

# Efficacité de la 20-hydroxyecdysone (20E, BIO101) administrée par voie orale chez des patients adultes hospitalisés avec une forme sévère de COVID-19 : Résultats de l'essai de phase 2/3 randomisé et contrôlé par placebo (COVA).

Valerie Pourcher<sup>1</sup>; Arnaud Desclaux<sup>2</sup>; Estevao Nunes<sup>3</sup>; Alpesh Amin<sup>4</sup>; Stéphane De Wit<sup>5</sup>; Edouard Devaud<sup>6</sup>; Bertrand Lioger<sup>7</sup>; Lee Madox<sup>8</sup>; Suzana Lobo<sup>9</sup>; Waly Dioh<sup>10</sup>; Rob Van Maanen<sup>10</sup>; Stanislas Veillet<sup>10</sup>; Capucine Morelot- Panzini<sup>11</sup> au nom des Investigateurs de l'étude COVA

1-CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France; 2- CHU Bordeaux, Bordeaux, France; 3- Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/ Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil; 4-University of California, USA; 5- CHU Saint-Pierre Belgique; 6- Centre hospitalier René Dubos, Cergy Pontoise, France; 7- Service de médecine Interne et Polyvalente, Centre Hospitalier de Blois, Blois, France; 8- WellSpan York Hospital New York, USA; 9- Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil; 10- Biophytis Sorbonne University, 4 place Jussieu, 75005 Paris France; 11- CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France et Sorbonne Université, Paris France

**Introduction** La COVID-19 est un syndrome respiratoire aigu sévère provoqué par le SRAS-CoV-2, un nouveau type de coronavirus, qui a fait son apparition en 2019 en Chine. Ce virus s'est propagé rapidement dans le monde entier. En mars 2023, la pandémie de COVID-19 a causé plus de 759 millions de cas confirmés et plus de 6,87 millions de décès dans le monde. Le virus SRAS-CoV-2 infecte les cellules humaines par interaction entre sa protéine de spicule « spike » et l'ACE2, un élément clé du système rénine-angiotensine (SRA). Ainsi, le SRAS-CoV-2 pourrait induire un déséquilibre du SRA conduisant, entre autres symptômes, à une pneumonie sévère.

**Objectifs** Nous avons émis l'hypothèse que l'activation du récepteur MAS par la 20-hydroxyecdysone (20E) pourrait moduler le bras protecteur du SRA, entraînant une réduction du taux d'insuffisance respiratoire et de décès précoces chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19.

## Méthodes

- Essai de phase 2/3 en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo.
- Adultes Hospitalisés Age  $\geq$  45 ans, avec décompensation respiratoire dû au COVID-19
- Randomisation : 1:1 placebo (PLB) ou BIO101.
  - Administration orale de BIO101 350mg BID : 2 capsules le matin et le soir jusqu'à la survenue du critère principal ou la fin de la période de traitement de 28 jours maximum. La durée maximale d'observation est de 90 jours.
  - Critère d'évaluation principal : **Mortalité ou insuffisance respiratoire nécessitant un haut débit d'oxygène, une ventilation mécanique ou une oxygénation extra-corporelle.**
  - Critères d'évaluation secondaire :
    - ✓ Proportion de patients sortant de l'hôpital
    - ✓ Temps d'atteinte de l'insuffisance respiratoire ou du décès prématuré.
    - ✓ Temps jusqu'au décès.
- Critères de Tolérance : Évènement indésirables et évènements indésirables graves et/ou d'intérêt particulier, signes vitaux et ECGs.
- Méthodes Statistiques : Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) et Kaplan-Meier (KM), tests - SAS Version 9.4.

**Résultats** 238 patients ont été randomisés entre août 2020 et mars 2022. Au jour 28 de traitement, une réduction du risque de décès précoce ou d'insuffisance respiratoire de 43,8 % ( $p=0,0426$ ), (HR 0,44) a été observée dans la population Intent to Treat (ITT) et HR de 0,41 ( $p=0,037$ ) dans la population Per Protocole (PP).

Au jour 28, les proportions de patients sortis de l'hôpital suite à leur guérison étaient respectivement de 80,1 % et de 70,9 % dans les groupes 20E et placebo (différence ajustée de 11,0 %, intervalle de confiance (IC) à 95 % [-0,4 %, 22,4 %], ( $p=0,0586$ ). Les événements indésirables liés à une insuffisance respiratoire survenus pendant le traitement étaient plus fréquents dans le groupe placebo que dans le groupe traité (22,7 % vs. 31,7 %) respectivement.

## I/ CRITERES DEMOGRAPHIQUES INITIALES (population ITT)

	BIO101 (N=126)	PLB (N=107)	Total (N=233)
Age Moyen (DS)	63.0 (9.82)	62.5 (8.46)	62.8 (9.21)
Age (min-max)	40 - 90		
Age catégories, n (%)			
< 65 ans	69 (54.8)	62 (57.9)	131 (56.2)
$\geq$ 65 ans	57 (45.2)	45 (42.1)	102 (43.8)
Sexe, n (%)			
Homme	84 (66.7)	64 (59.8)	148 (63.5)
Femme	42 (33.3)	43 (40.2)	85 (36.5)
IMC Médian (SD)	29.76 (6.06)	30.96 (7.25)	30.30 (6.64)
Immunosuppresseurs (n, %)	4 (3.2)	9 (8.4)	13 (5.6)

→ Les groupes Placebo et BIO101 (20E) sont bien équilibrés (PLB/BIO101) excepté le critère de l'utilisation d'immunosuppresseurs favorisant potentiellement les patients sous placebo et la répartition par sexe avec moins d'hommes dans le groupe placebo (facteur de risque de Covid-19 sévère).

**IV/TOLERANCE:** Une proportion plus faible de patients présentant des événements indésirables dans le groupe BIO101 (57 %) comparé au groupe placebo (64,4%), avec notamment une fréquence plus faible d'évènements indésirables graves, (25% vs. 30.8%) et liés à la fonction respiratoire (18.8% vs 26.0%). La fréquence des événements d'hypotension orthostatique a été similaire entre les deux groupes (7.0% vs 7.7%).

**V/ LIMITATIONS:** Une utilisation plus fréquente d'immunosuppresseurs dans le groupe placebo et une proportion plus élevée d'hommes dans le groupe BIO101 pourraient avoir atténué les différences observées car comparé aux femmes, les hommes présentent une mortalité plus importante due à la COVID-19,

## CONCLUSIONS

Les résultats de cette étude de phase 2-3 évaluant BIO101 dans le traitement des patients hospitalisés sévères COVID-19 sont positifs et montrent, outre un très bon profil de tolérance, une réduction statistiquement significative du risque relatif d'insuffisance respiratoire précoce ou de décès de 43,8% et nominalement significative tu temps d'atteinte de décès à 90 jours. BIO101 peut donc être une option thérapeutique efficace pour les patients hospitalisés souffrant de COVID-19 sévères, et notamment pour les personnes âgées présentant des comorbidités.

Cette étude a été financée par Biophytis

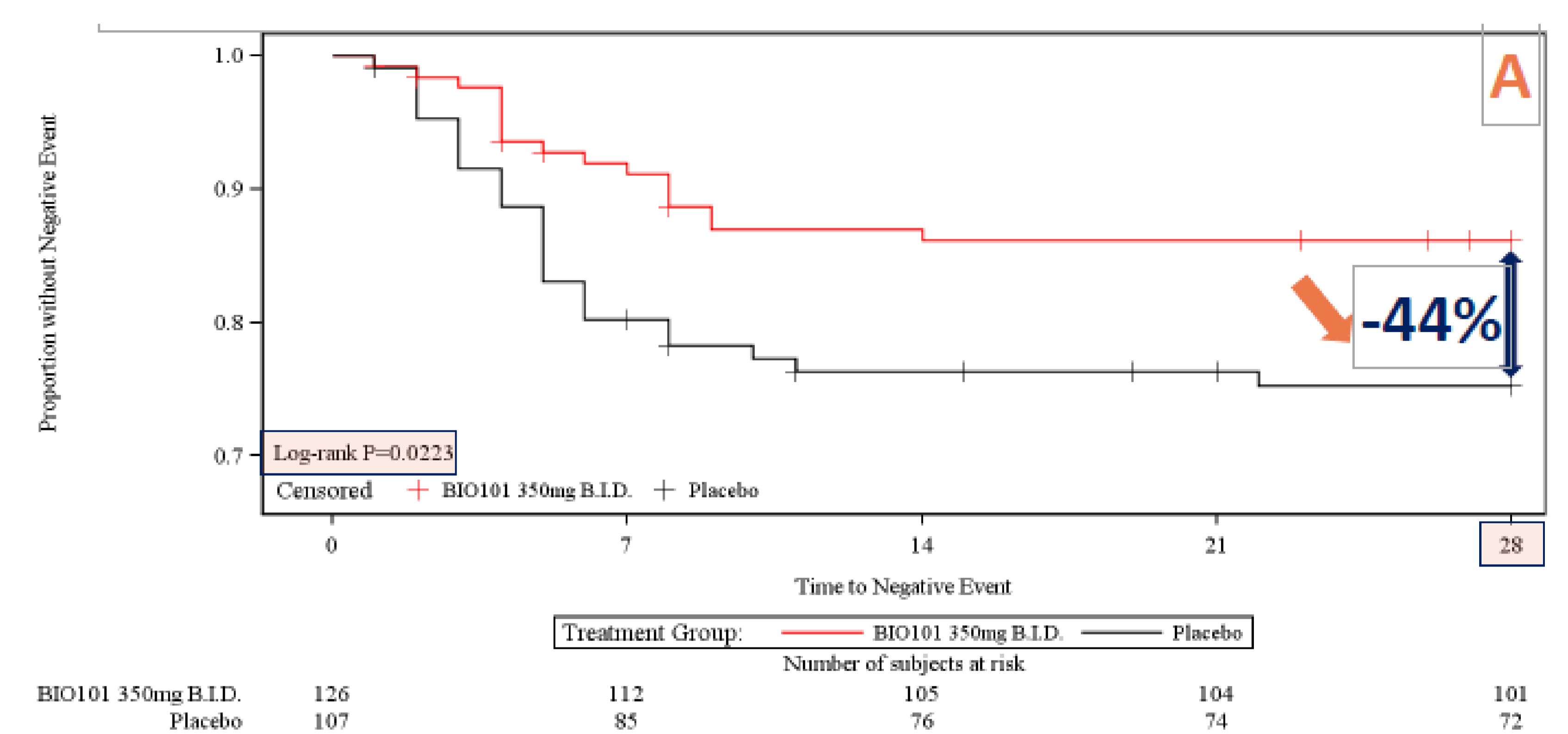
## II/ CRITERE d'EVALUATION PRINCIPAL: INSUFFISANCE RESPIRATOIRE ET MORTALITE AU JOUR 28

		Comparaison de BIO101 350 mg BID vs PLB CMH test (ITT)		
BIO101 (N=126) n (%)	PLB (N=107) n (%)	Différence Non ajustée (%)	Différence ajustée (%) (95% CI)	P-value
19.85 (15.8)	27.86 (26.0)	-10.3	-11.4 (-22.4,-0.4)	0.0426

→ Le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) a montré une proportion significativement plus faible de patients présentant une insuffisance respiratoire ou un décès précoce dans le groupe BIO101 comparé au placebo au jour 28, ( $p = 0,0426$ ), avec une réduction du risque relatif de 44 %.

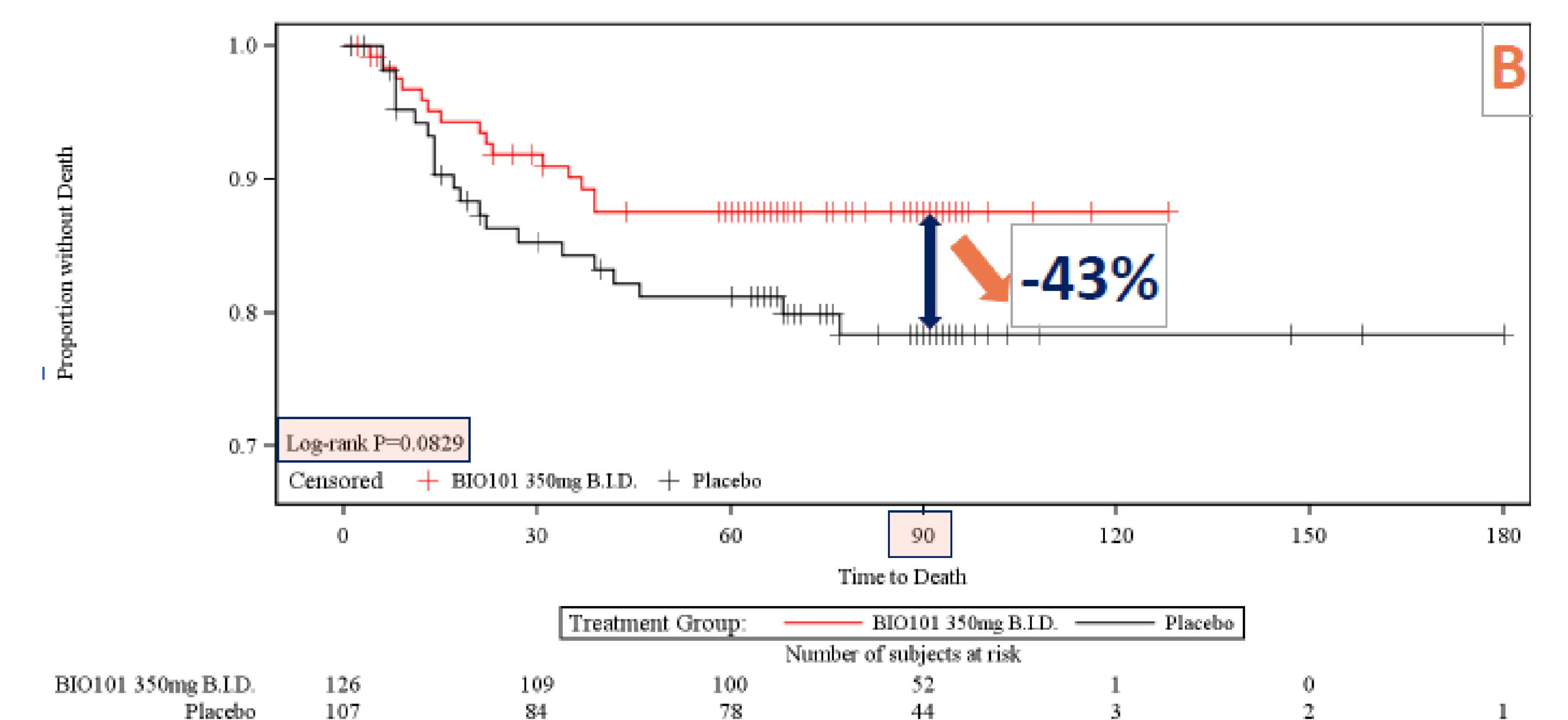
## III/ CRITERES SECONDAIRES

### A) TEMPS D'ATTEINTE DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE OU DU DECES PRECOCE AU JOUR 28 (ITT)



→ Au jour 28 : Dans la population ITT la proportion de patients sortant de l'hôpital dans le groupe BIO101 est numériquement supérieure à celle observée dans le groupe placebo  $p = 0,0586$  – test CMH, différence ajustée de 11 %. L'analyse Kaplan Meier (KM) dans la population ITT a montré une différence statistiquement significative de la proportion de patients avec insuffisance respiratoire ou de décès précoce entre BIO101 et Placebo,  $p=0,0223$ , réduction de 44% dans le bras BIO101 (Figure A).

### B) TEMPS D'ATTEINTE DE DECES JUSQU'AU JOUR 90 (ITT)



→ Au jour 90 : L'analyse KM montre une proportion de décès moindre dans le groupe BIO101 comparé au groupe placebo dans la population ITT : 43% de réduction,  $p=0.0829$ . (Figure B).