



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS 18 MAI 2022

casirivimab / imdevimab
**RONAPREVE 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou
solution pour injection sous-cutanée**

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement **en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible** dans :

- le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et ayant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ;
- la prophylaxie post-exposition de la COVID-19 chez les adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) :
- n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations en vigueur (patients non-répondeurs¹ ou faiblement répondeurs²) et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19,
- 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.

¹ 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.

² 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).

Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.

Avis défavorable au remboursement dans la prophylaxie pré-exposition de la COVID-19.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières » 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 grave de la maladie.

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 3ème dose de vaccin. De plus, au vu de l'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les autres traitements préventifs et curatifs par antiviraux permettant de contribuer à réduire le risque de développer les formes graves de la maladie, les hospitalisations et les décès, constituent une arme complémentaire à celle de la vaccination pour lutter efficacement contre la pandémie, en particulier chez les sujets non répondeurs¹ ou faiblement répondeurs² à la vaccination.

Place du médicament

Dans le périmètre du remboursement :

Sur la base des données disponibles des études cliniques ayant montré :

- un effet bénéfique sur la :
 - réduction de l'incidence des formes symptomatiques de COVID-19 d'environ 80 % chez les cas contacts non-infectés (cohorte A de l'étude COV-2069) et d'environ 30 % chez les cas contacts infectés asymptomatiques (cohorte B de l'étude COV-2069),
 - réduction du risque de progression de forme sévère de la COVID-19 (hospitalisation > 24 heures ou décès) chez les patients atteints de forme légère à modérée de COVID-19 d'environ 70 % (étude COV-2067) ;
- des données *in vitro* suggérant une perte totale d'activité de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) vis-à-vis du sous-lignage BA.2 du variant Omicron (sous-variant actuellement majoritaire en France, 98,6 % des tests criblés) ;

la Commission considère que RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) pourrait constituer une option thérapeutique, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de l'association casirivimab/imdevimab, dans :

- la prophylaxie post-exposition de la COVID-19 chez les adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) :
 - n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations en vigueur (patients non-répondeurs¹ ou faiblement répondeurs²) et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19,
 - 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 ;
- le traitement curatif de la COVID-19 chez les adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg), qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et ayant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, tels que définis par les recommandations nationales.

La précocité d'administration par rapport au début des symptômes (dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes) est un point important.

Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) n'a pas de place en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 en l'absence d'étude clinique permettant d'apprécier son impact sur la morbi-mortalité et sur le parcours de soins et de vie des patients traités et de l'existence d'une alternative thérapeutique, EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab), ayant un meilleur niveau de preuve et qui est devenu l'option de référence en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19,

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, doit respecter le RCP.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements anti-COVID-19 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 RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) n'est pas destiné à être utilisé comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

La Commission relaye la demande des associations de patients sur la nécessité de faciliter l'accès au traitement contre la COVID-19 en ville.

En raison du contexte épidémiologique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la commission de la transparence disponible [sur www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)