

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Casirivimab/imdevimab
RONAPREVE****Solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution
pour injection sous-cutanée****Demande d'autorisation d'accès précoce pour
une indication ne disposant pas d'une AMM****Avis - 3 août 2021****→ Maladie : COVID-19****L'essentiel**

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans la **prophylaxie post-exposition de la COVID-19** chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations en vigueur ¹ (patients non-répondeurs² ou faiblement répondeurs³) et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- receveurs de greffes d'organes solides,
- receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
- hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (*chimeric antigen receptor T cell*) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques,
- patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (*Bruton Tyrosine Kinase*) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif ;

¹ Ministère des Solidarités et de la Santé. DGS. 2021-DFS-Urgent 61 : Evolutions diverses de la campagne vaccinale. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> [Consulté le 02/08/2021].

² Sont considérés comme non répondeurs les patients dont la concentration ou le titre en anticorps anti-S est inférieur au seuil de positivité défini par le fabricant. Si le test sérologique présente une zone grise définie par le fabricant, les patients présentant une concentration ou un titre d'anticorps anti-S compris dans cette zone sont également considéré comme non répondeurs

³ Patient faiblement répondeur défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/mL et après un schéma vaccinal complet et conformément aux recommandations¹ (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2).

OU chez les patients⁴ séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination **et** qui présentent une immunodépression sévère **et** qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

Dans le cadre d'une administration en prophylaxie post-exposition, les sujets cas-contact doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant l'administration. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après l'exposition confirmée au SARS-CoV-2.

En contexte d'urgence, les patients tels que définis ci-dessus n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet ou avec une exposition à un patient COVID-19 dans les 7 jours après la dernière dose, peuvent également bénéficier de la prophylaxie post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie.

⁴ adultes ou enfants 12 ans et plus

Sommaire

01	Contexte	4
02	Indications	5
03	Posologie	7
04	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique	8
04.1	Gravité, rareté, caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	8
04.2	Existence de traitements appropriés	10
04.3	La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée	12
04.4	Efficacité et sécurité fortement présumée de la spécialité	13
04.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	13
05	Conclusions de la Commission	22
06	Recommandations de la Commission	25
07	Informations administratives et réglementaires	26

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM du RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée (casirivimab/imdevimab) dans l'indication « **en prophylaxie post-exposition** de l'infection au SARS-CoV-2 chez les sujets adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie, non vaccinés ou ayant une condition médicale (pathologie ou traitement) rendant improbable une réponse à la protection vaccinale », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le casirivimab et l'imdevimab sont des anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre la protéine de surface du SARS-CoV-2, la protéine S, conçus pour bloquer la fixation et l'entrée du virus dans les cellules humaines.

Le médicament RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) ne bénéficie pas encore d'une autorisation de mise sur le marché en France dans les indications faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée le 29 janvier 2021 auprès de l'agence européenne du médicament (EMA).

Selon le laboratoire, cette demande s'inscrit dans le cadre du besoin exprimé par l'ANRS-MIE d'élargir l'ATU de cohorte en vigueur pour RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) dans le traitement des patients ambulatoires atteints d'une infection au SARS-CoV-2 (cf. Rubrique 02 Indications) à la prophylaxie post-exposition de la COVID-19.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) en date du 30/07/2021 uniquement dans l'indication :

« L'association casirivimab et imdevimab est indiquée en **prophylaxie post-exposition de la COVID-19** chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination⁵ [i.e patients non-répondeurs (séronégatifs ou titre d'anticorps anti-S <30 BAU) ou faiblement répondeurs (titre d'anticorps anti-S <260 BAU)] ET appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- Receveurs de greffes d'organes solides,
- Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
- Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (*chimeric antigen receptor T cell*) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques,
- Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (*Bruton Tyrosine Kinase*) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofetil,
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif,

⁵ Ministère des Solidarités et de la Santé. DGS. 2021-DFS-Urgent 61 : Evolutions diverses de la campagne vaccinale. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> [Consulté le 02/08/2021].

- Sujets séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination **et** qui présentent une immunodépression sévère **et** qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

Dans le cadre d'une administration en prophylaxie post-exposition, les sujets cas-contact doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant l'administration. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après l'exposition confirmée au SARS-CoV-2.

En contexte d'urgence, les patients tels que définis ci-dessus n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet ou avec une exposition à un patient COVID-19 dans les 7 jours après la dernière dose, peuvent également bénéficier de la prophylaxie post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique. »

Par conséquent, le présent avis porte sur cette indication définie par l'ANSM et restreinte par rapport à la demande du laboratoire.

A noter que RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) fait également l'objet d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM dans l'indication « **en prophylaxie pré-exposition** de l'infection à SARS-CoV-2 chez les sujets adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, à haut risque d'être exposés au virus, non vaccinés ou ayant une condition médicale (pathologie ou traitement) rendant improbable une réponse à la protection vaccinale et étant à risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ». Cette demande a fait l'objet d'un avis distinct de la Commission de la Transparence en date du 3 août 2021.

02 INDICATIONS

▮ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« L'association casirivimab et imdevimab est indiquée en prophylaxie post-exposition de l'infection au SARS-CoV-2 chez les sujets adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie, non vaccinés ou ayant une condition médicale (pathologie ou traitement) rendant improbable une réponse à la protection vaccinale. »

➔ **Sous-indications pour lesquelles l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées :**

L'association casirivimab et imdevimab est indiquée en **prophylaxie post-exposition de la COVID-19** chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination⁵ [i.e patients non-répondeurs (séronégatifs ou titre d'anticorps anti-S <30 BAU) ou faiblement répondeurs (titre d'anticorps anti-S <260 BAU)] ET appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- receveurs de greffes d'organes solides,
- receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
- hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire

- génique de type CAR-T cell (*Chimeric antigen receptor T cell*) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques,
- patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (*Bruton Tyrosine Kinase*) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
 - sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif ;

OU chez les patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

Dans le cadre d'une administration en prophylaxie post-exposition, les sujets cas-contact doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant l'administration. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après l'exposition confirmée au SARS-CoV-2.

En contexte d'urgence, les patients tels que définis ci-dessus n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet ou avec une exposition à un patient COVID-19 dans les 7 jours après la dernière dose, peuvent également bénéficier de la prophylaxie post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique. »

► Autres indications ayant une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)⁶ non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

« L'association casirivimab et imdevimab est indiquée dans le traitement de la COVID-19, confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les sujets âgés de 12 ans et plus ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie, à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

Pour être éligibles au traitement les sujets doivent être en capacité de recevoir le traitement dès que possible après l'obtention du test RT-qPCR SARS-CoV-2 positif et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes de la COVID-19.

– Les sujets ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :

- Chimiothérapie en cours,
- Transplantation d'organe solide,
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
- Maladie rénale avec DFG 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines,
- Traitement immunosuppresseur incluant rituximab,
- Infection à VIH non contrôlé ou stade SIDA ;

– Les sujets à risque de complications :

- Obésité (IMC >30),
- BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
- Hypertension artérielle compliquée,
- Insuffisance cardiaque,
- Diabète (de type 1 et de type 2),

⁶ ANSM. ATU de cohortes : CASIRIVIMAB/ IMDEVIMAB 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/casirivimab-imdevimab-120-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion> [Consulté le 23/07/2021].

- Insuffisance rénale chronique,
 - Fibrose pulmonaire idiopathique,
 - Sclérose latérale amyotrophique,
 - Pathologies rares du foie y compris hépatites autoimmunes,
 - Myopathies avec capacité vitale forcée < 70 %,
 - Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR),
 - Trisomie 21 ;
- **Les sujets de 80 ans et plus.**

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique ».

03 POSOLOGIE

« Le traitement par l'association casirivimab et imdevimab doit être administré et supervisé par un professionnel de santé qualifié dans un établissement de santé. Le traitement doit être administré dans des conditions permettant de prendre en charge une réaction liée à la perfusion ou une réaction allergique.

Administration intraveineuse (IV)

Casirivimab et imdevimab doivent être administrés ensemble dans une même perfusion IV.

Administration sous-cutanée (SC)

Casirivimab et imdevimab doivent être administrés de manière consécutive par injection SC.

Durée et surveillance du traitement

Les patients sont surveillés cliniquement pendant l'administration et observés pendant au moins une heure après l'administration.

Limitation chez les patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19

L'utilisation des anticorps monoclonaux, tels que le casirivimab et l'imdevimab, peut être associée à une aggravation de l'état clinique lorsqu'ils sont administrés à des patients hospitalisés du fait de la COVID-19 et nécessitant de l'oxygène à haut débit ou une ventilation mécanique (voir rubrique 4.3 du RCP).

Posologie

[...]

Prophylaxie post-exposition

La dose recommandée de l'association casirivimab et imdevimab est une dose unique de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés ensemble en une seule perfusion IV à l'aide d'une pompe ou par gravité (voir tableau 14 du RCP).

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie IV, le casirivimab et l'imdevimab peuvent être administrés par injection SC (voir tableau 16 du RCP).

Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après une exposition confirmée au SARS-CoV-2.

[...]

Omission d'une dose

Si une dose de l'association casirivimab et imdevimab est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration doit être ajusté afin de maintenir l'intervalle de quatre semaines entre les doses.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'association de casirivimab et imdevimab n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La nécessité d'une adaptation de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'est pas établie (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association casirivimab et imdevimab chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée disponible.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg.

Mode d'administration

Casirivimab et imdevimab sont destinés à être administrés en association par perfusion IV ou injection SC. Ne pas les administrer par injection intramusculaire (IM).

Pour les instructions concernant les modalités de dilution et d'administration de l'association casirivimab et imdevimab, voir la rubrique 6.6 du RCP.

Lors d'une administration par voie IV, casirivimab et imdevimab doivent être administrés en association au moyen d'une ligne de perfusion intraveineuse munie d'un filtre stérile d'appoint ou en ligne de 0,2 micron. »

L'association casirivimab et imdevimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

04 APPRECIATION DES CRITERES PREVUS A L'ARTICLE L.5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) dans l'indication concernée.

04.1 Gravité, rareté, caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme sévère, 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 semaine 29 de l'année 2021 de 194 860 770 cas et 4 168 372 décès dans le monde, dont respectivement 34 435 890 cas et 743 712 décès en Europe. En France, 6 103 548 cas de COVID-19 confirmés et 111 855 décès due à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés par Santé publique France en date du 30 juillet 2021⁷.

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 %)⁸.

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 81 % des personnes développent une forme pauci-symptomatique et restent ambulatoires alors que 14 % 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).

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.

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^{9,10}. L'actuelle souche circulante dominante en France (variant delta) est environ 60 % plus contagieuse que le variant alpha¹¹.

La spécialité est destinée à prévenir une maladie non rare pouvant être grave ou invalidante dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition chez les sujets n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination (non-répondeurs ou faiblement répondeurs) ET à très haut risque de forme sévère

⁷ Santé Publique France. COVID-19 : tableau de bord de l'épidémie en chiffres. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde#block-266151> [Consulté le 15/07/2021].

⁸ 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].

⁹ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

¹⁰ 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

¹¹ Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 15 11 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

de COVID-19 OU les sujets séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

04.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »¹² 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 sévère de la maladie. En date du 13 juillet 2021, 36 234 499 français ont reçu au moins une dose de vaccin contre le SARS-CoV-2, soit 54 % de la population française.

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.

Par ailleurs, en date du 29 avril 2021, la HAS a recommandé que les personnes immunodéprimées, chez lesquelles le risque de forme sévère et de décès par la COVID-19 est important, soient vaccinées de façon prioritaire contre le SARS-CoV-2¹³. En raison d'une réponse immunitaire à la vaccination souvent diminuée chez ces sujets, une stratégie de « cocooning » (vaccination de l'entourage) doit être mise en place autour des personnes immunodéprimées adultes et enfants. Les données actuelles concernant la réponse vaccinale de ces sujets sont parcellaires. Il semble toutefois que cette stratégie de « cocooning » doit cibler actuellement en priorité :

- les personnes transplantées d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques,
- les personnes sous chimiothérapie lymphopénisante,
- les personnes recevant un traitement par anti-CD20,
- les personnes dialysées chroniques.

Bien que les vaccins constituent et restent, en complément des mesures barrières et d'isolement indispensables, le meilleur outil de prévention et de lutte contre la pandémie, la réponse vaccinale pourrait être non optimale chez certains sujets dont le statut immunitaire est altéré. Ces sujets et leurs entourages font parti des populations prioritaires identifiées pour la vaccination.

A noter que des études récentes ont montré une perte majeure d'immunogénicité et d'efficacité vaccinale dans certaines populations de patients immunodéprimés comme les receveurs de greffes d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH), les patients atteints d'une

¹² 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].

¹³ HAS. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 Vaccination prioritaire de l'entourage des personnes immunodéprimées contre le SARS-Cov-2. Validé par le Collège le 29 avril 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264056/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-prioritaire-de-l-entourage-des-personnes-immunodeprimees-contre-le-sars-cov-2

hémopathie lymphoïde et les patients traités par anticorps monoclonal anti-CD20 quelle qu'en soit l'indication^{14,15,16,17,18,19}.

Ainsi, depuis mai 2021, une 3^{ème} dose de vaccin est systématiquement recommandée pour « personnes atteintes de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ; les personnes atteintes de certains types de lymphomes traités par anti-CD20 ; les personnes atteintes pour les personnes ayant reçu une transplantation d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques ; sous chimiothérapie lymphopénisante ; traitées par des médicaments immunosuppresseurs forts ; dialysées chroniques après avis de leur médecin traitant qui décidera de la nécessité des examens adaptés ; au cas par cas pour les personnes sous immunosuppresseurs ne relevant pas des catégories précédentes ou porteuses d'un déficit immunitaire primitif »⁵. L'administration de cette 3^{ème} dose n'est pas conditionnée à un résultat de sérologie réalisée après la 2^{ème} dose.

Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50% des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3^{ème} dose de vaccin^{20,21}.

Dans ce contexte, l'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 a été suggérée comme une intervention prophylactique et thérapeutique potentielle contre la COVID-19.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en **prophylaxie post-exposition** de la COVID-19 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination⁵ ET

¹⁴ Lustig Y et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul 2;S2213-2600(21)00220-4.

¹⁵ Brian J Boyarski et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2204-2206.

¹⁶ Elisabeth A Griffiths and Brahm H Segal. Immune responses to COVID-19 vaccines in patients with cancer: Promising results and a note of caution. *Cancer Cell*. 2021 Jul 3;S1535-6108(21)00342-1.

¹⁷ Herishanu Y et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021 Jun 10;137(23):3165-3173.

¹⁸ Maneikis K et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2021 Jul 2;8(8):e583–92.

¹⁹ Victoria Furer et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jun 14; annrheumdis-2021-220647.

²⁰ Nassim Kamar et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2021 Jun 23;NEJMc2108861.

²¹ Benotmane I et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA*. Published online July 23, 2021.

appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes²².

4.2.2.1 Médicaments

Aucun médicament n'a actuellement une AMM dans la prise en charge prophylactique post-exposition de l'infection au SARS-CoV-2 dans la population concernée.

4.2.2.2 Compareurs non médicamenteux

Les compareurs non médicamenteux sont les gestes barrières (distanciation sociale, port de masque) ou mesure d'isolement du patient ou contact à risque.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), au regard des connaissances médicales avérées, en prophylaxie post-exposition de l'infection à SARS-CoV-2, chez des sujets adultes et enfants âgés de 12 ans et plus n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination⁵ ET appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes.

4.2.3 Traitements appropriés

En conclusion, il n'existe pas de traitement approprié en alternative à RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), en association des mesures barrières et d'isolement, en prophylaxie post-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 en particulier chez les sujets adultes et enfants âgés de 12 ans et plus n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination⁵ ET à très haut risque de forme sévère de COVID-19 OU les sujets séronégatifs²³ après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

04.3 La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée

S'agissant d'une maladie infectieuse aigue non rare, pouvant être grave ou invalidante, et dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, dans le cadre d'un traitement prophylactique post-exposition chez les sujets adultes et enfants âgés de 12 ans et plus n'ayant pas développé du fait de leur

²² Patients à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes: receveurs de greffes d'organes solides ; receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ; hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques ; patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil ; sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif ; patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

²³ adultes ou enfants 12 ans et plus

immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination⁵ ET à très haut risque de forme sévère de COVID-19 OU les sujets séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

04.4 Efficacité et sécurité fortement présumée de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 30 juillet 2021 que l'efficacité et la sécurité de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) sont fortement présumées dans la sous-indication suivante : « L'association casirivimab et imdevimab est indiquée en **prophylaxie post-exposition de la COVID-19** chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination⁵ [i.e patients non-répondeurs (séronégatifs ou titre d'anticorps anti-S <30 BAU) ou faiblement répondeurs (titre d'anticorps anti-S <260 BAU)] ET appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- Receveurs de greffes d'organes solides
- Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
- Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques
- Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif

OU chez les patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

Dans le cadre d'une administration en prophylaxie post-exposition, les sujets cas-contact doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant l'administration. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après l'exposition confirmée au SARS-CoV-2.

En contexte d'urgence, les patients tels que définis ci-dessus n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet ou avec une exposition à un patient COVID-19 dans les 7 jours après la dernière dose, peuvent également bénéficier de la prophylaxie post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique ».

04.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) représente une nouvelle modalité de prise en charge de la COVID-19 qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité et de tolérance dans la prophylaxie post-exposition des sujets adultes et enfants âgés de 12 ans et plus

n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination⁵ ET à très haut risque de forme sévère de COVID-19.

4.5.2 Données disponibles

Les données d'efficacité et de tolérance reposent sur les résultats des études cliniques réalisées chez des sujets en bonne santé ou souffrant d'une ou plusieurs pathologie(s) chronique(s) stable(s) et bien contrôlée(s), sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2 et non vaccinés de la COVID-19.

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les sujets non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination contre la COVID-19.

A noter que ces études n'ont pas été réalisées dans le contexte épidémiologique actuel avec la circulation de nouveaux variants pouvant avoir un impact sur l'efficacité du traitement. Bien que les données in vitro suggèrent que les variants circulants préoccupants sont sensibles à l'association casirivimab/imdevimab : 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), l'efficacité clinique n'a pas encore été établie vis-à-vis de ces variants qui sont pertinents au regard des indications concernées et du contexte épidémiologique actuel dominé par le variant delta²⁴.

L'efficacité et la tolérance de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) en **prophylaxie post-exposition de la COVID-19** ont été évaluées dans l'étude COV-2069, étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, composée de deux parties :

- La cohorte A, évaluant l'efficacité et la tolérance de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) en **prévention** de la COVID-19 chez des **sujets non infectés** (test RT-qPCR SARS-CoV-2 négatif) partageant le même foyer qu'un patient infecté par le SARS-CoV-2,
- La cohorte B évaluant l'efficacité et la tolérance de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) en **traitement préemptif** de la COVID-19 pour réduire les conséquences de la maladie chez des **sujets infectés** (test RT-qPCR SARS-CoV-2 positif), asymptomatiques et partageant le même foyer qu'un patient infecté.

4.5.2.1 Bénéfice pour le patient

Dans l'étude COV-2069²⁵, les sujets devaient être sans antécédents d'un test RT-qPCR ou sérologique positif au SARS-CoV-2 à tout moment avant la randomisation. Ils ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir une administration unique sous-cutanée (SC) de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) 1 200 mg ou du placebo.

²⁴ Santé publique France. Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2 réalisée conjointement par le CNR des virus des infections respiratoires et Santé publique France (15/07/2021). Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2> [Consulté le 23/07/2021].

²⁵ O'Brien MP et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination for Covid-19 Prevention. medRxiv 2021:2021.06.14.21258567.

L'association casirivimab/imdevimab a été administrée à la posologie de 1 200 mg, en 4 injections par voie SC au niveau de l'abdomen (ou des cuisses, au besoin)²⁶. Chaque injection contenait 300 mg de la combinaison casirivimab/imdevimab ; soit 120 mg/mL d'anticorps dans un volume final de 2,5 mL.

→ **Cohorte A de l'étude de COV-2069 (cas contacts non infectés) :**

Les sujets étaient des cas **contacts non infectés** (âgés de 12 ans et plus) au sein d'un foyer avec exposition à une personne diagnostiquée positive au SARS-CoV-2 (cas index) dans les 96 heures avant la randomisation et vivant à la même adresse que le cas index pendant au moins 28 jours.

Le critère de jugement principal était la proportion de sujets symptomatiques avec une infection au SARS-CoV-2 confirmée par test RT-qPCR au jour 28.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

- la proportion de participants avec une charge virale élevée ($> 10^4$ copies/mL),
- le nombre de semaines avec une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 confirmée par test RT-qPCR,
- le nombre de semaines avec une charge virale élevée ($> 10^4$ copies/mL),
- le nombre de semaines avec une infection symptomatique ou asymptomatique,
- la proportion de participants avec une infection confirmée (test RT-qPCR SARS-CoV-2 positive).

Un total de 2 475 sujets a été randomisé, dont 2 067 (83,5 %) avec un test RT-qPCR SARS-CoV-2 négatif et 1 505 (72,8 %) sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 (séronégatifs à l'inclusion). Ces 1 505 sujets ont reçu RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) (n=753) ou un placebo (n=752), et ont constitué la population d'analyse principale.

Principales caractéristiques des sujets à l'inclusion

L'âge moyen des sujets était de 42,9 ans (dont 8,7 % ≥ 65 ans) et 45,9 % étaient des hommes. Un tiers des sujets (30,5 %) avaient au moins un facteur de risque de COVID-19 sévère (cf. tableau 1) ; les principaux facteurs de risques étant l'âge ≥ 65 ans, l'IMC ≥ 35 kg/m² et le diabète. Très peu de sujets avec une maladie immunodépressive était inclus dans l'étude (< 1 %). La taille médiane du foyer, incluant le cas index et les autres membres du foyer qui n'étaient pas tenus de participer à l'étude était de 3 et 81,8 % des foyers étaient composés d'un seul sujet séronégatif avec un test RT-qPCR SARS-CoV-2 négatif.

Tableau 1. Sujets avec au moins un facteur de risque. Cohorte A de l'étude COV-2069

²⁶ Extrait du protocole de l'étude COV-2069 (p. 83) : « For study drug administration which requires multiple SC injections, it is recommended to use different quadrants of the abdomen (avoiding navel and waist areas) and upper thighs. During the dose administration, each injection must be given in a different anatomical location (eg, 1 injection administered in the right lower quadrant of the abdomen, another in the left lower quadrant of the abdomen, etc). For pediatric subjects (<12 years) only, a numbing cream may be used at the planned site(s) of injection. Adolescent (≥ 12 years) and adult subjects should not use numbing cream at the sites of injection as this will interfere with the safety assessment, ie, evaluation of injection site reactions. »

Facteurs de risque, n (%)	RONAPREVE (n=753)	Placebo (n=752)
Sujets avec au moins un facteur de risque	238 (31,6)	221 (29,4)
≥ 65 ans	76 (10,1)	55 (7,3)
IMC ≥ 35 kg/m ²	99 (13,1)	104 (13,8)
Insuffisance rénale chronique	17 (2,3)	11 (1,5)
Diabète	58 (7,7)	45 (6,0)
Maladie immunodépressive	5 (0,7)	2 (0,3)
Traitement immuno-modulateur	4 (0,5)	11 (1,5)
≥ 55 ans, avec une insuffisance cardiaque, de l'hypertension ou une maladie pulmonaire obstructive	99 (13,1)	90 (12,0)

Résultats

Critère de jugement principal

Chez les sujets qui n'étaient pas infectés par le SARS-CoV-2 à l'inclusion (test RT-qPCR SARS-CoV-2 négatif et séronégatifs), la survenue d'une infection symptomatique de COVID-19 confirmée par test RT-qPCR au jour 28 a été plus faible dans le groupe ayant reçu RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) que dans le groupe placebo : 1,5 % (11/753) versus 7,8 % (59/752) ; OR = 0,17 ; IC_{95%} [0,09 ; 0,33] (p<0,0001), soit une réduction relative du risque de 81 % par rapport au placebo.

Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 2.

Tableaux 2. Principaux résultats de la cohorte A de l'étude COV-2069

	RONAPREVE (N=753) n (%)	Placebo (N=752) n (%)	OR [IC95%]	p-value	RRR (%)
Critère de jugement principal					
Forme symptomatique de SARS-CoV-2 confirmée par test RT-qPCR au jour 28	11 (1,5)	59 (7,8)	0,17 [0,09 ; 0,33]	<0,0001	81,4
Critères de jugement secondaires hiérarchisés					
CV élevée (> 10 ⁴ copies/mL) n/N' (%)	12/745 (1,6)	85/749 (11,3)	0,13 [0,07 ; 0,24]	<0,0001	85,8
Nb de semaine de COVID-19 symptomatique	12,9	187,7	-	<0,0001	86
Nb de semaine de CV > 10 ⁴ copies/ml	14	136	-	<0,0001	90
Nb de semaine d'infection	41	231	-	<0,0001	82
Forme asymptomatique ou symptomatique de SARS-CoV-2 confirmée par test RT-qPCR au jour 28	36 (4,8)	107 (14,2)	0,31 [0,21 ; 0,46]	<0,0001	66,4

CV = charge virale ; RRR = réduction relative du risque ; N' = nombre de sujet pour lequel la charge virale était disponible.

Chez les sujets avec un test RT-qPCR SARS-CoV-2 négatif et séropositifs à l'inclusion, il n'a pas été observée de différence significative sur l'incidence d'une forme symptomatique : 0,4 % (1/235) versus 2,3% (5/222). Cependant, la séropositivité était un critère de non-inclusion, ce qui ne permet pas de conclure sur ce critère chez les sujets séropositifs.

Le faible nombre de sujets fragiles inclus et d'événements rapportés (formes symptomatiques) dans cette étude, limitent la qualité de la démonstration.

➔ **Cohorte B de l'étude de COV-2069 (cas contacts infectés) :**

Les sujets étaient des cas contacts infectés (âgés de 12 ans et plus) asymptomatiques au sein d'un foyer avec exposition à une personne diagnostiquée positive au SARS-CoV-2 (cas index) dans les 96 heures avant la randomisation et vivant à la même adresse que le cas index pendant au moins 28 jours.

Le critère de jugement principal était la proportion de sujets ayant développé une forme symptomatique de la COVID-19 dans les 28 jours suivant l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

- Le nombre de semaines avec une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 confirmée par test RT-qPCR,
- Le nombre de semaines avec une charge virale élevée (> 10⁴ copies/mL).

Un total de 314 sujets a été randomisé, dont 207 (66 %) séronégatifs, 84 (27 %) séropositifs et 23 (7 %) de statut sérologique indéterminé. Parmi les 207 sujets séronégatifs, trois sujets ont été exclus en raison d'une forme symptomatique diagnostiquée après la randomisation. Ainsi, 204 sujets ont reçu RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) (n=100) ou un placebo (n=104), et ont constitués la population d'analyse principale.

Principales caractéristiques des sujets à l'inclusion

L'âge moyen des sujets était de 40,9 ans (dont 10,3 % ≥ 65 ans) et 45 % étaient des hommes. Un tiers des sujets (31,8 %) avaient au moins un facteur de risque de COVID-19 sévère (cf. tableau 3) ; les principaux facteurs de risques étant l'âge ≥ 65 ans, l'IMC ≥ 35 kg/m² et le diabète. Très peu de sujets avec une maladie immunodépressive était inclus dans l'étude (< 1 %). La taille médiane du foyer, incluant le cas index et les autres membres du foyer qui n'étaient pas tenus de participer à l'étude était de 3 et 85,3 % des foyers étaient composés d'un seul sujet séronégatif avec un test RT-qPCR SARS-CoV-2 négatif.

Tableau 3. Sujets avec au moins un facteur de risque. Cohorte B de l'étude COV-2069

Facteurs de risque, n (%)	RONAPREVE (n=100)	Placebo (n=104)
Sujets avec au moins un facteur de risque	31 (31,0)	34 (32,7)
≥ 65 ans	8 (8,0)	13 (12,5)
IMC ≥ 35 kg/m ²	16 (16,0)	11 (10,6)
Insuffisance rénale chronique	2 (2,0)	3 (2,9)
Diabète	5 (5,0)	11 (10,6)
Maladie immunodépressive	1 (1,0)	1 (1,0)
Traitement immuno-modulateur	3 (3,0)	0
≥ 55 ans, avec une insuffisance cardiaque, de l'hypertension ou une maladie pulmonaire obstructive	13 (13,0)	15 (14,4)

Résultats

Critère de jugement principal

Chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2 et asymptomatiques à l'inclusion, la survenue d'une infection symptomatique de COVID-19 confirmée par test RT-qPCR dans les 28 jours a été plus faible dans le groupe ayant reçu RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) que dans le groupe placebo : 29,0 % (29/100) versus 42,3 % (44/104) ; OR = 0,54 ; IC_{95%} [0,30 ; 0,97] (p=0,0380), soit une réduction relative du risque de 31,5 % par rapport au placebo.

Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 4.

Tableaux 4. Principaux résultats de la cohorte B de l'étude COV-2069

	RONAPREVE (N=100)	Placebo (N=104)	OR [IC95%]	p-value	RRR (%)
Critère de jugement principal					
Forme symptomatique de SARS-CoV-2 confirmée par test RT-qPCR dans les 28 jours, n (%)	29 (29,0)	44 (42,3)	0,54 [0,30 ; 0,97]	0,0380	31,5
Critères de jugement secondaires hiérarchisés					
Nb de semaine de COVID-19 symptomatique	89,6	170,3	-	0,0273	45,3
Nb de semaine avec une CV > 10 ⁴ copies/ml	48	82	-	0,01	40

CV = charge virale ; RRR = réduction relative du risque ;

A noter que la proportion de participants ayant consulté aux urgences ou ayant été hospitalisés (critère le plus pertinent) a été analysée de manière descriptive dans cette étude, ce qui ne permet pas de conclure sur ce critère d'intérêt. Aucun patient (0/100) du groupe casirivimab/imdevimab n'a consulté aux urgences ou n'a été hospitalisés, versus 6/104 patients dans le groupe placebo.

Chez les sujets avec un test RT-qPCR SARS-CoV-2 positif et séropositifs à l'inclusion, il n'a pas été observée de différence significative sur l'incidence d'une forme symptomatique : 8,7 % (4/46) versus 13,2 % (5/38). Cependant, la séropositivité était un critère de non-inclusion, ce qui ne permet pas de conclure sur ce critère chez les sujets séropositifs.

Le faible nombre de sujets fragiles inclus et d'événements rapportés (consultations aux urgences/hospitalisations) dans cette étude, limitent la qualité de la démonstration. Par ailleurs la pertinence de la taille de l'effet en termes de réduction de la survenue d'une infection symptomatique versus placebo (RRR 31,5%) dans cette population est discutable.

4.5.2.2 Tolérance

→ Cohorte A de l'étude de COV-2069 (cas contacts non infectés) :

La population d'analyse comportait 1311 patients dans le groupe RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) versus 1306 dans le groupe placebo.

L'incidence des EI a été de 20,2 % (265/1311) dans le groupe RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) versus 29,0 % (379/1306) dans le groupe placebo.

L'incidence des EI considérés comme non liés au COVID-19 a été comparable entre les deux groupes (environ 16 %).

L'incidence des EIG a été faible et comparable entre les deux groupes de traitement : 0,8 % (10/1306) versus 1,1 % (15/1306).

Il y a eu 2 décès dans chacun des groupes de l'étude, qui n'ont pas été attribués à la COVID-19 ou à un médicament à l'étude. Tous les décès sont survenus après la période d'évaluation de l'efficacité de 28 jours.

Des réactions au site d'injection, toutes de grade 1 ou 2, ont été rapportées chez 4,2 % (55/1311) des patients du groupe RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) et 1,5 % (19/1306) dans le groupe placebo.

→ Cohorte B de l'étude de COV-2069 (cas contacts infectés) :

La population d'analyse comportait 155 patients dans le groupe RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) versus 156 dans le groupe placebo.

L'incidence des EI a été de 33,5 % (52/155) dans le groupe RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) versus 48,1 % (75/156) dans le groupe placebo.

L'incidence des EI considérés comme non liés au COVID-19 a été de 11,0 % (17/155) versus 16,0 % (25/156).

Aucun EIG n'a été observé dans le groupe RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) versus 2,6 % (4/156) dans le groupe placebo.

Aucun décès n'a été rapporté dans les deux groupes de traitement.

Les réactions au site d'injection avec RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) ont été d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2) chez 3,9 % (6/155) des patients versus 0,6 % (1/156) des patients dans le groupe placebo.

4.5.3 Plan de développement

Sans objet.

4.5.4 Conclusion

Dans le contexte actuel d'une 4ème vague épidémique avec un variant Delta associé à une contagiosité plus importante, les sujets atteints d'une immunodépression sévère et non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination sont exposés à un risque élevé de développer une infection au SARS-CoV-2 sévère.

Compte tenu d'un besoin médical majeur, de l'absence de traitement approprié et des données cliniques limitées mais rassurantes, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) est susceptible d'apporter un bénéfice potentiel en prophylaxie post-exposition chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination⁵ [i.e patients non-répondeurs (séronégatifs ou titre d'anticorps anti-S < 30 BAU/mL) ou faiblement répondeurs (titre d'anticorps anti-S < 260 BAU/mL)] ET appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes OU chez les patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19 (cf. Annexe : Rapport bénéfices/risques de RONAPREVE).

Cependant, en raison de la diversité des techniques de détection des anticorps anti-SARS-CoV-2, un titre d'anticorps anti-S < 30 BAU/mL ne peut être retenu pour définir les patients non répondeurs à la

vaccination. Ainsi, la Commission recommande de les définir par un titre d'anticorps anti-S inférieure au seuil de détection de la technique de mesure telle que précisée par le fabricant²⁷.

Par ailleurs, un seuil de faible réponse humorale post-vaccinale (titre d'anticorps anti-S < 260 BAU/mL) a été suggéré dans une étude britannique en préprint (non-revue par un comité de lecture indépendant)²⁸ dont l'objectif était de déterminer les niveaux d'anticorps associés à une protection contre le SARS-CoV-2 après deux doses de vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). Les auteurs soulignent que : « Ces analyses sont basées sur des cas de COVID-19 détectés dans une population principalement blanche au Royaume-Uni, qui étaient principalement dus aux variantes B.1.177 et B.1.1.7. Dans le contexte où ce ne sont pas les variants dominants causant la maladie, ou lorsque les tests de neutralisation utilisent différentes souches du virus, les relations modélisées entre les marqueurs immunitaires et les résultats de la maladie présentées ici peuvent ne pas s'appliquer. De plus, ces analyses ont été menées sur des échantillons prélevés après 2 doses de ChAdOx1 nCoV-19 et pourraient ne pas s'appliquer à la protection offerte par une seule dose du même vaccin ou à celle d'autres vaccins COVID-19 (vaccins à ARNm notamment). Le rôle potentiel des cellules T et l'interaction entre l'immunité humorale et cellulaire n'ont par ailleurs pas été évalués dans cette étude. » Ainsi, en l'état actuel des connaissances et sous réserve d'une validation par la communauté internationale, les patients faiblement répondeurs peuvent être défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre le seuil de détection²⁹ et 260 BAU/mL, après un schéma vaccinal complet et conformément aux recommandations⁵ (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2). La Commission sera vigilante à toutes nouvelles données susceptibles de faire évoluer ce seuil.

Par ailleurs, les données in vitro montrent que l'association casirivimab et imdevimab reste sensible aux variants prédominants en France (variants alpha et delta). A noter que la sensibilité du casirivimab en monothérapie est diminuée vis-à-vis des variants beta et gamma.

Cependant, le profil d'efficacité de ces anticorps monoclonaux dépendra de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France. Aussi, l'intérêt de ces traitements pourra évoluer selon le contexte épidémiologique.

Critères présumant le caractère innovant	<ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="checkbox"/> Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux sujets en termes d'efficacité et de tolérance.<input checked="" type="checkbox"/> Le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.<input checked="" type="checkbox"/> Absence d'inconnue importante relative à la tolérance.
---	---

Au regard des critères satisfaits, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) est susceptible d'être innovant en prophylaxie post-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes

²⁷ Sont considérés comme non répondeurs les patients dont la concentration ou le titre en anticorps anti-S est inférieur au seuil de positivité défini par le fabricant. Si le test sérologique présente une zone grise définie par le fabricant, les patients présentant une concentration ou un titre d'anticorps anti-S compris dans cette zone sont également considéré comme non répondeurs

²⁸ Shuo Feng et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. medRxiv 2021.06.21.21258528.

²⁹ La zone grise est définie par une plage de concentration non détectable par la technique de mesure sérologique.

et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination (patients non-répondeurs³⁰ ou faiblement répondeurs³¹) **ET** appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- receveurs de greffes d'organes solides,
- receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
- patients souffrant d'une hémopathie lymphoïde (leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (*chimeric antigen receptor T cell*) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques),
- patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (*Bruton tyrosine kinase*) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
- sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif,

OU chez les patients³² séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

Dans le cadre d'une administration en prophylaxie post-exposition, les sujets cas-contact doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant l'administration. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après l'exposition confirmée au SARS-CoV-2.

En contexte d'urgence, les patients tels que définis ci-dessus n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet ou avec une exposition à un patient COVID-19 dans les 7 jours après la dernière dose, peuvent également bénéficier de la prophylaxie post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

- ▶ La spécialité est destinée à prévenir une maladie grave, non rare et invalidante.

³⁰ Sont considérés comme non répondeurs les patients dont la concentration ou le titre en anticorps anti-S est inférieur au seuil de positivité défini par le fabricant. Si le test sérologique présente une zone grise définie par le fabricant, les patients présentant une concentration ou un titre d'anticorps anti-S compris dans cette zone sont également considéré comme non répondeurs.

³¹ Patient faiblement répondeur défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/mL et après un schéma vaccinal complet et conformément aux recommandations¹ (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2).

³² Adultes ou enfants 12 ans et plus

- ▮ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ▮ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ▮ RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), est susceptible d'être innovant dans l'indication concernée.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) dans l'indication « prophylaxie post-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination³³ (patients non-répondeurs³⁴ ou faiblement répondeur³⁵) ET appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- receveurs de greffes d'organes solides,
- receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
- patients souffrant d'une hémopathie lymphoïde (leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (chimeric antigen receptor T cell) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques),
- patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton tyrosine kinase) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
- sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif,

OU chez les patients³⁶ séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

Dans le cadre d'une administration en prophylaxie post-exposition, les sujets cas-contact doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant l'administration. Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après l'exposition confirmée au SARS-CoV-2.

En contexte d'urgence, les patients tels que définis ci-dessus n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet ou avec une exposition à un patient COVID-19 dans les 7 jours après la dernière dose, peuvent également bénéficier de la prophylaxie post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie.

³³ Ministère des Solidarités et de la Santé. DGS. 2021-DFS-Urgent 61 : Evolutions diverses de la campagne vaccinale. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> [Consulté le 02/08/2021].

³⁴ Sont considérés comme non répondeurs les patients dont la concentration ou le titre en anticorps anti-S est inférieur au seuil de positivité défini par le fabricant. Si le test sérologique présente une zone grise définie par le fabricant, les patients présentant une concentration ou un titre d'anticorps anti-S compris dans cette zone sont également considéré comme non répondeurs

³⁵ Patient faiblement répondeur défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/mL et après un schéma vaccinal complet et conformément aux recommandations¹ (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2).

³⁶ adultes ou enfants 12 ans et plus

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique. »

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demande d'autorisation d'accès précoce

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de cinq mois.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande la prise en charge par l'assurance maladie des tests sérologiques qui définiront les sujets non répondeurs à la vaccination anti-SARS-CoV-2.

La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements par anticorps monoclonaux, ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et que l'association casirivimab et imdevimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'un registre national de suivi de ces prophylaxies anti-COVID-19 qui conditionne l'octroi de cette autorisation d'accès précoce. Il aura pour objectif d'évaluer l'efficacité immuno-virologique et clinique dans ces divers groupes de patients et de suivre le risque d'émergence de résistance potentielle. La Commission souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée (incluant les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques) permettant de réévaluer l'intérêt de ce traitement prophylactique dans un délai maximum de deux mois. La Commission souhaite également être destinataire de toute nouvelle donnée permettant de mieux apprécier le seuil de réponse humorale post-vaccinale insatisfaisante (corrélat de séroprotection et d'efficacité vaccinale notamment avec les vaccins à ARNm et sur des variants dominants circulants).

La Commission souhaite être destinataire des données brutes de l'industriel collectées via le PUT-RD, étant entendu que ces données ne permettent pas d'identifier les patients traités et ce tous les deux mois à compter de la décision d'autorisation d'accès précoce.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet* : 26/07/2021 Date de l'avis de l'ANSM : 30/07/2021 Date d'examen et adoption : 03/08/2021
Parties prenantes (dont associations de sujets et d'usagers)	Oui : audition de l'ANRS-MIE, de la SPILF et de l'association RENALOO
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>RONAPREVE 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée</u> 1 flacon de 1332 mg/11,1 mL de casirivimab et 1 flacon de 1332 mg/11,1 mL de imdevimab (CIP : 34009 589 030 8 3) 1 flacon de 300 mg/2,5 mL de casirivimab et 1 flacon de 300 mg/2,5 mL de imdevimab (CIP : 34009 589 030 9 0)
Demandeur	ROCHE