

Le Directeur général

Saint-Denis, le 21 OCT. 2020

Envoi par mail et par courrier avec demande d'avis de réception

Objet : utilisation de l'hydroxychloroquine dans la maladie Covid-19

Monsieur le Professeur Didier Raoult, Monsieur le Professeur Philippe Brouqui,

Vous m'avez adressé un courrier en date du 3 août 2020, par lequel vous me demandez de considérer l'élaboration d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de la maladie Covid-19.

L'hydroxychloroquine est à ce jour uniquement disponible en France par le biais de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité pharmaceutique, PLAQUENIL 200 mg comprimé pelliculé, dont le titulaire est le Laboratoire Sanofi Aventis France. Cette spécialité est indiquée dans le traitement de certaines affections rhumatologiques et de certains lupus, ainsi que dans la prévention des lucites. La posologie maximale dans le cadre de son AMM est de 600 mg/jour chez l'adulte. Aussi, l'utilisation du PLAQUENIL dans le traitement de la maladie Covid-19 n'est pas conforme à son AMM (« hors AMM »).

Il est noté que dans votre courrier de demande vous citez l'hydroxychloroquine sans préciser les modalités envisagées de son utilisation (en termes de population cible, de schéma d'administration, de potentielle association avec l'azithromycine). Par ailleurs en complément à votre courrier de demande, en cours de procédure vous m'avez adressé par mail des publications dont toutes ne sont pas validées par un comité de lecture de revue (20.08.2020 ; 25.08.2020 ; 01.09.2020 ; 03.09.2020 ; 07.10.2020).

Quelques éléments de rappel peuvent être préalablement soulignés par rapport à votre demande:

→ Aspects réglementaires concernant les RTU

A titre liminaire, il convient de rappeler l'encadrement réglementaire applicable aux RTU.

Si le code de la santé publique (CSP) prévoit la possibilité pour l'ANSM d'élaborer le cas échéant une RTU afin de sécuriser l'utilisation « hors autorisation de mise sur le marché (AMM) » d'un médicament donné, c'est à la condition qu'il résulte de l'évaluation des données disponibles qu'un rapport bénéfice/risque favorable puisse être présumé, le rapport bénéfice/risque étant défini comme l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité.

Ainsi, l'article L. 5121-12-1 du code précité mentionne que l'ANSM peut établir une RTU pour un médicament en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, afin d'en sécuriser l'utilisation dans cette indication ou ces conditions d'utilisation.

A cette fin, l'ANSM peut être saisie par différentes instances qui lui signalent toute prescription d'une spécialité non conforme à son AMM dont elles estiment qu'elle pourrait donner lieu à l'élaboration d'une RTU.

Lorsque l'ANSM élabore et publie une telle RTU, il s'agit alors d'un acte réglementaire de portée générale qui peut être mis en application par tous les professionnels de santé concernés sur l'ensemble du territoire dès lors qu'ils estimeront, au cas par cas, que la situation clinique propre à leurs patients nécessite une prescription non conforme à l'AMM mais sécurisée dans le cadre de l'article précité.

Eléments réglementaires complémentaires encadrant l'utilisation hors AMM des médicaments

Il est également rappelé qu'en l'absence de RTU et conformément au principe de la liberté de prescription des médecins, tel que précisé notamment à l'article précité, une spécialité pharmaceutique peut, sous la responsabilité des médecins prescripteurs, toujours faire l'objet au cas par cas d'une prescription non conforme à son AMM.

Dans tous les cas, la prescription hors AMM impose une information éclairée du patient sur l'absence de prise en charge par l'assurance maladie le cas échéant, et sur les bénéfices et les risques encourus ; elle est accompagnée de la mention « hors AMM » ou « RTU » obligatoire sur l'ordonnance et d'une justification à faire figurer dans le dossier médical du patient.

→ Contexte de l'évaluation de l'hydroxychloroquine depuis l'émergence du SARS-CoV-2

En janvier 2020, l'OMS n'avait pas identifié¹ la chloroquine ou hydroxychloroquine comme candidat potentiel pour la mise en oeuvre d'essais cliniques dans la maladie à ce jour nommée Covid-19.

En février-mars 2020 des données pharmacodynamiques sont publiées en faveur d'une activité antivirale sur le SARS-CoV-2 de la chloroquine/hydroxychloroquine (données *in vitro* de la chloroquine², données *in vitro* de l'hydroxychloroquine^{3,4}. Des résultats favorables avec la chloroquine sur 100 patients chinois sont annoncés par le biais d'une communication mais sans faire l'objet d'une publication des données cliniques détaillées d'efficacité et de sécurité⁵.

Des études cliniques ont été mises en place au niveau mondial (incluant la France) dans le contexte de l'urgence sanitaire de la pandémie Covid-19 en énonçant dans les éléments de rationnel ces travaux, ainsi que les données exploratoires issues d'une étude clinique de faible effectif promue par l'IHU de Marseille⁶. L'hydroxychloroquine a fait l'objet d'études cliniques seule ou en association avec l'azithromycine, sur la base de travaux mettant en avant une possible synergie avec l'hydroxychloroquine^{6,7}.

L'évaluation de l'hydroxychloroquine dans la maladie Covid-19 a fait l'objet de nombreuses publications, qui ont été prises en compte dans l'élaboration de recommandations thérapeutiques en France et à l'étranger.

En France, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) élabore des recommandations sur la prise en charge des patients atteints de la maladie Covid-19 sur la base de saisines de la Direction Générale de la Santé.

Ces recommandations thérapeutiques sont actualisées selon l'évolution des données disponibles. Les recommandations thérapeutiques du HCSP traduisent une collégialité scientifique, comme toute recommandation thérapeutique élaborée au plan international.

Dans son rapport le plus récent, du 23 juillet 2020 mis en ligne le 20 août 2020⁸, il est conclu « *L'hydroxychloroquine, associée ou non à l'azithromycine a fait l'objet de nombreuses études et publications. Malheureusement, aucune de ces études n'avait une méthodologie suffisamment robuste pour permettre de statuer sur l'intérêt de ce médicament, que ce soit en curatif ou en prophylaxie* ».

Cette position du HCSP sur l'hydroxychloroquine était en phase avec plusieurs autres recommandations thérapeutiques internationales citées dans son rapport.

A ce jour, il peut être souligné les éléments suivants sur l'évaluation de l'hydroxychloroquine dans le contexte de la maladie Covid-19:

Au plan non clinique

¹ WHO R&D Blueprint - Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection - Geneva, Switzerland, 24 January 2020 : <https://www.who.int/publications/item/informal-consultation-on-prioritization-of-candidate-therapeutic-agents-for-use-in-novel-coronavirus-2019-infection>

² Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30(3): 269–71.

³ Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020;71(15):732–9.

⁴ Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.

⁵ Gao J, et al. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends*. 2020 14(1):72-73.

⁶ Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(1):105949.

⁷ Andreani J, Le Bideau M, Duffot I, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog* 2020 Aug;145:104228. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104228

⁸ Voir site du HCSP : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>

Les éléments non cliniques qui initialement sous-tendaient une activité antivirale de l'hydroxychloroquine ont à présent été atténués.

Une activité antivirale contre le SARS-CoV-2 a été montrée *in vitro* sur un modèle de lignée cellulaire rénale VeroE6^{2,3} et comme précédemment évoqué, a en partie contribué dans le contexte de l'urgence sanitaire à évaluer l'hydroxychloroquine en tant que candidat dans la maladie Covid-19 aussi bien en traitement qu'en prévention.

Cependant l'expérimentation visant à renforcer le rationnel pharmacodynamique d'un impact virologique de l'hydroxychloroquine en utilisant une lignée cellulaire pulmonaire (lignée Calu3)⁹ et sur modèles animaux (dont modèle de primate non humain)¹⁰ n'ont au contraire fait qu'atténuer ce rationnel pharmacodynamique.

Une communication dans la revue Nature publiée le 26 Aout 2020 par Funnell S G P *et al*¹¹ faisant l'analyse des données non cliniques accumulées sur modèles plus complexes que cellules Vero et sur modèle animal, a conclu que ces données ne sous-tendaient pas l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans le contexte de la maladie Covid-19 « Emerging preclinical evidence does not support broad use of hydroxychloroquine in COVID-19 ».

Il est noté que d'autres hypothèses de mécanisme d'action, qu'un effet antiviral, pour sous-tendre un impact de l'hydroxychloroquine sur la maladie Covid-19 sont évoquées dans la littérature tels qu'un effet anti-inflammatoire et un effet anti-coagulant tel qu'exploré par l'équipe de l'IHU de Marseille.

Au plan clinique

En termes d'efficacité

Un grand nombre d'études cliniques a été mené avec l'hydroxychloroquine en tant que médicament repositionné dans le contexte de la maladie Covid-19, étayant aussi bien les aspects d'efficacité que de sécurité.

Ces études cliniques ont été réalisées :

- En traitement curatif (sur différentes populations cibles à différents stades de la maladie Covid-19) et en prophylaxie
- Avec différentes doses testées (ex dans des essais en traitement : 600 mg/jour (dose utilisée à l'IHU de Marseille) ou 800 mg/jour sans dose de charge; ou différents schémas avec dose de charge/dose d'entretien : 800 mg /400 mg ; 1200 mg /600 mg ; 1400 mg/600 mg ; 2000 mg/400 mg), plusieurs modèles pharmacocinétique/pharmacodynamique ayant été développés avec différentes hypothèses testées¹²
- En association ou pas avec l'azithromycine

Au plan méthodologique, ces études ont été en grande majorité observationnelles (allocation des traitements aux patients de façon non aléatoire et sans randomisation). Elles ont de plus été principalement réalisées au plan international chez des patients hospitalisés pour leur maladie Covid-19.

. Etudes observationnelles

Ces études observationnelles montrent une hétérogénéité globale dans l'approche (en termes de définition de la population cible, de définition du critère de jugement (évolution, aggravation et mortalité), de modalités de traitement (hétérogénéité des doses d'hydroxychloroquine) association ou non à l'azithromycine. De plus, l'absence de randomisation pour équilibrer les facteurs connus et inconnus pouvant influencer la réponse au traitement, est d'autant plus une limite dans l'interprétation des résultats des études observationnelles, que l'état des connaissances sur la caractérisation de la maladie et sur sa prise en charge est évolutif.

Le HCSP a analysé dans son rapport du 23 juillet l'ensemble des études publiées au 30 juin. Il souligne les défauts méthodologiques majeurs de la plus part de ces études et il n'a retenu, que six études (dont 5 de niveau

⁹ Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature* 2020;585(7826):588–90.

¹⁰ Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* 2020;585(7826):564–7.

¹¹ Funnell SGP, Dowling WE, Muñoz-Fontela C, et al. Emerging preclinical evidence does not support broad use of hydroxychloroquine in COVID-19 patients. *Nat Commun* 2020;11(1):4253.

¹² Fan J, Zhang X, Liu J, et al. Connecting hydroxychloroquine in vitro antiviral activity to in vivo concentration for prediction of antiviral effect: a critical step in treating COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020; May 21;ciaa623. doi: 10.1093/cid/ciaa623. Online ahead of print.

de preuve faible^{13,14,15,16,17} une de niveau intermédiaire¹⁸). Parmi ces études, une seule étude suggère un effet protecteur de l'hydroxychloroquine¹⁷, deux un effet péjoratif^{13,16} et trois études une absence d'effets^{14,15, 18}. Le HCSP conclut «à partir de ces 6 études observationnelles, aucune conclusion en faveur d'un effet bénéfique de l'HCQ ne peut être tirée quel que soit le stade de la maladie».

Les études observationnelles plus récemment publiées depuis le dernier rapport du HCSP, chez les patients hospitalisés pour leur maladie Covid-19 traduisent encore une divergence des résultats en plus de la persistance de limites méthodologiques majeures qui empêchent toute conclusion valide (notamment déséquilibres entre les patients traités et non traités).

Notamment, dans une étude belge¹⁹ (4542 patients ont reçu hydroxychloroquine en monothérapie et 3533 étaient dans le groupe sans hydroxychloroquine) et italienne²⁰ (2634 ont reçu hydroxychloroquine et 817 étaient dans le groupe sans hydroxychloroquine), le taux de mortalité est plus faible dans le groupe traité par l'hydroxychloroquine. Cependant, les patients traités par l'hydroxychloroquine diffèrent radicalement des patients non traités par leur âge (77 ans vs. 66 ans, 11 ans de différence dans l'étude belge et 7 ans dans l'étude italienne) et par leurs comorbidités (moins de comorbidités dans les groupes traités par l'hydroxychloroquine). Ces différences ne peuvent pas être prises en compte dans les analyses statistiques quelque que soient leur niveau de sophistication (ajustement, scores de propension,...).

Dans une autre étude italienne²¹ conduite chez 1376 patients, l'hydroxychloroquine seule ou en association avec l'azithromycine n'était pas associée à une réduction de la mortalité hospitalière. Trois autres études américaine, autrichienne et néerlandaise arrivent aux mêmes conclusions^{22, 23, 24}.

Les résultats d'une étude américaine²⁵ de 11721 patients (dont 4232 traités par l'hydroxychloroquine) conduite dans 245 hôpitaux (38 Etats) suggèrent que les patients traités par hydroxychloroquine avaient plus fréquemment recours à la ventilation mécanique par rapport à ceux qui n'ont pas reçu de l'hydroxychloroquine et leur taux de mortalité était plus élevé. Les auteurs n'ont pas réalisé une analyse multivariée prenant en compte les facteurs de confusion.

Parmi les nombreuses études observationnelles menées sur l'évaluation de l'hydroxychloroquine, il peut être souligné la singularité de l'approche de l'IHU de Marseille puisqu'elle s'inscrit dans un recours précoce à l'hydroxychloroquine (HCQ) +/- azithromycine (AZI) dans une stratégie déployée localement de « test and treat » alors que comme précédemment évoqué, les données d'études observationnelles publiées portent essentiellement sur l'évaluation de l'hydroxychloroquine +/- azithromycine chez des patients dont les symptômes de la maladie Covid-19 ont justifié une hospitalisation.

L'équipe de l'IHU de Marseille a ainsi publié une étude observationnelle portant sur 3737 patients²⁶. Tous les patients devaient recevoir systématiquement une association hydroxychloroquine/azithromycine. Dans cette étude où un bénéfice de l'association a été conclu par les auteurs, 3319 (83%) patients ont reçu une cure d'au moins 3 jours de hydroxychloroquine/azithromycine et ont été comparés à 618 autres patients (pouvant recevoir l'association HCQ/AZI mais pour moins de 3 jours de traitement, l'AZI seule ou HCQ seule ou ni HCQ ni AZI). Cependant, les patients qui ont reçu de l'hydroxychloroquine/azithromycine au moins 3 jours étaient moins âgés et avaient moins de maladies chroniques et d'anomalies au scanner pulmonaire. De plus, les patients avec contre-indication à l'hydroxychloroquine et/ou à l'azithromycine (maladies cardiaques notamment) ont été inclus dans les « autres traitements ». Ainsi, les deux groupes étaient déséquilibrés et la probabilité des patients dans les « autres traitements » de recevoir l'association hydroxychloroquine /azithromycine était très faible. Une autre

¹³ Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med (New York, NY)* 2020; Jun 5. doi: 10.1016/j.medj.2020.06.001. Online ahead of print.

¹⁴ Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ (Clinical research ed)* 2020;369:m1844.

¹⁵ Yu B, Wang D W, Li C. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>.

¹⁶ Barbosa J, et al. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID19: A Quasi-Randomized Comparative Study. Submitted to the *New England Journal of Medicine*.

¹⁷ Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;97:396–403.

¹⁸ Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;323(24):2493–502.

¹⁹ Cateau L, Dauby N, Montourcy M, et al. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J Antimicrob Agents* 2020;106:144.

²⁰ COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration members: Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur J Intern Med* 2020.

²¹ Albani F, Fusina F, Giovannini A, et al. Impact of Azithromycin and/or Hydroxychloroquine on Hospital Mortality in COVID-19. *J Clin Med* 2020;9(9). <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/9/2800>

²² Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients-An observational study. *PLoS ONE* 2020;15(8):e0237693

²³ Karolyi M, Pawelka E, Mader T, et al. Hydroxychloroquine versus lopinavir/ritonavir in severe COVID-19 patients. *Wien Klin Wochenschr* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01720-y>

²⁴ Peters EJJ, Collard D, Van Assen S et al. Outcomes of persons with COVID-19 in hospitals with and without standard treatment with (Hydroxy)chloroquine. *Clinical Microbiology and Infection*. [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30615-7/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30615-7/fulltext)

²⁵ Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, et al. Patient Characteristics and Outcomes of 11,721 Patients with COVID19 Hospitalized Across the United States. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 28;ciaa1268. doi: 10.1093/cid/ciaa1268. Online ahead of print.

²⁶ Lagier J-C, Million M, Gautret P, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;36:101791

limite méthodologique majeure est le fait que les patients n'ayant pas reçu ces deux traitements au moins 3 jours ont été inclus dans le groupe « autres traitements ». Ces patients sont décédés ou sont transférés aux soins intensifs avant de pouvoir recevoir ces médicaments pendant 3 jours (un biais connu sous le nom de biais de temps immortel).

De plus et au regard de la stratégie de « test and treat » déployée localement dans l'IHU de Marseille, l'absence de randomisation dans une étude observationnelle est d'autant plus un facteur limitant dans l'interprétation de résultats qu'une guérison spontanée est rapportée chez la très grande majorité des patients infectés par le SARS-CoV-2. Enfin, les auteurs de par la stratégie de « test and treat » ont vraisemblablement été confrontés à la difficulté de construire un bras de comparaison adéquat dans cette étude observationnelle.

Une récente étude espagnole²⁷ conduite dans des centres hospitaliers traitant aussi systématiquement leurs patients par l'hydroxychloroquine (90% finalement traités) souffre des mêmes limites méthodologiques lorsque les auteurs comparent les patients traités aux 10% patients non traités. A noter que cette étude faisait partie des études transmises par l'IHU de Marseille en cours de procédure, avec d'autres études présentant également des limites méthodologiques majeures.

. Essais randomisés

L'évaluation de l'hydroxychloroquine a également fait l'objet d'essais randomisés, dont des résultats ont émergé plus récemment.

Or ces études ne peuvent être appréhendées en termes de duplication ou de convergence pour étayer une robustesse de la démonstration, car chacune d'entre elle a testé l'hydroxychloroquine dans un contexte clinique différent (stade précoce ou tardif de la maladie Covid-19) voire également avec des schémas de doses différents.

En traitement:

Si l'on se réfère aux études randomisées publiées récemment dans le cadre d'un recours précoce de l'hydroxychloroquine, ces études considérées dans le rapport du HCSP du 23 juillet 2020 ont conclu à l'absence de démonstration d'un résultat statistiquement significatif sur le critère de jugement retenu pour étayer un bénéfice clinique [en traitement ambulatoire (dose d'hydroxychloroquine 1400 mg à J1 puis 600 mg/j jusqu'à J5), dans les 4 jours après le début des symptômes – étude de Skipper CP *et al*²⁸; chez les patients hospitalisés mais avec une forme légère de la maladie Covid-19 recevant l'hydroxychloroquine (800 mg à J1 puis 400 mg/j jusqu'à J7) dans un délai médian de 3 jours - Mitjà O *et al*,²⁹].

Depuis le rapport du HCSP du 23 juillet 2020, il est noté une étude³⁰ randomisée menée au Brésil sur plus 500 patients hospitalisés avec une forme légère à modérée de la maladie Covid-19, inclus dans les 14 jours après le début des symptômes. Dans cette étude où l'hydroxychloroquine seule (400 mg 2 fois/jour pendant 7 jours) ou en association avec l'azithromycine (500 mg/jour - 7 jours) était comparée au « standard of care/SOC », il est conclu à l'absence de gain additionnel de l'hydroxychloroquine seule ou en association par rapport au « SOC ». Une autre étude³¹ a été menée au Brésil mais sur une population de patients sévères pour laquelle le « SOC » durant la période de l'étude (Mars-Mai 2020) comportait l'hydroxychloroquine. Cette étude a évalué l'azithromycine versus « SOC » sur environ 400 patients et a été négative, mais de par son schéma ne permet de conclure ni sur l'effet de l'hydroxychloroquine ni sur l'association à l'azithromycine.

De plus il convient de souligner que dans le large essai randomisé RECOVERY en Angleterre promu par l'Université d'Oxford chez les patients hospitalisés évaluant plusieurs interventions versus un bras « SOC », le bras hydroxychloroquine (avec une dose élevée, 2000 mg à J1 puis 800 mg jusqu'à J10) a été arrêté avec une communication début juin 2020 évoquant que les données n'étaient pas en faveur d'un effet bénéfique de l'hydroxychloroquine dans la population étudiée.

Après que des données préliminaires aient fait l'objet d'une publication en juillet 2020 (non validée par un comité de relecture de la revue), on dispose à présent des résultats définitifs³² sur l'évaluation de l'hydroxychloroquine chez des patients hospitalisés oxygénorequérants (dont environ 17% sous ventilation mécanique), qui ne montrent pas de différence statistiquement significative de l'hydroxychloroquine par rapport au « SOC » sur le

²⁷ Ayerbe et al. The association of treatment with hydroxychloroquine and hospital mortality in COVID-19 patients. *Intern Emerg Med* 2020 Sep 30;1-6. doi: 10.1007/s11739-020-02505-x.

²⁸ Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Jul 16;M20-4207. doi: 10.7326/M20-4207.

²⁹ Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2020 Jul 16;ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009.

³⁰ Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2019014

³¹ Furtado RHM. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* 2020 Oct 3;395(10256):959-967. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31862-6.

³² RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Matham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Oct 8. doi: 10.1056/NEJMoa2022926

critère de jugement principal. La publication³³ (non encore validée en comité de relecture de revue) d'un autre large essai multi-interventions (incluant l'hydroxychloroquine), l'essai Solidarity promu par l'OMS, en articulation avec l'essai DisCoVeRy promu par l'Inserm en France, chez les patients hospitalisés, conclut également à l'absence de différence statistiquement significative entre le bras hydroxychloroquine et le bras « SOC » sur le critère de jugement principal. Comme pour l'essai RECOVERY, cette publication fait suite à un arrêt des inclusions dans le bras hydroxychloroquine suite à des résultats non en faveur d'un effet bénéfique de l'hydroxychloroquine dans la population étudiée.

En prophylaxie:

L'hydroxychloroquine a également fait l'objet d'une évaluation en prophylaxie pré et post-exposition.

L'hydroxychloroquine a été notamment évaluée en post-exposition (dose forte 1400 mg à J1 puis 600 mg jusqu'à J5, traitement pouvant être initié dans les 4 jours après l'exposition) dans une étude menée aux Etats-Unis³⁴ dont les auteurs ont souligné les modalités particulières (« pragmatic, internet based self recruitment strategy ») et les limites (« lack of availability of diagnostic testing in the United States ; data were obtained by means of participant report... »).

Dans cette étude, il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative entre le bras hydroxychloroquine et le bras placebo.

Depuis le rapport du HCSP du 23 juillet 2020, les résultats de deux essais randomisés en pre-exposition chez les professionnels de santé ont été publiés, l'un³⁵ (avec hydroxychloroquine 600 mg/jour pendant 8 semaines) a été arrêté pour futilité au vu de l'absence de réduction de l'incidence de l'infection chez les participants du bras hydroxychloroquine comparé aux participants du bras placebo et l'autre³⁶ (hydroxychloroquine 400mg par jour pendant les 4 premiers jours puis 400mg par semaine prévus pour 6 mois) a été arrêté par manque de puissance en raison d'une diminution de l'incidence lors du déroulement de l'essai clinique.

Il faut noter que les études observationnelles et randomisées ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses, qui ne font que refléter l'hétérogénéité de la méthodologie et les discordances des résultats³⁷.

En conclusion, lorsque l'on fait un point de situation des études publiées (randomisées et observationnelles) depuis le rapport du HCSP du 23 juillet 2020, il n'est pas identifié de données de nature à remettre en question les conclusions de ce rapport, non en faveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine seule ou en association avec l'azithromycine, en traitement ou en prévention.

Ceci fait écho aux recommandations thérapeutiques internationales³⁸ traduisant un consensus scientifique non en faveur à ce jour de l'utilisation de l'hydroxychloroquine, seule ou en association à l'azithromycine, en traitement ou en prévention.

³³WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19-interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv (October) version. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>

³⁴ Boulware DR, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med 2020 Aug 6;383(6):517-525.

³⁵ Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2020 Sep 30. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6319. Online ahead of print.

³⁶ Grau-Pujol et al. Pre-exposure prophylaxis with hydroxychloroquine for COVID-19 : initial results of a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. Research Square 2020. <https://www.researchsquare.com/article/rs-72132/v1>

³⁷ Meta-analyses

-Siemieniuk RAC et al. Drug treatments for covid-19 : living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020;370 : m2980 | doi: 10.1136/bmj.m2980

-Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2020 Aug 26;S1198-743X(20)30505-X

-Axfors C et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 : an international collaborative meta-analysis of randomized trials. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20194571>

-Elavarasi A, Prasad M, Seth T, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gen Intern Med 2020; 2020 Sep 3;1-7. doi: 10.1007/s11606-020-06146-w.

-Elsawah HK, Elsokary MA, Elrazaz MG, Elshafie AH. Hydroxychloroquine for treatment of nonsevere COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. J Med Virol 2020 Aug 18;10.1002/jmv.26442.

-Bienvenu A-L, Marty AM, Jones MK, Picot S et al. Systematic review of registered trials of Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 health-care workers at the first third of 2020. One Health 2020. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100141>

-Chacko J, et al. Hydroxychloroquine in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20101774>.

-Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Diab Metabol Syndr. 2020;14 :589-596.

-Yang T-H, Chou C-Y, Yang Y-F, et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Effectiveness and Safety of Hydroxychloroquine in Treating COVID-19 Patients. J Chin Med Assoc 2020 Sep 15. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000425.

-Million M, et al. Clinical Efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19 Infection: Comparative meta-analysis between the Big Data and the real world. New Microbes New Infect 2020; 38:1-8

-Prodromos C et al. Hydroxychloroquine is effective, and consistently so used early, for Covid-19 : A systemic review. New Microbes and New Infections. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100776>.

-Lapado J et al. Randomized Controlled Trials of Early Ambulatory Hydroxychloroquine in the Prevention of COVID-19 Infection, Hospitalization, on Death: Meta-Analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.30.20204693>

-Chiveste T et al. A meta-review of systematic reviews and an updated meta-analysis on the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in treating COVID19 infection. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.28.20164012>

-Garcia-Albeniz X et al. Brief communication : A meta-analysis of randomized trials of hydroxychloroquine for the prevention of COVID-19. 2020, October 3. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.29.20203869> medRxiv preprint

³⁸ NIH, IDSA, INESSS, ATS-ERS

Il peut être observé que sur l'ensemble des études cliniques réalisées avec l'hydroxychloroquine, on ne dispose pas à ce jour d'études permettant d'évaluer, selon une stratégie « test and treat » telle que promue par l'IHU de Marseille, le bénéfice de l'hydroxychloroquine d'une part et l'éventuel gain additionnel de l'association avec l'azithromycine d'autre part.

En termes de sécurité

Les principaux effets indésirables décrits dans le résumé des caractéristiques du produit de PLAQUENIL (hydroxychloroquine) sont les atteintes oculaires et particulièrement les rétinopathies lors de traitement au long cours par des doses élevées, les atteintes cardiaques avec des allongements de l'intervalle QT, des cardiomyopathies lors des traitements chroniques, des atteintes cutanées potentiellement sévères, des neuromyopathies, des atteintes hématologiques à type d'aplasie médullaire et agranulocytose, ainsi que des atteintes hépatiques.

En collaboration avec le réseau national des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), l'ANSM a mis en place depuis le 27 mars 2020 une surveillance continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints de la maladie Covid-19.

Cette surveillance continue est assurée globalement par le CRPV de Dijon et de façon plus spécifique sur les atteintes cardiaques par le CRPV de Nice. Les CRPV de Dijon et de Nice ont fait émerger des signaux de pharmacovigilance lorsque l'hydroxychloroquine était utilisée dans un cadre compassionnel en France chez les patients hospitalisés ne pouvant pas être inclus dans des essais cliniques. Les rapports en faisant état sont régulièrement mis en ligne et sont consultables sur le site de l'ANSM [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/COVID-19-Dispositif-renforce-de-Pharmacovigilance-et-d-Addictovigilance/(offset)/0)

Bien que les effets indésirables de l'hydroxychloroquine observés dans le cadre du traitement de la maladie Covid-19 sont globalement attendus par rapport à ceux listés dans le résumé des caractéristiques du produit de PLAQUENIL, ils apparaissent être majorés en termes de fréquence et de gravité³⁹, en comparant avec les données issues de la base nationale de pharmacovigilance lors de son utilisation habituelle.

La toxicité cardiaque est dose-dépendante en premier lieu, mais est aussi fonction de la sensibilité individuelle des patients (désordre hydro-électrolytique, co-prescription de médicaments bloqueurs de canaux ioniques, bradycardie, anomalies génétiques asymptomatiques ou non des canaux ioniques, comorbidités, affection cardiaque préexistante...) ⁴⁰.

A ce titre, les patients traités hors-AMM par hydroxychloroquine dans un contexte d'infection à SARS-CoV-2 peuvent présenter en plus des facteurs de risque supplémentaires favorisant la survenue d'arythmies au cours d'un traitement par hydroxychloroquine^{41,42}.

En particulier chez les patients hospitalisés, à un stade avancé de la maladie, l'inflammation myocardique dans le cadre de « l'orage cytokinique », l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, peuvent prolonger la durée de l'intervalle QT, et ces patients peuvent recevoir d'autres médicaments responsables d'un allongement du QT.

Lorsque l'on met en perspective le cadre d'utilisation de l'AMM et l'utilisation dans le contexte de la maladie Covid-19, il convient de souligner que l'utilisation est chronique dans le cadre de l'AMM et limitée sur la durée dans le contexte de la maladie Covid-19, ce qui peut être un facteur limitant les niveaux de risque. Cependant, les doses utilisées dans le contexte de la maladie Covid-19, peuvent correspondre jusqu'à la dose maximale voire être supérieures. Enfin, de par les manifestations notamment cardiaques de la maladie Covid-19, la vulnérabilité vis-à-vis du risque cardiaque peut être majorée, a fortiori en cas d'association avec l'azithromycine.

³⁹ Grandvuillemin A, Fresse A, Cholle C, Yamani S, Dautriche A and the French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Adverse drug reactions of hydroxychloroquine: Analysis of French pre-pandemic SARS-CoV2 pharmacovigilance data. *Therapies* 2020;75(4):385-387

⁴⁰ Chatre C, et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf.* 2018;41(10):919-31

⁴¹ Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 01 2020;118(10):1666-87

⁴² Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e2011122.

AU TOTAL

L'hydroxychloroquine a fait l'objet d'un grand nombre d'études cliniques depuis l'émergence du SARS-CoV-2 avec une importante hétérogénéité de l'approche dans son évaluation (en termes de population cible et de doses testées notamment). Cependant, à ce jour, les données disponibles ne sont pas en faveur de l'utilisation de l'hydroxychloroquine seule en traitement ou en prévention. Dès lors, les données cliniques ne permettent pas non plus de présager d'un éventuel gain additionnel de l'azithromycine.

Le profil de sécurité de l'hydroxychloroquine a été documenté au travers de décennies d'utilisation dans le cadre de son AMM. Il est notamment caractérisé par des atteintes cardiaques, pouvant être majorées par des co-médications telles que l'azithromycine.

Dans le contexte de la maladie Covid-19 ce profil de sécurité doit être appréhendé en tenant compte du fait que:

- La maladie Covid-19 peut évoluer spontanément dans la grande majorité des cas vers la guérison spontanée,
- Chez les patients à un stade avancé de la maladie, les manifestations cardiaques peuvent exposer le patient à un sur-risque d'effets indésirables cardiaques de l'hydroxychloroquine a fortiori en cas d'association à l'azithromycine.

Considérant que même si les patients peuvent faire l'objet d'un encadrement visant à réduire les risques (notamment bilan électrolytique et ECG pour le risque d'effets indésirables cardiaques), tel que notamment pratiqué à l'IHU de Marseille, ce risque doit être mis en balance d'un bénéfice.

Or à ce jour on ne peut présager ni du bénéfice de l'hydroxychloroquine, ni d'un éventuel gain additionnel de l'azithromycine.

Aussi, il ne peut être présumé d'un rapport bénéfice/risque favorable de l'hydroxychloroquine quel que soit son contexte d'utilisation, seule ou en association avec l'azithromycine, en traitement ou en prévention.

Compte tenu de ce qui précède, à ce jour et en l'état des données disponibles, je vous informe que l'ANSM ne peut conformément aux dispositions de l'article L. 5121-12-1 précité élaborer de RTU de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de la maladie Covid-19.

Cette position pourra être révisée à tout moment, dès lors que des résultats d'études cliniques seraient susceptibles, en tenant compte d'une évolution de la prise en charge standard selon la population cible, de modifier le constat à ce jour sur le niveau de démonstration. Des études sont encore en cours au niveau international sur l'évaluation de l'hydroxychloroquine en traitement et en prévention.

Il est attendu à ce titre que si de telles données venaient à émerger, notamment dans le cadre d'un recours précoce, les recommandations thérapeutiques internationales traduisant un consensus scientifique seraient susceptibles d'évoluer.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours en annulation devant le Conseil d'Etat dans un délai de deux mois à compter de réception.

Je vous prie d'agréer, Messieurs les professeurs, l'expression de ma considération distinguée.

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

Monsieur le Pr Didier Raoult
Monsieur le Pr Philippe Brouqui
IHU – Méditerranée Infection
19-21 Boulevard Jean Moulin
13005 Marseille