoler

Prévenir
l'infection

Guérir la
maladie



Traitement adapté à l'histoire naturelle



Signes cliniques	Asthénie Fièvre Toux sèche	Dyspnée sans (IIA) et avec hypoxémie (IIB) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm Hg)	SDRA SIRS/choc septique Défaillance cardiaque
Examens complémentaires	Lymphopénie	Anomalie morphologique de l'imagerie pulmonaire Cytolyse hépatique	Élévation des marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6, D-dimère, ferritine...)

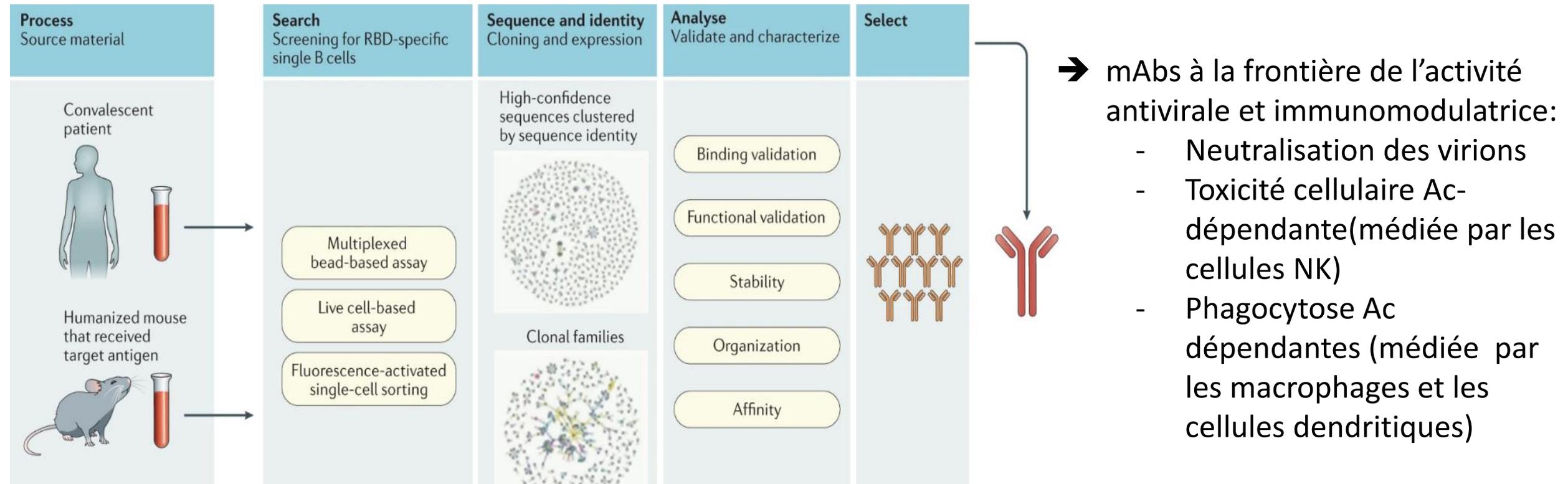
Prévenir
l'infection

```
graph TD; A[Prévenir l'infection] --> B[Vaccination]; A --> C[mAbs]; D[ ] --> C; style D fill:none,stroke:none; style D width:0px,height:0px;
```

Vaccination

mAbs

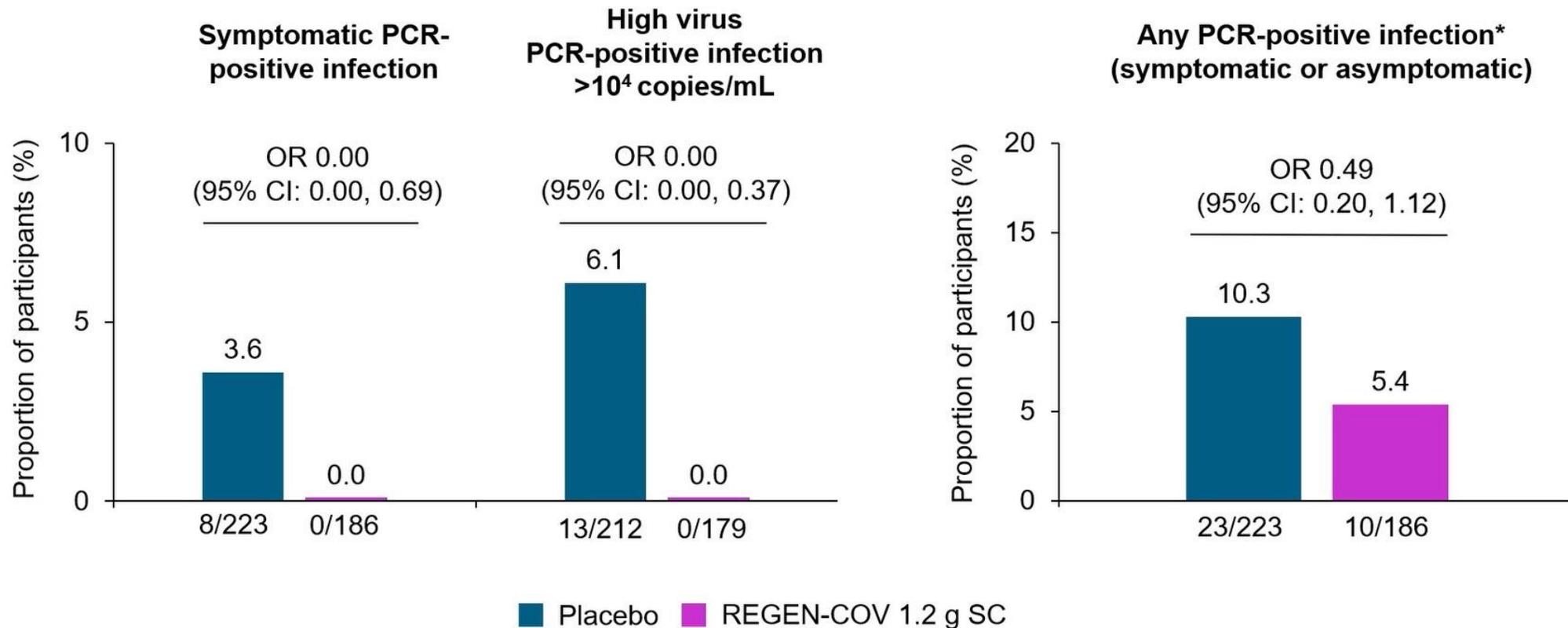
Anticorps monoclonaux



Casirivimab + Imdevimab / traitement post exposition (PEP)

Results

Passive immunization with REGEN-COV resulted in 100% prevention of symptomatic infections and 100% prevention of high-virus infections, with ~50% lower overall rates of infection (symptomatic and asymptomatic)



Prophylaxies pré- et post- exposition: recommandations HAS

	PREP	PEP
Bamlanivimab + Etesevimab	0	0
Casirivimab + Imdevimab	X 600mg/600mg	X 600mg/600mg

- Faire partie d'un groupe à risque d'évolution vers formes graves
- Sérologie négative pour PREP ou traitement chez 02 dépendants
- Sérologie négative ou < 260 BUA pour PEP

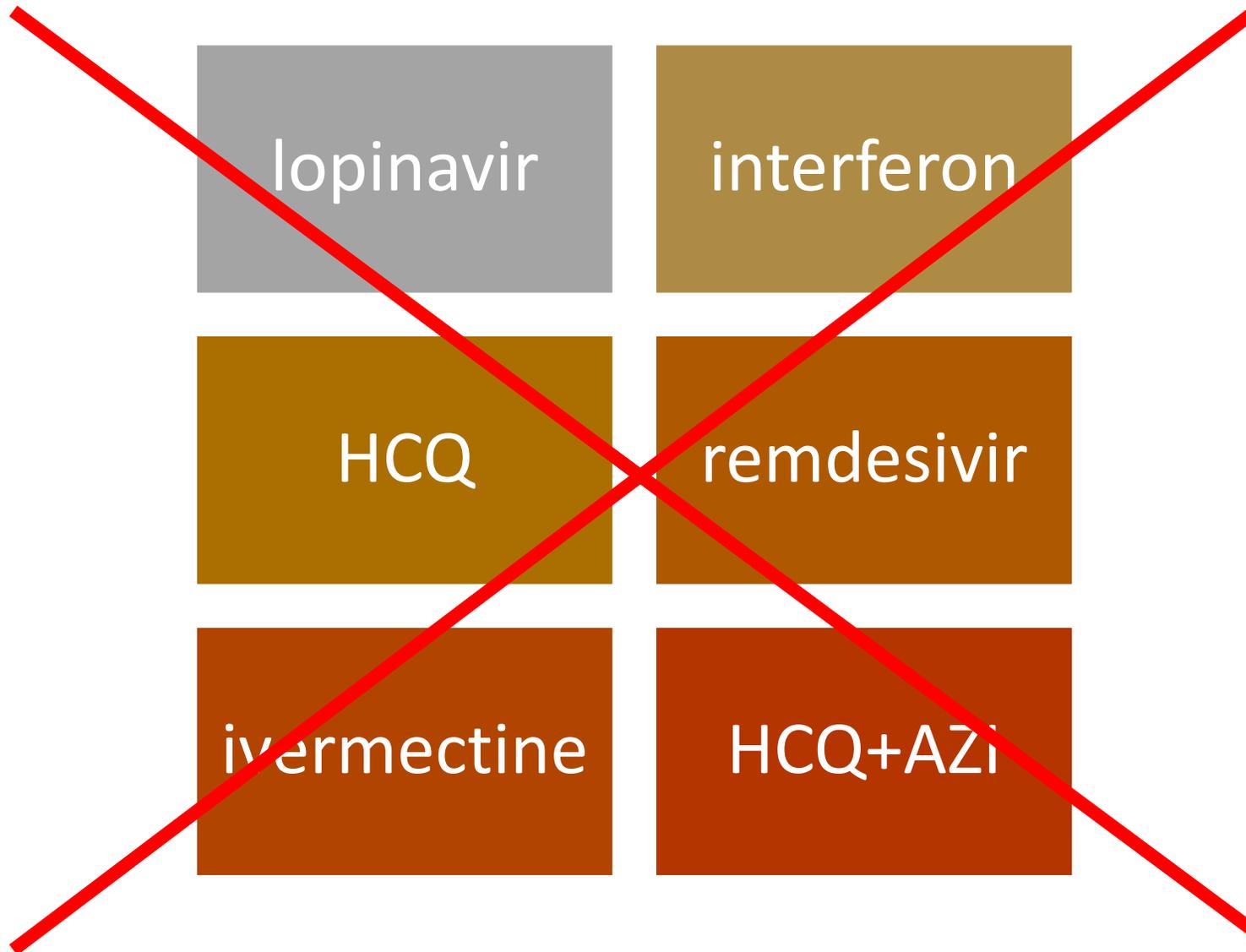
Traiter la
maladie

```
graph TD; A[Traiter la maladie] --> B[Précoce ambulatoire]; A --> C[Hospitalisation];
```

Précoce
ambulatoire

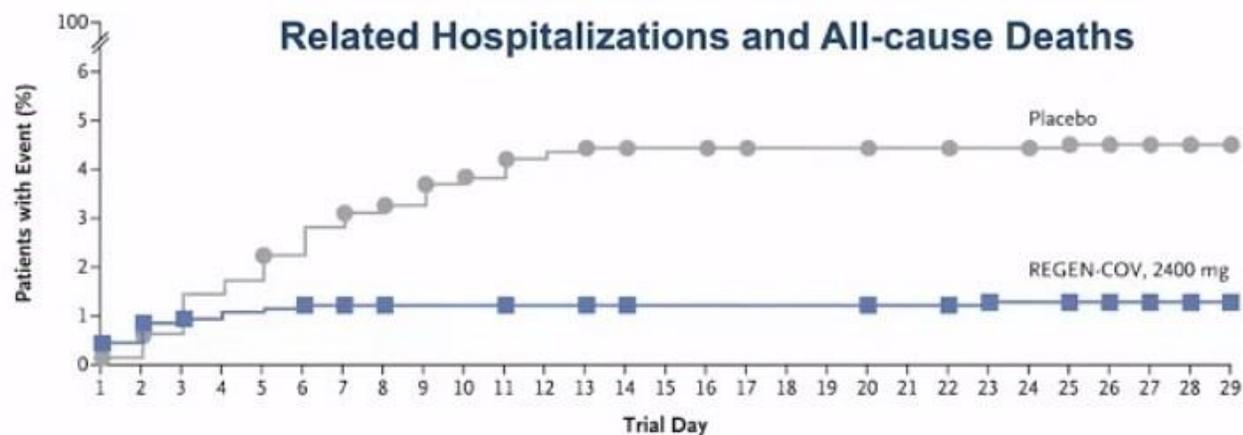
Hospitalisation

Repositionnement des molécules: que des échecs



mAbs en traitement précoce

Casirivimab/Imdevimab (REGEN COV) IV and SC



**Relative Risk
Reduction of
hospitalization or
death:
71.3%, $p < 0.001$**

- Phase 3 study (n=1355), REGEN COV vs. placebo
 - Outpatients with recent + NA test,
 - Informed by Phase 1-2 studies showing reduced VL and medical visits
- Primary outcome: hospitalization or death
 - **1.3%** (18/1355) vs. **4.6%** (62/1341) **RRR 71.3%, $p < 0.001$**
- Secondary outcomes:
 - 4 days shorter (10 vs. 14 days, $p < 0.001$) to resolution of symptoms
 - Rare SAE frequency: 4.0% placebo vs. 1.3% treated

Prophylaxies pré- et post- exposition, traitement précoce et O2-dépendant: recommandations HAS

	PREP	PEP	Traitement précoce - Pas d' O2 - ≤ 5 jours	O2-dépendant
Bamlanivimab + Etesevimab	0	0	X 700mg/700mg	0
Casirivimab + Imdevimab	X 600mg/600mg	X 600mg/600mg	X 1200mg/1200mg	X 4000mg/4000mg

- Faire partie d'un groupe à risque d'évolution vers formes graves
- Sérologie négative pour PREP ou traitement chez O2 dépendants
- Sérologie négative ou < 260 BUA pour PEP

Traiter la
maladie

Précoce
ambulatoire

Hospitalisation

- **mAbs**
- **Antiviraux oraux**



Molnupiravir (anti-polymérase): Phase 3 interim analysis

Réduction absolue du risque d'hospitalisation ou décès à J29 de 6,8%

(15 patients à traiter pour éviter 1 hospitalisation / décès)

Summary of Hospitalization or Death Through Day 29 Modified Intent-to Treat Population Interim Analysis (N=762)					
	MK-4482 800 mg		Placebo		p-value
	n	(%)	n	(%)	
Participants in population	385		377		
Hospitalization or Death	28	(7.3)	53	(14.1)	0.0012
Hospitalization	28	(7.3)	52	(13.8)	
Death	0	(0.0)	8	(2.1)	

n= number of participants with the corresponding event.
Every participant is counted a single time for each applicable row and column. Participants who died may have been hospitalized prior to death; such participants are counted once each in the Hospitalization and Death rows.
Unknown Day 29 survival status is treated as failure

- Réduction du risque d'hospitalisation et/ou de décès pour **tous les sous-groupes**.
- Efficacité similaire quel que soit le délai à l'apparition des symptômes, les facteurs de risque associés
- Pas de signal de safety.

PF-07321332 (inhibiteur de protéase) - phase 2/3 EPIC HR

- Inhibiteur de protéase oral, boosté par le ritonavir, 5 jours
- Essai randomisé, double aveugle, chez des pts symptomatiques ambulatoires, à haut risque de développer un COVID-19 sévère
- Résultats intermédiaire : 89% de réduction d'hospitalisation ou de décès à J28 traités dans les 3 jrs après le début des symptômes
 - 0,8% (3/389) vs 7,0% (27/385), $p < 0,0001$
 - Idem si traités à J5
 - Aucun décès bras PF vs 10 bras placebo
- Effets secondaires mineures : taux similaires (20%) dans les 2 bras

Traiter la
maladie

Précoce
ambulatoire

- **mAbs**
- **Antiviraux oraux**

Hospitalisation

- **DXM**
- **Immunomodulateurs**
- **Mesures de support**

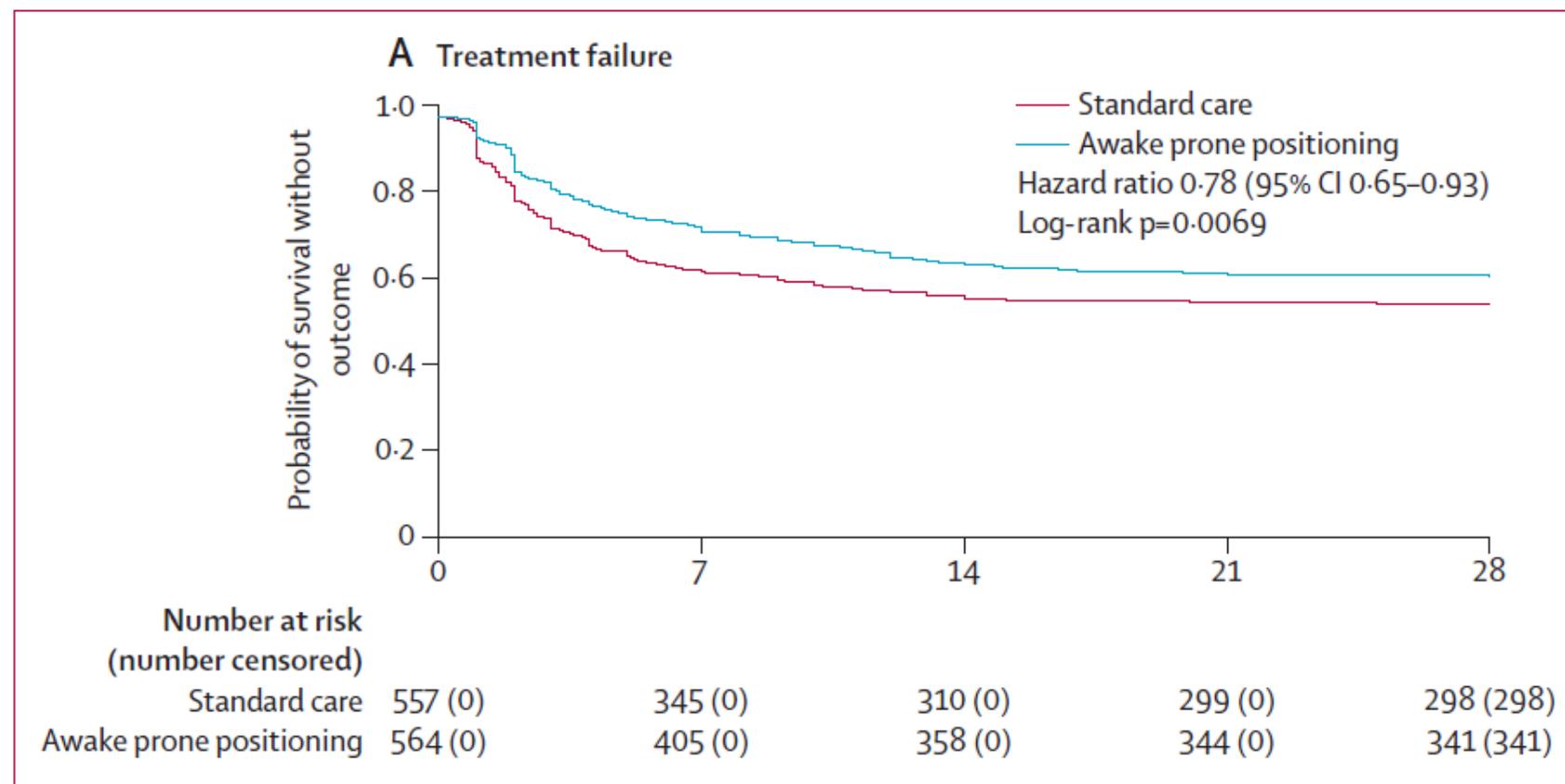
Point sur l'antibiothérapie

Antibiothérapie

- **Constat : surconsommation majeure d'antibiotique probabiliste** au début de l'épidémie alors que les co- ou **sur-infections représentent <5% pneumonies COVID en HC**
- **Recommandations : pas d'antibiothérapie systématique en face d'une pneumonie à SARS-CoV2**
- Avant confirmation virologique, une antibiothérapie probabiliste pourra être discutée si la pneumonie présente des **critères de gravité** : besoin en oxygène > 6L/min
- Si apparition d'emblée (exceptionnel) ou secondaire (rare hors réanimation) **d'expectorations purulentes**, possibilité d'une prescription antibiotique pour une durée totale de 5 à 7 jours
 - Pneumonie non grave : **Amoxicilline + Acide clavulanique 1g x 3/j PO**
 - Pneumonie grave : **C3G + macrolides**

Efficacité du DV vigile

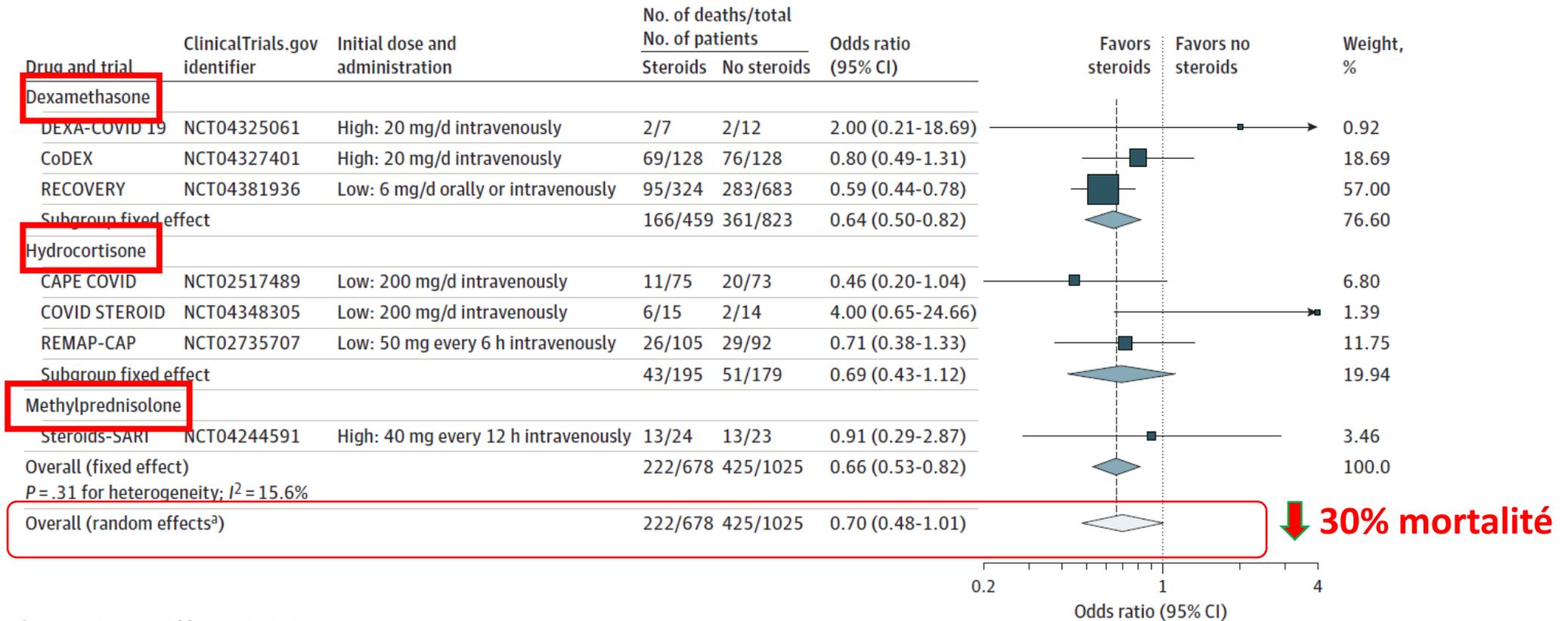
- Essai international / promoteur CHU de Tours
- CJP: échec du traitement = intubation ou décès
- CI: patients avec SDRA non intubé



➔ Diminution de 22% du risque de mortalité ou intubation

DXM: méta-analyse

Figure 2. Association Between Corticosteroids and 28-Day All-Cause Mortality in Each Trial, Overall, and According to Corticosteroid Drug

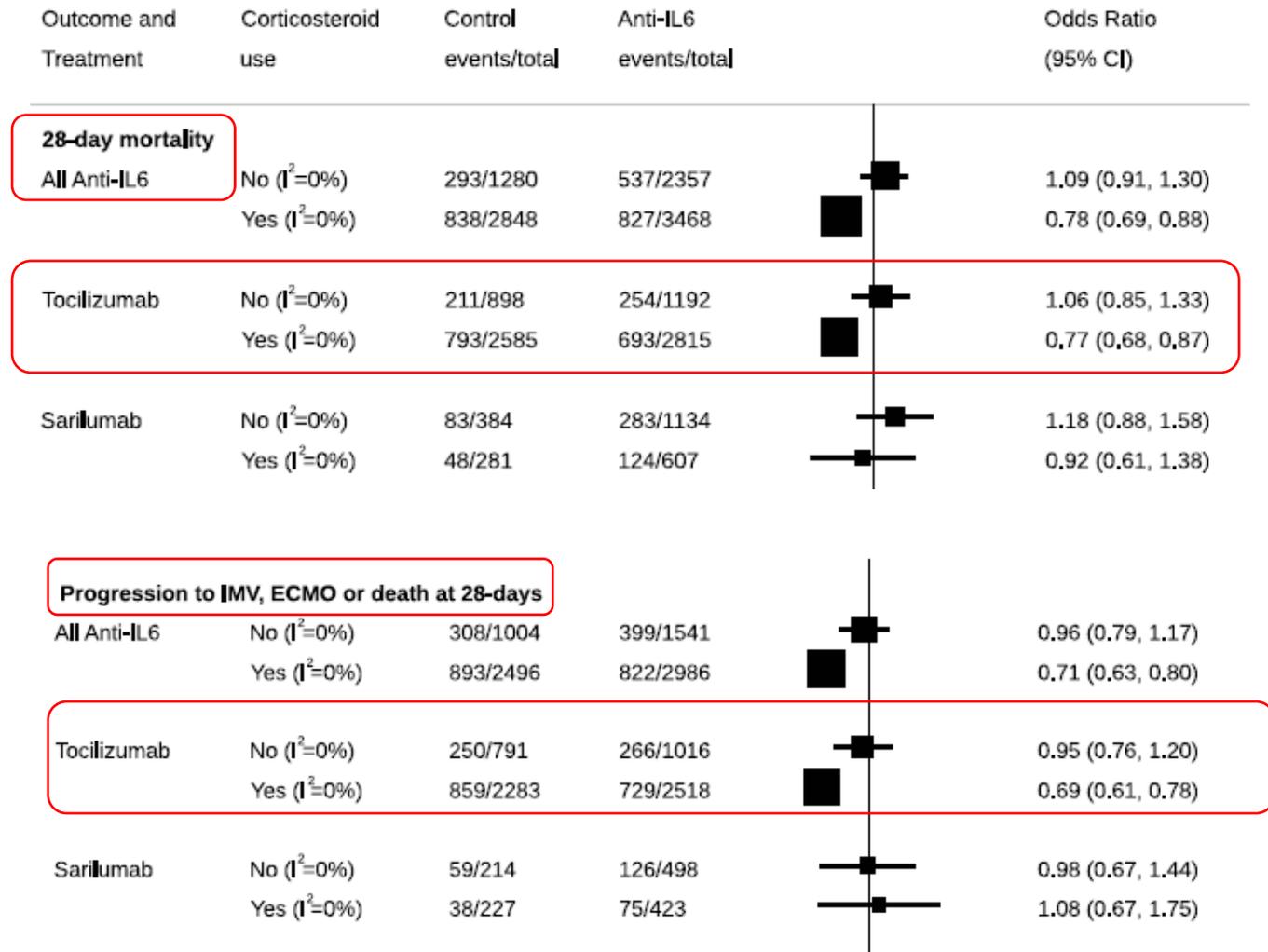


- SOC depuis juillet 2020
- Diminution de la mortalité mais qui reste élevée dans certains groupes (effet différentiel)
- Risques d'infections bactériennes à surveiller

Anti-récepteurs Il6: les nouveaux venus

- Méta-analyse commisionnée par l'OMS
- 27 essais, 10 930 patients dont 2565 sont décédés à J28
- Groupe de comparaison: SOC ou placebo

Effet plus important du TOCI quand associé à DXM



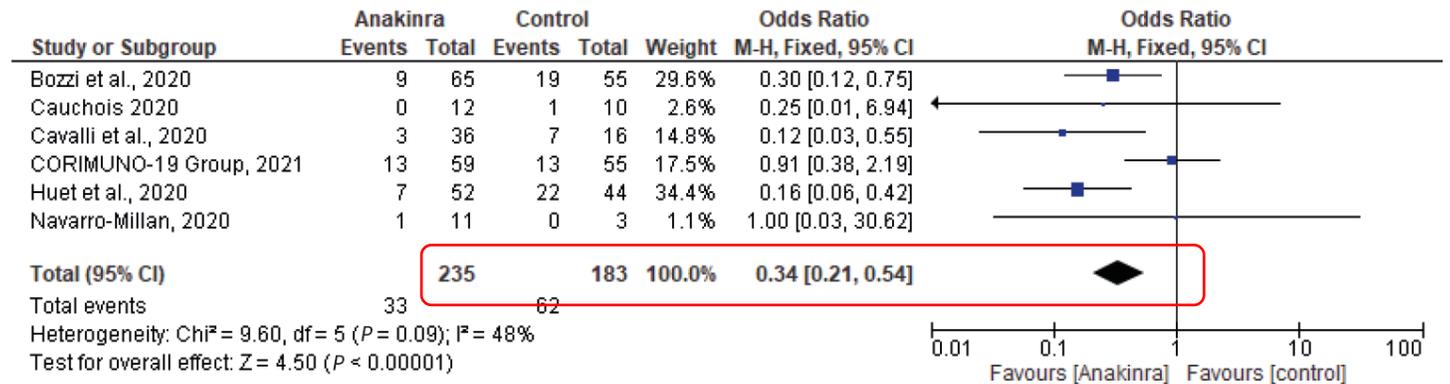
Understanding the recommendation on IL-6 receptor blockers

We recommend treatment with IL-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) for patients with severe or critical covid-19. Of note, corticosteroids have previously been strongly recommended in patients with severe and critical covid-19, and we recommend patients meeting these severity criteria should now receive both corticosteroids and IL-6 receptor blockers.

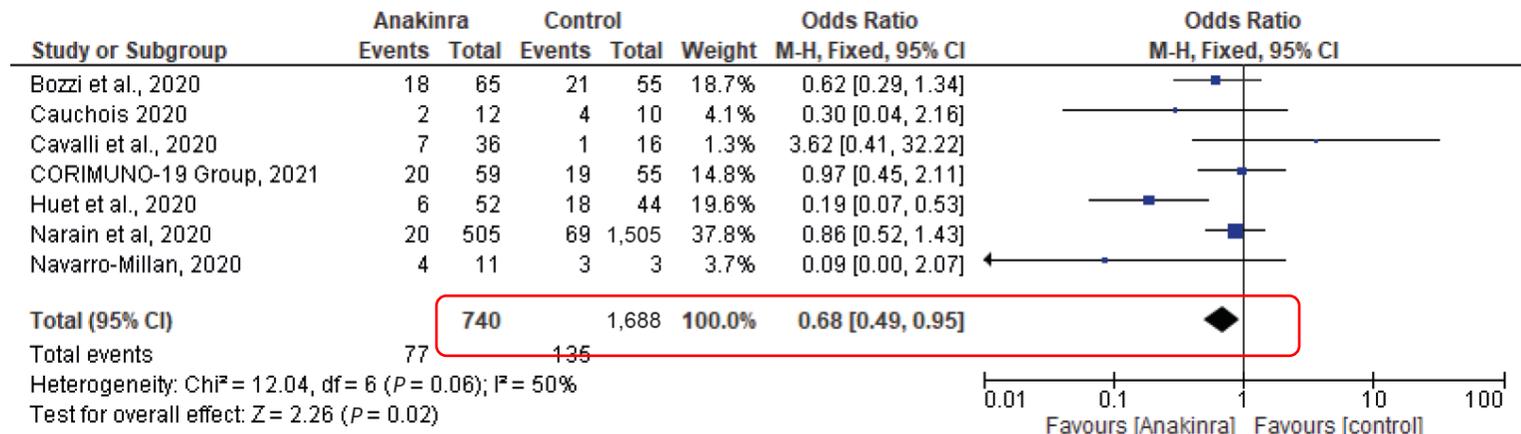
Anti-IL1: le retour ?

- Méta-analyse de 15 essais et cohortes prospectives (757 patients sous ANA, 1685 dans le groupe contrôle)
- Signal de Safety (mais non significatif) sur l'augmentation des enzymes hépatiques et le risque thrombo-embolique

28-day mortality



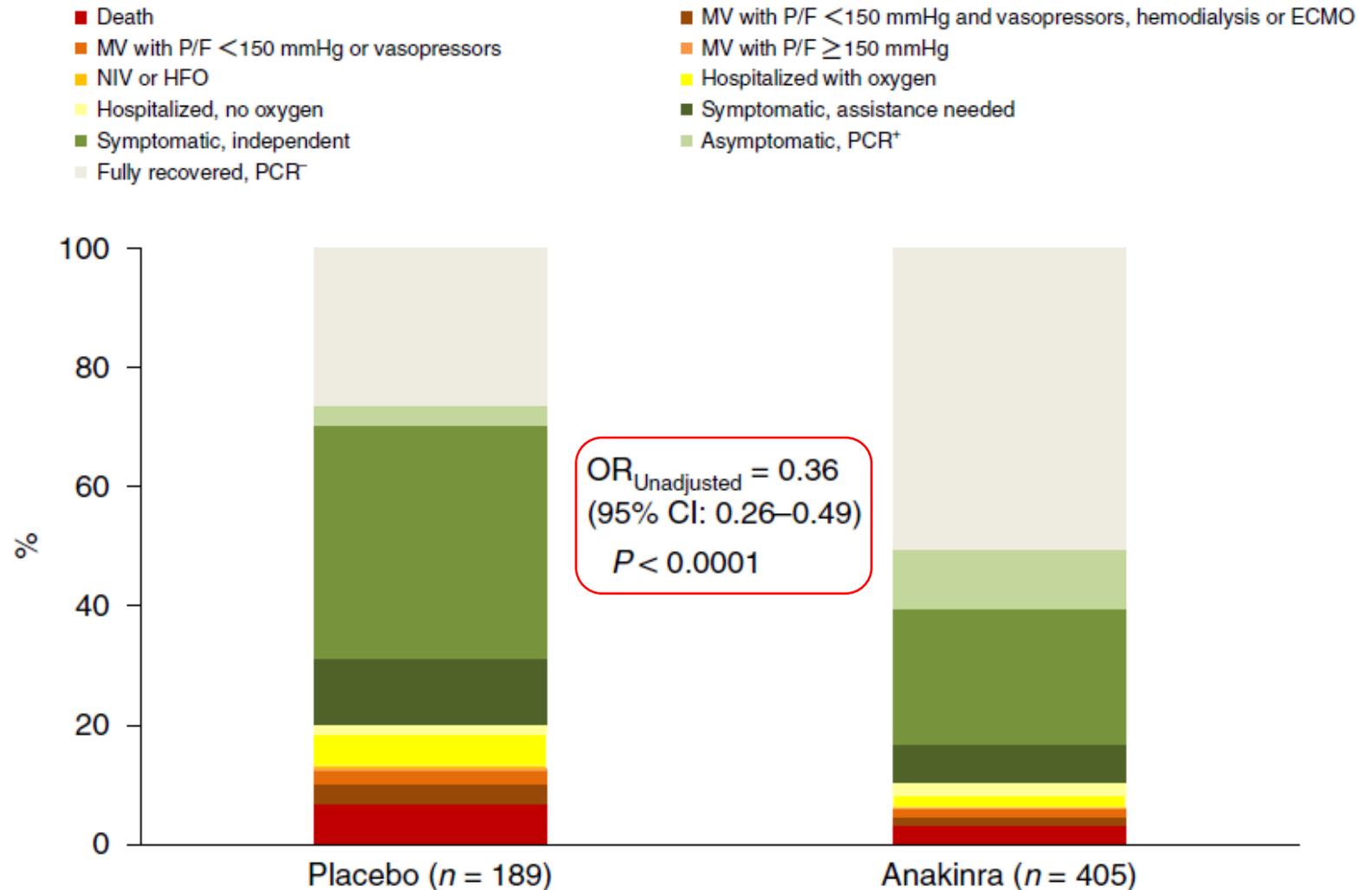
Need for mechanical ventilation



Anakinra: prescription guidée par les biomarqueurs

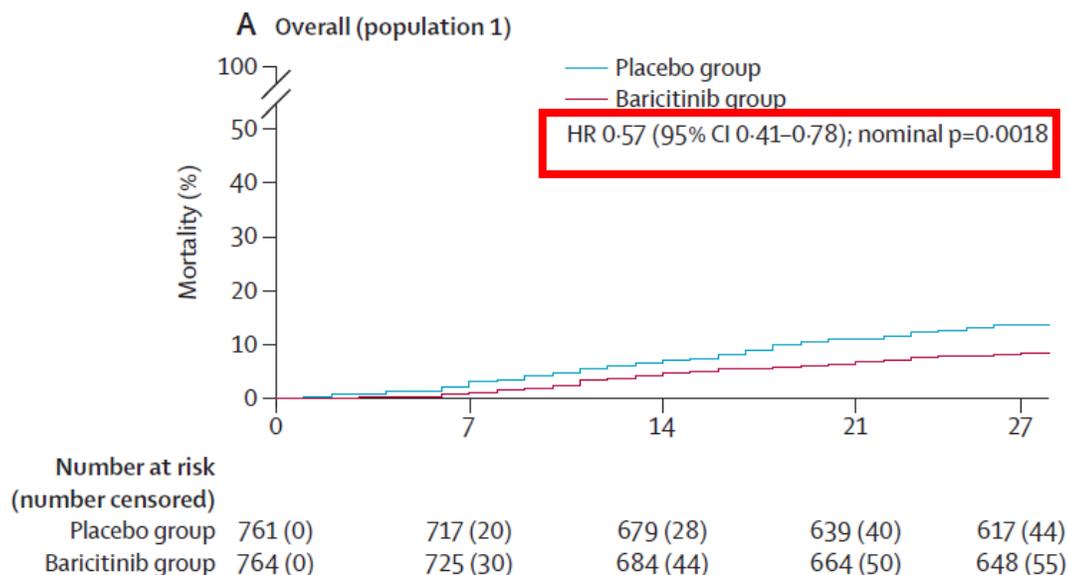
→ suPAR: soluble urokinase plasminogen receptor
= marqueur de « danger associated molecular patterns » /
montré comme associé à l'évolution sévère de la Covid-19

→ Randomisation des patients avec suPAR > 6ng/ml



Anti-JAK: Confirmation efficacité / mortalité

- Molécules évaluées: Baricitinib, ruxolitinib
- Petits essais, beaucoup de cohortes prospectives
- Un essai avec bonne puissance mais association baricitinib+ remdesivir
- Tendance vers un effet significatif du baricitinib (pas ruxolitinib) sur mortalité

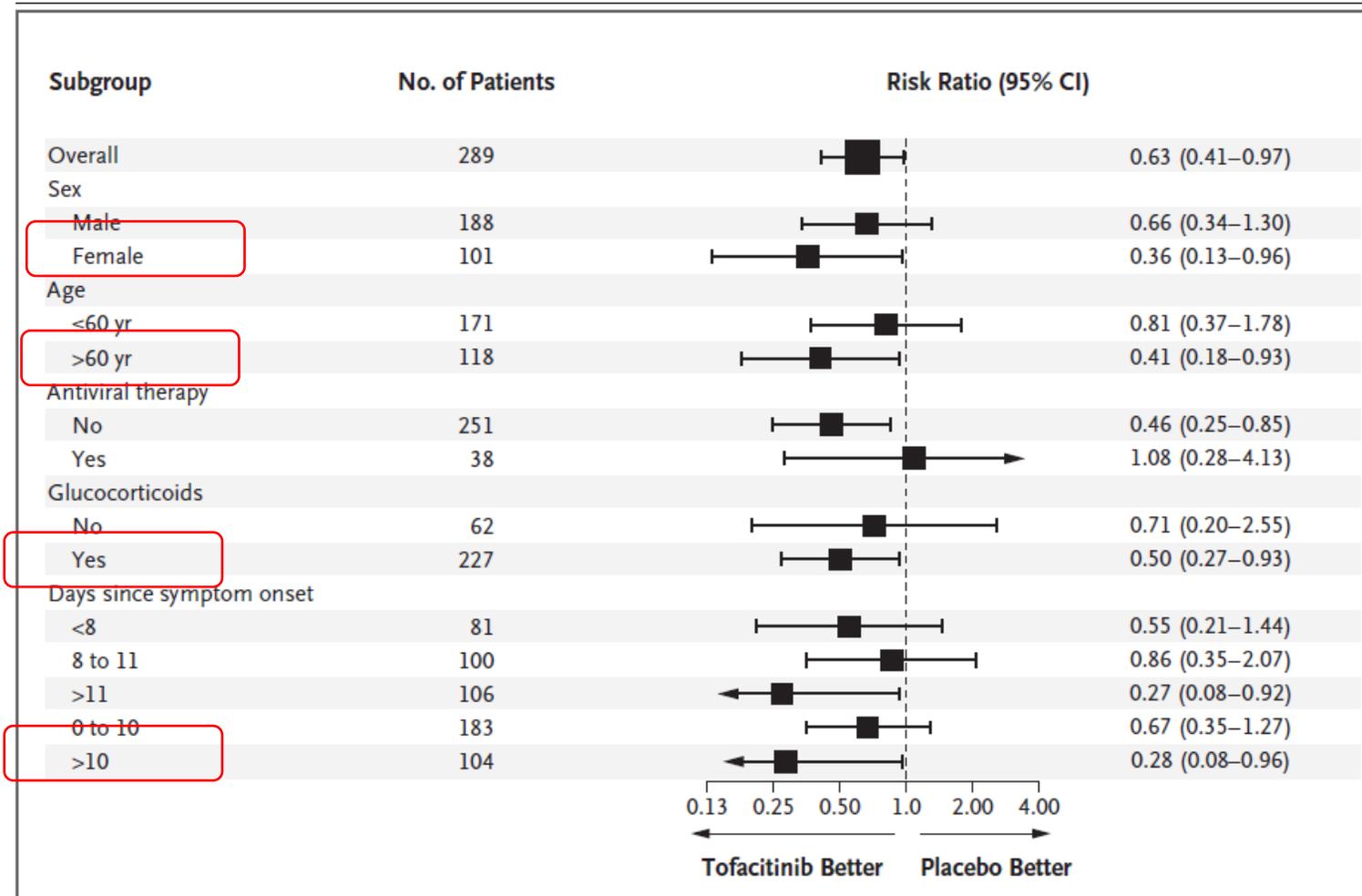


- Marconi, Lancet Respir Dis 2021
- Essai randomisé avec patients sous O₂ ± CTC

- Doit être confirmé dans d'autres essais (BARI-SOLIDACT within EU-SOLIDACT, pan-european platform for adaptative trials as a response to pandemics)

Tofacitinib: le « new kid on the block »?

- 289 patients randomisés versus placebo + SOC au Brésil
- Décès ou SDRA:
OR = 0,63 [0,41 – 0,97]
- Pas de signal de safety



En résumé

- Approche combinée : paradigme de prise en charge de la covid-19
- PREP + PEP: parier sur les mAbs
- Traitement précoce : mAbs ou antiviraux oraux
- Traitement hospitalier: DXM + (TOCI?)
- Ne pas oublier les mesures support (DV, mais aussi OHD, anticoagulation)
- Stratégie d'utilisation:
 - Des antiviraux v. mAbs ?
 - Des immunomodulateurs entre eux ?
 - Basée sur des biomarqueurs ?



Merci

