

Direction Médicale Médicaments 1 (DMM1)
Pôle greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma,
radio-pharmaceutiques, produits de contraste.
Personnes en charge : Isabelle Sainte-Marie - Muriel Fromage

CSP PSL-DS Séance du 22 février 2022

Evaluation du plasma de convalescents dans le traitement de la COVID-19 (Actualisation du PUT)

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction / Tour de table	Information
2.	Audition EFS - Le plasma de convalescents (spécificités, critères de sélection) - Essai clinique CORIPLASM - Suivi du PUT	Information/ Discussion
3.	Audition RCP région AURA	Information/ Discussion
4.	Audition SPILF	Information/ Discussion
5.	Discussion (membres du CSP et experts externes ponctuels)	
6.	Conclusion CSP (membres CSP)	

Participants

L'ensemble des participants se sont connectés par vidéoconférence.

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
Philippe CABRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Monique CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norbert FERRE	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gilles FOLLEA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stefano FONTANA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michelle GUIBERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle HERVE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Olivier JAVAUDIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christophe MARTINAUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Paul-Michel MERTES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thomas POUGET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie SOMME	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Richard TRAINEAU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Experts externes			
Jean Daniel LELIEVRE	Immunologie Clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane MAROT	Virologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bruno POZZETTO	Virologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire ROUZAUD	Maladies Infectieuses	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Audition			
Pascal MOREL	EFS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre TIBERGHIE	EFS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale RICHARD	EFS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florence ADER	RCP AURA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre TATTEVIN	SPILF	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
Karim BOUDJEDIR	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sixtine DROUGARD	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel FROMAGE	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline MATKO	Chef d'équipe pôle 3 DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE	Directrice-adjointe DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imad SANDID	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane VIGNOT	Conseiller médical DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alban DHANANI	Directeur-adjoint DMM2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Florence BARIL	Chef d'équipe pôle 4 DMM2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

1. Introduction - Tour de table

Le prélèvement de plasma de convalescents Covid-19 (PCC) par plasmaphérèse a débuté dès avril 2020 afin de fournir des unités de PCC pour les patients inclus dans les essais cliniques CORIPLASM (AP-HP/EFS) et PlasCoSSA (DCSSA/CTSA) ou pris en charge dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) sur le fondement de la décision de la Directrice générale de l'ANSM en date du 29 avril 2020 autorisant la collecte, la préparation, la conservation, la distribution et la délivrance du produit sanguin labile « plasma convalescent Covid-19 » et le soumettant à des conditions particulières d'utilisation dans l'intérêt de la santé publique.

Par ailleurs, la vague Omicron a conduit à une reprise importante des demandes de PCC dans le cadre du PUT.

Dans ce contexte, et au vu de l'évolution des connaissances (recommandations internationales, données de la littérature, résultats de CORIPLASM et du suivi du PUT), une réévaluation de la place du PCC dans le traitement de la COVID-19 est nécessaire avec pour objectif la mise à jour du PUT d'avril 2020 devenu obsolète.

Cette séance du CSP étant uniquement dédiée à l'évaluation du plasma de convalescents dans le traitement de la COVID-19, les membres du CSP PSL-DS ayant des liens d'intérêt avec les opérateurs (EFS ou CTSA) n'ont pas été convoqués.

La séance débutera par les auditions de l'EFS, de la coordinatrice de la RCP AURA et du vice-président de la SPILF.

2. Audition EFS

L'EFS a présenté les caractéristiques du PCC ainsi que certains résultats de l'EC Coriplasm et du suivi du PUT

Le plasma de convalescent COVID-19 (PCC) : spécificités

Le PCC est collecté chez des donneurs ayant fait une infection COVID-19 et prélevés dans un délai d'au moins 14 jours après la fin des symptômes. Depuis la mise en place de la vaccination, le plasma de convalescents est le plus souvent du plasma de convalescents vaccinés.

Caractéristiques du PCC : Le PCC est un plasma frais congelé sécurisé par le procédé Intercept® qui contient des anticorps (AC) dirigés contre le SARS-CoV-2 (test ELISA, résultat quantitatif en BAU/mL). Fin 2020, le titre minimum en anticorps neutralisants (ACn) des PCC sélectionnés est passé de $\geq 1/40$ à $\geq 1/80$. Le titrage des ACn n'est pas systématiquement effectué. En effet, la capacité neutralisante peut être estimée indirectement par corrélation établie entre le taux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 exprimés en BAU/mL et le titre en ACn.

Actuellement, les donneurs doivent avoir un test diagnostique positif depuis le 01/01/22 ou bien une preuve (séquençage) qu'ils ont bien été infectés par Omicron si le test positif est antérieur à cette date. La vaccination est souhaitée mais n'est pas obligatoire. Toutefois, la majorité des donneurs est vaccinée. Ces plasmas prélevés depuis janvier ont des taux d'AC élevés et une spécificité vis-à-vis du variant Omicron.

L'essai clinique CORIPLASM (résultats non publiés)

Les 120 patients inclus dans l'essai CORIPLASM étaient hospitalisés et devaient présenter une forme modérée (stade OMS 4 ou 5) de la maladie et des symptômes depuis moins de 10 jours. Les 60 patients du bras PCC ont reçu quatre unités de PCC (titre en AC neutralisants ≥ 40).

La plupart des patients inclus étaient au stade 4 OMS, près de la moitié étaient immunodéprimés et la médiane du délai entre le début des symptômes et la transfusion était de 7 jours.

Les résultats de CORIPLASM ne sont pas publiés.

Suivi du Protocole d'Utilisation Thérapeutique du plasma convalescent COVID-19

Au total, 1401 patients ont été traités par PCC au 9 février 2022. L'éligibilité de l'ensemble des patients a été discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

A noter que 98,6% des patients avaient des comorbidités (hémopathies malignes 63%, pathologies auto-immunes 18,5%) et 80% une immunodépression liée à la pathologie sous-jacente ou à un traitement immunosuppresseur.

Dans le cadre du PUT, deux études ont été publiées. La première (Hueso et al. *Blood*, 2020) est une étude de cohorte rétrospective observationnelle qui porte sur 17 patients présentant une lymphopénie B profonde (15 patients avaient reçu du rituximab dans les 3 à 6 derniers mois), des symptômes persistants, une sérologie anti-SARS-CoV-2 négative et une ARNémie positive pour 9 d'entre eux. Après transfusion de 4 poches de PCC, on observe dans les 48H une amélioration nette des signes cliniques (apyrexie) et des marqueurs de l'inflammation chez 16 patients sur 17 (décès d'un patient sous ventilation mécanique d'une pneumonie bactérienne). Les 10 patients oxygène-dépendant (masque ou ventilation non invasive) ont pu être sevrés et l'ARNémie s'est négativée.

La deuxième étude (Hueso et al. *Leukemia*, 2022) de type exposés/non exposés porte sur une cohorte plus large de patients avec des hémopathies malignes (n:112) et les sous-groupes hémopathies lymphoïdes B ayant reçu du PCC (n :81) ou non (n :120) sont comparés (analyse en score de propension). Chez les patients avec une hémopathie B ayant reçu du rituximab, on observe une baisse de la mortalité de 63% chez les patients traités avec le PCC par rapport aux patients non traités.

3. Audition RCP région AURA

La RCP en région AURA a débuté le 02/11/20. A ce jour, 606 demandes ont été discutées (367 validées).

Le bilan de la RCP AURA du 02/11/2020 au 07/06/2021 est présenté. Le délai entre le début des symptômes et la transfusion est ≥ 10 jours dans 75,8% des cas. On note une amélioration clinique d'au moins un stade OMS pour les patients :

- présentant une hémopathie lymphoïde (majoritairement lymphomes, LLC) ; à noter que les myélomes répondent moins bien au PCC,
- présentant une maladie auto-immune et recevant ou ayant reçu du rituximab
- greffés du rein.

Concernant les patients ayant reçu un traitement par anti-CD20 préalable (rituximab), la neutralisation des récepteurs CD20 invalide la fonction lymphocytaire B et génère un déficit humoral (absence de production d'AC). C'est probablement chez ces patients que le PCC est le plus efficace.

On distingue une forme chronique trainante de COVID-19 avec persistance de la réplication virale sans réponse immunitaire. Les symptômes associés sont la fièvre, une asthénie majeure et une altération de l'état général sans défaillance respiratoire majeure. Dans cette forme systémique trainante, le taux d'amélioration est de 82,2% (clairance virale).

Une transfusion au-delà de 30 jours post début des symptômes est possible même si elle reste rare.

Il est recommandé d'effectuer la transfusion de la 1^{ère} unité sur 2 heures au minimum avec une évaluation de la tolérance hémodynamique du patient. A noter que dans un certain nombre de cas, les poches de plasma ont été passées sur 4 jours à raison d'une poche par jour.

4. Audition SPILF

L'absence de preuve, dans des études comparatives contrôlées et randomisées, de l'efficacité du PCC reste une réserve malgré les études (y compris avec des scores de propension) qui ont été réalisées. Un niveau de preuves plus élevé serait nécessaire pour démontrer que l'amélioration des patients est bien due à l'administration de PCC.

A cette réserve près, le PCC continue d'être utilisé dans des situations pour lesquelles il n'y a pas d'indication des anticorps monoclonaux (ACm) (par exemple, stade trop tardif pour bénéficier des ACm).

Aussi le PCC pourrait être indiqué en « 2^{ème} ligne » par rapport aux ACm quand ils sont disponibles car l'efficacité de ces derniers a été démontrée dans des EC randomisés. Il serait intéressant dans les Covid chroniques de comparer l'efficacité du sotrovimab et du PCC.

Autre indication à discuter : en cas d'échec ou de non disponibilité d'un ACm du fait de l'apparition d'un nouveau variant qui rendrait les ACm disponibles non efficaces alors que le PCC permettrait une adaptation rapide au variant circulant.

5. Discussion avec les experts externes

En préambule, il est rappelé que les méta-analyses récentes reprenant les essais cliniques chez les patients COVID-19 modérés à sévères n'ont globalement pas montré d'efficacité du PCC sur la mortalité, ni sur l'amélioration clinique.

Toutefois, les publications de Hueso dans Blood et Leukemia ainsi que de nombreux case reports montrent que le PCC pourrait avoir un intérêt chez les patients hospitalisés présentant un déficit profond de l'immunité humorale du fait de leur pathologie sous-jacente (en particulier les hémopathies lymphoïdes B) et/ou d'un traitement immunosuppresseur (anti CD20).

L'ANSM rappelle le contexte réglementaire Européen et International.

En ce qui concerne le contexte international récent, le Guideline Development Group de l'OMS a émis le 07/12/2021 une recommandation contre l'utilisation du PCC chez des patients avec un COVID-19 sévère ou critique (hors contexte d'essai clinique) et une recommandation forte contre l'utilisation du PCC chez les patients COVID-19 non-sévères.

La FDA a mis à jour son EUA (Emergency Use Authorization) début janvier 2022, en autorisant l'utilisation de PCC avec titres élevés d'anticorps anti-SARS-CoV-2 pour le traitement de patients COVID-19 avec une maladie immunosuppressive ou recevant un traitement immunosuppresseur, qu'ils soient hospitalisés ou non. Précision importante, dans cette EUA, la FDA n'a pas autorisé le PCC pour traiter les patients immunocompétents.

Le Guide de la CE « An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion » (dernière version mars 2021) est en cours de révision. La dernière version en vigueur en date du 10/03/21 recommande l'utilisation des PCC soit chez les patients hospitalisés à un stade précoce ou modéré de la maladie ou en cas de déficit de l'immunité humorale, soit dans le cadre d'essai clinique en transfusion précoce chez des patients non hospitalisés

Sécurité

En ce qui concerne la sécurité d'emploi, la première étude publiée (Mayo Clinic Proceedings) sur les 20 000 premiers transfusés aux USA a montré que l'incidence des événements indésirables sévères était basse. Il n'y aurait pas de risque supplémentaire à transfuser du PCC comparativement à l'utilisation habituelle du plasma thérapeutique. Ce qui a été confirmé en 2021 par une revue systématique dans laquelle la prévalence des événements indésirables est de 2,1% et celle des événements sévères de 0,7%.

A noter que les événements indésirables déclarés en France dans un contexte de traitement des patients COVID-19 par du PCC dans le cadre de CORIPLASM et du PUT ont montré une fréquence d'événements indésirables sévères imputables à la transfusion < 1%.

Taux d'anticorps neutralisants du PCC

La combinaison COVID-19 guéri et vacciné permet d'obtenir une augmentation importante des taux d'AC neutralisants et liants. Nous sommes actuellement dans un contexte différent des premiers PCC prélevés sur des convalescents non vaccinés.

La stimulation vaccinale mobilise les populations B mémoires et entraîne la production d'ACn ayant un spectre plus large qu'initialement. Néanmoins, toutes ces populations B mémoires ne sont pas les mêmes en fonction du vaccin et du variant à l'origine de l'infection.

En ce qui concerne les spécificités du PCC, l'EFS doit stabiliser et préciser ses propositions.

Il est préférable de prélever des donneurs vaccinés et infectés. Il faut privilégier également l'utilisation de plasma de convalescents infectés par le variant en cours (plasma « Omicron » pour traiter des patients « Omicron »). C'est l'intérêt du PCC par rapport aux ACm qui arrivent toujours plus tardivement. Si ce n'est pas le cas, il faut vérifier au préalable l'efficacité *in vitro* du plasma sur le variant en cours. Avec ces vérifications, il n'est pas nécessaire de mettre une contrainte vis-à-vis de la date de prélèvement du PCC que l'on souhaite utiliser (par exemple PCC prélevé depuis moins de 4 mois)

Indications

A ce jour, il n'y a pas de démonstration de l'activité du PCC à l'exception de quelques indices sur des populations cibles particulières. Toutefois, il n'est pas souhaitable, selon les experts, de fermer la porte au PCC, d'autant qu'il est possible que sur des futurs variants, les ACm ou antiviraux disponibles perdent partiellement ou totalement leur efficacité.

L'administration précoce chez le sujet âgé à risque de forme sévère est évoquée. Toutefois, les data sont insuffisantes pour recommander cette indication.

Par ailleurs, cette indication poserait un problème de disponibilité du PCC car elle concernerait un effectif important de la population.

L'indication qui se dégage des études observationnelles et des discussions est le déficit lymphocytaire B et le traitement par anti CD20, si possible administré précocement ou à un stade modéré de la maladie. Cependant, l'administration tardive peut être envisagée dans les formes chroniques trainantes.

En ce qui concerne la posologie, il n'existe pas de consensus international sur le nombre d'unités à transfuser.

La posologie indiquée dans le PUT est basée sur celle fixée en avril 2020 dans l'EC CORIPLASM. En majorité, dans le PUT, les patients ont reçu les 4 unités préconisées (2 à J0 et 2 autres 24 heures plus tard). A priori, il n'y a pas lieu de modifier cette posologie lors de la mise à jour du PUT ou peut-être évoquer la possibilité d'administrer une poche par jour pendant 4 jours.

Dans le PUT actuel, le débit de transfusion est précisé (200 mL/h, soit 3,5 mL/mn). De plus, il est indiqué qu'une attention particulière doit être portée lors de la transfusion aux patients avec atteinte cardiaque en raison des risques de TACO.

La surcharge volémique est l'EIR le plus fréquent en France et en Europe. Il est nécessaire d'insister sur le temps minimum d'administration de la 1^{ère} poche de plasma (sur deux heures) et sur l'évaluation de la tolérance hémodynamique du receveur.

En ce qui concerne les données biologiques à enregistrer chez les patients, deux marqueurs simples peuvent être ajoutés en suivi s'ils ne sont pas déjà colligés : CRP et D-dimères. Pour la PCR NP, un suivi toutes les semaines peut être envisagé. Néanmoins, les avis sont partagés sur l'intérêt de ce suivi

Il est de plus nécessaire d'ajouter un suivi contraignant (bilan semestriel ?) qui est absent du PUT actuel.

6. Conclusion des membres du CSP PSL-DS

- Intérêt du PCC, chez les patients présentant une immunosuppression y compris dans les formes chroniques traînantes de sévérité modérée observées chez les patients ayant un déficit prolongé de l'immunité.
- Les indications du PCC doivent être restreintes aux patients présentant un déficit profond de l'immunité humorale : immunosuppression du fait de leur maladie, en particulier les hémopathies lymphoïdes B et/ou due à un traitement immunosuppresseur, en particulier un traitement antérieur par anti-CD20.
- Cette thérapeutique reste une alternative à considérer pour cette population de patients, en l'absence de produit indiqué avec un meilleur niveau de preuve d'efficacité. Ainsi il est proposé une indication en 2^{ème} ligne par rapport à tout autre traitement autorisé (ACm ou antiviraux) dans cette indication : inéligibilité du patient au traitement ou échec du traitement ou traitement non disponible

Cette situation peut s'avérer d'autant plus probable qu'il est possible dans le futur que les AC monoclonaux actuellement efficaces ne le soient plus en fonction de l'émergence de nouveaux variants.

- Pas de consigne concernant le stade de gravité de la maladie ou le délai d'administration par rapport au début des symptômes.
- Validation systématique en RCP
- Garder la posologie actuelle de 4 unités. Possibilité d'administration espacée au-delà de 2 jours.
- Spécificités PCC (EFS) :
 - donneurs vaccinés + infectés.
 - le PCC utilisé doit préférentiellement provenir de donneurs ayant été infectés par le variant prédominant. Si ce n'est pas le cas, il est nécessaire de s'assurer de la capacité neutralisante du plasma prélevé sur le variant prédominant.
- Publication Thompson et al. JAMA Oncol. 2021 Association of convalescent plasma therapy with survival in patients with haematologic cancers and covid-19