

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de casirivimab de 20 mL contient 1 332 mg de casirivimab dans 11,1 mL (120 mg/mL) et chaque flacon d'imdevimab de 20 mL contient 1 332 mg d'imdevimab dans 11,1 mL (120 mg/mL).

Chaque flacon de casirivimab de 6 mL contient 300 mg de casirivimab dans 2,5 mL (120 mg/mL) et chaque flacon d'imdevimab de 6 mL contient 300 mg d'imdevimab dans 2,5 mL (120 mg/mL).

Casirivimab et imdevimab sont des anticorps monoclonaux humains d'isotype immunoglobuline humaine G-1 (IgG1)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle avec un pH de 6,0.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'association casirivimab et imdevimab est indiquée dans le traitement des formes symptomatiques légères à modérées de la COVID-19 chez les adultes ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

Pour être éligibles au traitement, les patients doivent être en capacité de recevoir le traitement dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes.

Les patients ne doivent pas nécessiter une oxygénothérapie du fait de la COVID-19.

- Les patients 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 <30 mL/min ou dialyse
 - Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur
 - Traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines
 - Traitement immunosuppresseur incluant rituximab

- Les patients à risque de complications :
 - Les patients parmi la liste suivante quel que soit l'âge :
 - Fibrose pulmonaire idiopathique
 - Sclérose latérale amyotrophique
 - Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes
 - Myopathies avec capacité vitale forcée <70%
 - Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)
 - Trisomie 21
 - Les patients entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies suivantes :
 - Obésité (IMC>30),
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
 - Hypertension artérielle compliquée,
 - Insuffisance cardiaque,
 - Diabète (de type 1 et de type 2),
 - Insuffisance rénale chronique,
- Les patients de plus de 80 ans,

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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.

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

Posologie

Le traitement doit être initié le plus rapidement possible après l'obtention du test virologique positif et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes.

De plus, un test de criblage pour la détection d'éventuels variants porteurs de la mutation E484K (ou d'autres variants selon les éventuelles préconisations des CNR des virus respiratoires) devra systématiquement être réalisé avant le traitement pour adapter la surveillance virologique. Le résultat de ce test est obligatoire pour l'administration du traitement dans les territoires où la circulation de ces variants est > 10% (voir rubrique 5.1 et éventuelles préconisations des CNR virus respiratoires).

Dose recommandée

La dose recommandée de l'association casirivimab et imdevimab est de 1200 mg de casirivimab et 1200 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse.

Durée et surveillance du traitement

Dose unique. Casirivimab et imdevimab doivent être administrés ensemble dans une même perfusion intraveineuse.

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

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

A ce stade, l'utilisation de l'association casirivimab et imdevimab est réservée aux patients adultes.

Mode d'administration

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

Pour les instructions concernant la dilution de l'association casirivimab et imdevimab, voir la rubrique 6.6.

Casirivimab et imdevimab doivent être administrés en association par perfusion intraveineuse sur une durée de 60 minutes (± 15 minutes) au moyen d'une ligne de perfusion intraveineuse munie d'un filtre stérile d'appoint ou en ligne de 0,2 micron. Le débit maximal de la perfusion est de 250 mL/h.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au casirivimab ou à l'imdevimab ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

Patient ayant une forme sévère de la COVID-19.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité notamment réactions liées à la perfusion

Des réactions graves d'hypersensibilité, incluant des réactions liées à la perfusion et des réactions anaphylactiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été observés avec les anticorps monoclonaux y compris avec l'association casirivimab et imdevimab pendant et au décours de l'administration. Les signes et symptômes peuvent inclure fièvre, frissons,

nausées, céphalées, bronchospasme, hypoxie, difficulté respiratoire, hypotension, hypertension, arythmie (par exemple fibrillation auriculaire, tachycardie, bradycardie), douleur ou inconfort thoracique, angio-œdème, irritation de la gorge, éruption cutanée y compris urticaire, prurit, myalgie, vertiges, fatigue, diaphorèse.

Aussi, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller de manière rapprochée les patients pendant toute la durée de la perfusion et pendant au moins une heure après l'arrêt du traitement.

Si des signes ou des symptômes cliniquement significatifs d'une réaction d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie apparaissent, arrêtez immédiatement la perfusion et débutez un traitement approprié.

Surveillance virologique

La mutation E484K est péjorative pour l'activité du casirivimab, voire de l'association casirivimab et imdevimab et pourrait émerger sous traitement.

Les patients feront l'objet d'une surveillance virologique à J7 post-traitement incluant une recherche de variants porteurs de la mutation E484K (ou d'autres variants selon les préconisations des CNR des virus respiratoires). En fonction des résultats, le calendrier des visites supplémentaires sera décidé en collégialité entre cliniciens et virologues avec des mesures d'isolement à mettre en place en tenant compte des recommandations en vigueur.

Si le traitement a été administré avant le résultat du test de criblage (voir rubrique 4.2) et qu'il s'avère que le patient est infecté par un variant porteur de la mutation E484K (ou d'autres variants selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) il conviendra de renforcer le suivi virologique en collégialité entre cliniciens et virologues et de mettre en place des mesures d'isolement tenant compte des recommandations en vigueur.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le casirivimab et l'imdevimab sont des anticorps monoclonaux qui ne sont pas excrétés par voie rénale ni métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 ; il est donc peu probable qu'il y ait des interactions avec la prise concomitante de médicaments qui sont excrétés par voie rénale ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450.

Une interaction avec les vaccins contre le SARS-CoV-2 n'a pas été étudiée et ne peut être exclue.

Si jugé nécessaire en cas d'infection post-vaccination contre le SARS-CoV-2, chez des patients répondant aux critères prédéfinis, l'association casirivimab et imdevimab pourrait être administrée au cas par cas en tenant compte de l'absence de données spécifiques à ce jour dans cette situation.

A ce jour, il n'y a pas de données sur la tolérance et l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 chez les patients qui ont reçu des anticorps monoclonaux neutralisants dans le cadre du traitement de la COVID-19.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du casirivimab et de l'imdevimab chez les femmes enceintes. Aucune étude de toxicité sur la reproduction animale n'a été réalisée, cependant, une étude de réactivité tissulaire croisée en utilisant des tissus humains foetaux et les anticorps casirivimab et imdevimab n'a pas décelé de fixation préoccupante sur le plan

clinique (voir rubrique 5.3). Il est décrit que les anticorps humains d'isotype IgG1 traversent la barrière placentaire, par conséquent, le casirivimab et l'imdevimab peuvent être transférés de la mère au fœtus lors de la grossesse. A ce jour, l'impact de ce transfert potentiel du casirivimab et de l'imdevimab pour le fœtus n'est pas connu.

Le casirivimab et l'imdevimab ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion du casirivimab et / ou de l'imdevimab dans le lait maternel ou le lait animal, les effets sur le nourrisson allaité ou les effets du traitement sur la production de lait. Les IgG maternelles sont présentes dans le lait maternel. Les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé du nourrisson doivent être pris en compte en même temps que les besoins cliniques de la mère d'être traitée par le casirivimab et l'imdevimab mais également en évaluant le risque potentiel de tout effet indésirable du casirivimab et de l'imdevimab sur l'enfant allaité ou de l'infection maternelle sous-jacente. Les patientes atteintes de la COVID-19 qui allaitent doivent appliquer les précautions nécessaires selon les recommandations en vigueur pour éviter d'exposer le nourrisson au virus.

Fertilité

Il n'y a pas eu d'étude permettant d'évaluer les effets du casirivimab et de l'imdevimab sur la reproduction.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'association de casirivimab et l'imdevimab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Plus de 2 100 personnes ont été exposées à l'association casirivimab et l'imdevimab par IV lors d'essais cliniques incluant des volontaires sains et des patients.

Le profil de sécurité d'emploi de l'association de casirivimab et imdevimab est à ce stade basé sur l'analyse des données de sécurité de l'étude R10933-10987-COV-2067, une étude clinique de phase I / II randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo chez des patients adultes ambulatoires présentant des symptômes légers à modérés de la COVID-19 (voir rubrique 5.1).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Tableau 1 : Les effets indésirables sont classés par classes systèmes organes en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1: Liste des effets indésirables:

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	indéterminée	Anaphylaxie, hypersensibilité
Blessures, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Réaction liée à la perfusion ¹

¹Les symptômes rapportés comme des réactions liées à la perfusion sont décrits ci-dessous dans « Hypersensibilité, y compris anaphylaxie et réactions liées à la perfusion ».

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité, y compris anaphylaxie et réactions liées à la perfusion :

Des réactions liées à la perfusion, de grade 2 ou plus sévères, ont été rapportées chez 1,5% des patients dans le bras évaluant une dose supérieure à celle recommandée. Ces réactions liées à la perfusion étaient de gravité modérée à type de pyrexie, frissons, urticaire, prurit, douleurs abdominales et rougeurs. Pour deux patients, les réactions liées à la perfusion (urticaire, prurit, bouffées de chaleur, pyrexie, essoufflement, oppression thoracique, nausées, vomissements) ont entraîné l'arrêt définitif de la perfusion. Tous les événements ont été d'évolution favorable après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Une réaction anaphylactique a été rapportée dans le cadre du programme de développement clinique. L'effet a commencé dans l'heure suivant la fin de la perfusion et a nécessité un traitement comprenant de l'adrénaline. L'évolution a été favorable.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Il n'y a pas d'expérience connue chez l'Homme de surdosage aigu avec l'association de casirivimab et imdevimab. Des doses allant jusqu'à 8 000 mg (4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab, qui correspondent à des doses 3 fois supérieures à la dose recommandée) ont été administrées dans les essais cliniques sans toxicité limitant la dose. Le traitement d'un surdosage doit comprendre des mesures générales de soutien, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec l'association de casirivimab et imdevimab.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Le casirivimab et l'imdevimab est une association de deux anticorps monoclonaux recombinants de type IgG1 non modifiés au niveau des régions du fragment constant (Fc), où chaque anticorps cible la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2. Le casirivimab et l'imdevimab ciblent sur la protéine S des épitopes différents et non chevauchants qui sont situés dans le domaine de liaison avec son récepteur cible. Le blocage de l'interaction de la protéine S avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) empêche le SARS-CoV-2 de se lier au récepteur ACE2, prévenant ainsi l'entrée du virus dans les cellules humaines ce qui permet une inhibition de l'infection des cellules hôtes.

Activité antivirale

L'activité neutralisante *in vitro* du casirivimab, de l'imdevimab et du casirivimab en association avec l'imdevimab contre le SARS-CoV-2 a été mesurée en détectant la neutralisation du virus dans un modèle dose-réponse utilisant une culture de cellules Vero E6. Il a été montré lors des tests de séroneutralisation par réduction des plages de lyse (PRNT50) que le casirivimab, l'imdevimab et le casirivimab en association avec l'imdevimab ont permis une inhibition de 50 % de l'infection du SARS-CoV-2 (isolat USA-WA1 / 2020) à une concentration respective de 37,4 pM (0,006 µg / mL), 42,1 pM (0,006 µg / mL) et 31,0 pM (0,005 µg / mL).

L'effet *in vivo* du casirivimab et de l'imdevimab a été évalué chez des macaques rhésus et des hamsters dorés syriens.

Résistance antivirale

Il existe un risque potentiel d'échec du traitement dû à l'émergence de variants du virus SARS-CoV-2 résistants à l'association casirivimab et imdevimab.

L'association de ces deux anticorps ciblant différents épitopes est susceptible de limiter le risque d'émergence de variants résistants sous traitement.

Les données disponibles, qui sont susceptibles d'évoluer en lien avec les préconisations des CNR des virus respiratoires, suggèrent un maintien de l'activité de chacun des composants de l'association et de l'association sur le variant britannique 20I/501Y.V1, lignée B.1.1.7 (sans la mutation E484K).

Selon les données *in vitro* de neutralisation, la mutation E484K commune aux variants sud-africain, 20H/501Y.V2, lignée B.1.351, et brésilien 20J/501Y.V3, lignée P.1 ou B.1.1.248, est péjorative pour l'activité d'un des deux composants de l'association, le casirivimab.

Bien que les données de pseudo-neutralisation réalisées par le laboratoire suggèrent un maintien de l'activité de l'association sur le variant sud-africain, ces éléments nécessitent d'être tempérés au vu des données de la littérature sur virus authentique qui vont dans le sens d'une activité impactée de l'association sur ce variant. Ces résultats nécessitent d'être confirmés.

Des variants d'échappement ont été identifiés suite au passage en culture cellulaire du Vesicular stomatitis virus (VSV) recombinant codant pour la protéine de spicule du SARS-CoV-2 en présence du casirivimab seul ou de l'imdevimab seul, mais pas en présence de l'association casirivimab + imdevimab.

Les variants qui ont montré une sensibilité réduite au casirivimab inclus les substitutions des acides aminés de la protéine de spicule du SARS-CoV-2 suivantes (*réduction de l'activité neutralisante du variant vs SARS-CoV-2 sauvage*): K417E (182 fois), K417N (7 fois), K417R (61 fois), Y453F (> 438 fois), L455F (80 fois), E484K (25 fois), F486V (> 438 fois) et Q493K

(> 438 fois). Les variants qui ont montré une sensibilité réduite à l'imdevimab incluent les substitutions suivantes : K444N (> 755 fois), K444Q (> 548 fois), K444T (> 1033 fois) et V445A (> 548 fois). L'association casirivimab + imdevimab a montré une sensibilité réduite aux variants K444T (6 fois) et V445A (5 fois).

Dans les essais de pseudo-neutralisation *in vitro*, le casirivimab avait une sensibilité réduite aux variants Q409E (4 fois), G476S (5 fois) et S494P (5 fois). L'imdevimab avait une sensibilité réduite (463 fois) au variant N439K.

Dans le cadre de l'essai clinique R10933-10987-COV-2067, les données intermédiaires ont indiqué qu'un seul variant (G446V) survenant à une fréquence allélique $\geq 15\%$, a été détecté chez 3/66 patients qui disposaient de données de séquençage nucléotidique (chez deux patients à l'inclusion, l'un du groupe placebo et l'un du groupe 2 400 mg de casirivimab + imdevimab, et chez un patient au jour 25 dans le groupe 8 000 mg de casirivimab + imdevimab). Le variant G446V avait une sensibilité réduite à l'imdevimab de 135 fois par rapport au phénotype sauvage lors du test de neutralisation des pseudoparticules VSV. Cependant le variant G446V a conservé une sensibilité au casirivimab et à l'association casirivimab + imdevimab. Des investigations sont en cours pour déterminer les mutations pouvant impacter l'activité de chaque anticorps monoclonal et de l'association, ainsi que les mutations pouvant émerger sous association.

Il est possible également que des variants résistants à la combinaison casirivimab + imdevimab aient une résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant le domaine de liaison au récepteur du SARS-CoV-2. L'impact clinique n'est pas connu.

Atténuation de la réponse immunitaire

L'administration d'anticorps comporte, en théorie, un risque d'atténuation de la réponse immunitaire endogène au SARS-CoV-2 et d'augmentation de la vulnérabilité des patients à une réinfection.

Données d'efficacité

Cette ATU de cohorte est octroyée pour une utilisation à titre exceptionnel au cas par cas au regard du contexte sanitaire lié à la pandémie de COVID-19, des données de mortalité dans la population cible, et de l'issue de l'évaluation européenne d'harmonisation dans le cadre d'un accès précoce. Le bénéfice de cette association d'anticorps monoclonaux, en phase précoce de la maladie, dans une population à haut risque, est attendu sur la base d'un rationnel pharmacodynamique de thérapie substitutive et des données préliminaires d'une étude de phase 2.

Ces anticorps monoclonaux font l'objet d'un programme d'accès compassionnel au niveau international.

Les données cliniques sont susceptibles d'être ajustées/complétées dans le cadre de la procédure d'évaluation européenne en cours pour cette association.

L'efficacité et la tolérance du casirivimab en association avec l'imdevimab a été évaluée chez 799 patients adultes ambulatoires atteints de la COVID-19 dans le cadre d'une étude clinique multicentrique, randomisée, en double-aveugle et contrôlée par placebo (Etude R10933-10987-COV-2067, NCT04425629).

Les patients ont été randomisés avec un ratio 1: 1: 1 dans chaque bras pour recevoir une unique perfusion intraveineuse (IV) de 2400 mg de l'association casirivimab/imdevimab (1200 mg de chacun des anticorps ; n = 266) telle que recommandée, et une plus forte dose de 8000 mg de l'association casirivimab/imdevimab (4 000 mg de chacun des anticorps, n = 267) ou d'un placebo (n = 266).

Une première analyse descriptive sur les paramètres virologiques a été menée sur les 275 premiers patients (Groupe d'analyse 1). Pour reproduire indépendamment les analyses descriptives menées chez les 275 premiers patients, les analyses sur les paramètres virologiques ont été menées ensuite chez les 524 patients suivants (groupe d'analyse 2). L'analyse des données cliniques a été menée sur l'ensemble des 799 patients de l'étude. (Groupe d'analyse 1/2).

Les données démographiques et les caractéristiques des patients à l'inclusion de ces 3 groupes d'analyse sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2: Données démographiques et caractéristiques des patients à l'inclusion (Etude R10933-10987-COV-2067)

Paramètre	Groupe d'analyse 1 n=275	Groupe d'analyse 2 n=524	Groupe d'analyse 1/2 n=799
Âge moyen (intervalle)	44 (18-81)	41 (18-89)	42 (18-89)
% de plus de 65 ans	7	7	7
% de patient à risque élevé* (≥ 1 facteur de risque d'évoluer vers une forme sévère de la COVID-19)	64	59	61
% de patient obèse	42	35	37
Durée médiane des symptômes (jours)	3	3	3
Paramètre Virologique à l'inclusion			
% de séronégatif	41	56	51
Moyenne log10 copies/mL	6.60	6.34	6.41
% Séropositif	45	34	38

Moyenne log10 copies/mL	3.30	3.49	3.43
----------------------------	------	------	------

*L'étude R10933-10987-COV-20671 a défini les patients à risque élevé de développer une forme sévère de la COVID-19 comme ceux présentant au moins un des facteurs de risque suivants: âge > 50 ans; IMC > 30 kg / m²; Maladie cardiovasculaire, y compris l'hypertension; Maladie rénale chronique, y compris celles sous dialyse; Maladie pulmonaire chronique, y compris l'asthme; Maladie métabolique chronique, y compris le diabète; Maladie chronique du foie; et immunodéprimé, sur la base de l'évaluation de l'investigateur.

Les paramètres virologiques du groupe d'analyse 1 (275 premiers patients) sont descriptifs. Dans le groupe d'analyse 2 (524 patients, analyse prospective), le critère d'évaluation virologique principal était la réduction de la charge virale journalière (log10 copies / mL) entre le jour de l'inclusion et le 7^{ème} jour (mesurée comme la différence moyenne quotidienne pondérée dans le temps (mean time-weighted-average daily change (TWA))). Le critère d'évaluation clinique principal (groupe d'analyse 1/2) était la proportion de patients nécessitant une ou plusieurs visites médicales relatives à l'évolution de la COVID-19.

Chez les patients qui avaient une charge virale >10⁷ copies/mL à l'inclusion, une réduction significative de la charge virale quotidienne moyenne pondérée dans le temps (TWA) du jour 1 jusqu'au jour 7 a été observée chez les patients (n=174) traités par l'association casirivimab (1200 mg) + imdevimab 1200 mg par rapport au placebo (n=256) (-0,75 log10 copies/ mL par rapport au placebo ; p <0,0001)

Chez les patients qui avaient une charge virale >10⁶ copies/mL à l'inclusion, une réduction significative de la charge virale quotidienne moyenne pondérée dans le temps (TWA) du jour 1 jusqu'au jour 7 a été observée chez les patients (n=224) traités par l'association casirivimab (1200 mg) + imdevimab 1200 mg par rapport au placebo (n=322) (-0,73 log10 copies/ mL par rapport au placebo ; p <0,0001)

Bien que la charge virale ait été utilisée pour définir le critère d'évaluation principal dans cet essai de phase 2, les données cliniques suggèrent également que l'association casirivimab + imdevimab semble être efficace sur le nombre de visite médicale (MAV) relative à l'évolution de la COVID-19 (critère d'évaluation secondaire). Les visites médicales comprenaient les hospitalisations, les visites aux urgences, les soins d'urgence ou les consultations par télémédecine ou au cabinet du médecin. Une proportion plus faible de patients traités par l'association casirivimab (1200 mg) + imdevimab (1200mg) avaient des MAV (2.8% pour l'association casirivimab + imdevimab vs 6.5% dans le bras placebo). Une analyse Post-hoc suggère également qu'une proportion plus faible de patients traités par l'association casirivimab + imdevimab a nécessité une hospitalisation ou une visite aux urgences par rapport au placebo (Tableau 3). En raison du faible nombre d'événements, l'efficacité potentielle de l'association casirivimab + imdevimab sur la réduction du risque d'hospitalisation par exemple, ne peut pas être clairement différenciée de la composante individuelle.

Tableau 3: Visites médicales chez tous les patients, mFAS, groupe d'analyse 1/2

Traitement	N	Evénements	Proportion de patients
Événements de visites médicales			

Placebo	231	15	6.5%
2400 mg casirivimab et imdevimab	215	6	2.8%
Événements d'hospitalisations ou de visites aux urgences			
Placebo	231	10	4.3%
2400 mg casirivimab et imdevimab	215	4	1.9%

Le groupe d'analyse 1/2 est défini comme les 665 patients inclus dans l'étude phase 1/2 R10933-10987-COV-2067.

Tableau 4: Visites médicales chez les patients à risque, mFAS, groupe d'analyse 1/2

Traitement	N	Evénements	Proportion de patients
Événements de visites médicales			
Placebo	142	13	9.2%
2400 mg casirivimab et imdevimab	134	3	2.2%
Événements d'hospitalisations ou de visites aux urgences			
Placebo	142	9	6.3%
2400 mg casirivimab et imdevimab	134	2	1.5%

Le groupe d'analyse 1/2 est défini comme les 665 patients inclus dans l'étude phase 1/2 R10933-10987-COV-2067.

Dans le groupe d'analyse 1/2, le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes était de 5 jours pour les patients (avec un facteur de risque ou plus de développer une forme sévère de la COVID-19) traités par l'association casirivimab + imdevimab, contre 7 jours pour les patients sous placebo. Le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes était de 5 jours pour les patients (avec deux facteurs de risque ou plus de développer une forme sévère de la COVID-19) traités par casirivimab + imdevimab, comparé à 11 jours pour les patients sous placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab chez 45 patients ambulatoires atteints de la COVID-19 âgés de 18 à 72 ans est linéaire et proportionnelle aux doses allant de 1200 mg à 4000 mg pour chacun des anticorps (traitement en association et administré par perfusion intraveineuse (IV)). Les paramètres pharmacocinétiques de chacun des anticorps après une administration IV de 2400 mg de casirivimab et d'imdevimab (1200 mg par anticorps) sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6: Paramètres pharmacocinétiques du casirivimab et de l'imdevimab chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19

Paramètres pharmacocinétiques ^a	casirivimab 1200 mg ^b	imdevimab 1200 mg ^b
Moyenne (SD) C _{max} (mg/L)	325 (214)	364 (265)
Moyenne (SD) AUC ₀₋₂₈ (mg•jour/L)	3393 (1887)	3492 (2916)
Moyenne (SD) C ₂₈ (mg/L) ^c	68.0 (45.2)	64.9 (53.9)

a C_{max} : n=22 ; AUC₀₋₂₈ : casirivimab n=16 et imdevimab n= 17; C₂₈: n=17

b A la dose de 2400 mg de casirivimab + imdevimab administré = 1200 mg de casirivimab + 1200 mg de imdevimab (1:1 ratio)

c Concentration observée 28 jours après l'administration

Métabolisme

Les voies métaboliques du casirivimab et de l'imdevimab n'ont pas été caractérisées. En tant qu'anticorps monoclonaux humains d'isotype IgG1, le casirivimab et l'imdevimab devraient être dégradés en petits peptides et acides aminés via les voies cataboliques de la même manière que les IgG endogènes.

Populations spécifiques

Les effets de l'âge, de l'insuffisance rénale ou de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab sont inconnus. L'insuffisance rénale ne

devrait pas avoir d'impact sur la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab, étant donné que les anticorps monoclonaux de poids moléculaire > 50 kDa ne sont pas connus pour être éliminés par voie rénale. De même, la dialyse ne devrait pas avoir d'incidence sur la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab.

Patients âgés

Il existe peu de données sur l'efficacité et la tolérance du casirivimab et de l'imdevimab chez les patients âgés de 65 ans et plus. Sur les 799 patients ambulatoires atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2 qui ont été randomisés dans l'essai clinique R10933-10987-COV-2067, 7% des patients avaient 65 ans ou plus et 2% des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. La pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes est inconnue.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les profils de toxicologie non clinique de l'association casirivimab et imdevimab ont été caractérisés par la conduite d'une étude de toxicologie à doses répétées chez des singes cynomolgus. Ces deux anticorps monoclonaux ont été administrés chaque semaine, seuls (50 mg / kg) par injection en bolus IV, et en combinaison (jusqu'à 150 mg / kg / anticorps) par injection IV ou SC. L'administration une fois par semaine de casirivimab, d'imdevimab, ou de l'association casirivimab + imdevimab a été bien tolérée à toutes les doses, sans effet toxique évident (lié ou non au traitement) pendant la période d'administration de 4 semaines ou au moment de l'autopsie des animaux. Une étude de réactivité croisée des tissus *ex vivo* a été menée à l'aide d'échantillons de tissus humains sains et de singes cynomolgus. Il n'y avait pas de marquage non spécifique du casirivimab ou de l'imdevimab dans aucun des tissus humains ou de singe utilisés, ce qui était attendu car ces deux anticorps sont dirigés contre une protéine exogène.

Génotoxicité/Cancérogénicité :

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérogène du casirivimab et de l'imdevimab.

Toxicité de la reproduction et du développement:

Il n'y a pas eu d'étude réalisée chez l'animal permettant d'évaluer les effets du casirivimab et de l'imdevimab sur la toxicologie de la reproduction et sur la fertilité

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

L-histidine
monochlorhydrate d'histidine monohydraté
polysorbate 80
saccharose
eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Flacon fermé

Selon les lots 9 ou 24 mois

Après ouverture

Une fois ouvert, le médicament doit être dilué immédiatement.

Solution diluée

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 36 heures à 2-8°C ou 4 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à 2-8°C, sauf si la méthode de dilution prévient tout risque de contamination microbienne.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Ne pas agiter.

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture et dilution, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Casirivimab et imdevimab sont fournis dans des flacons en verre (type 1) avec un bouchon en caoutchouc et une capsule aluminium amovible.

Chaque emballage contient 2 flacons par boîte :

- 1 flacon de 1 332 mg/11,1 mL de casirivimab et 1 flacon de 1 332 mg/11,1 mL d'imdevimab

ou

- 1 flacon de 300 mg/2,5 mL de casirivimab et 1 flacon de 300 mg/2,5 mL d'imdevimab

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions pour la dilution

L'association casirivimab et imdevimab doivent être administrés par voie intraveineuse uniquement. Les flacons sont à usage unique.

L'association casirivimab et imdevimab doivent être préparés par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique :

1. Sortir les flacons de casirivimab et d'imdevimab du réfrigérateur et les laisser atteindre la température ambiante pendant environ 20 minutes avant leur préparation. Ne pas exposer à une source de chaleur directe. Ne pas agiter les flacons.
2. Inspectez visuellement les flacons de casirivimab et d'imdevimab à la recherche de particules ou d'un changement de couleur avant de les administrer. Si l'un ou l'autre est observé, la solution doit être jetée et une nouvelle solution doit être préparée. La

solution de chaque flacon doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

3. Procurez-vous une poche pour perfusion IV contenant 250 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %.
4. Prélever 10 mL de casirivimab et 10 mL d'imdevimab dans chaque flacon respectif à l'aide de deux seringues séparées et les diluer ensemble dans la poche pour perfusion contenant la solution de chlorure de sodium injectable à 0,9%, (voir tableau 7). Jeter le produit restant dans les flacons.
5. Retournez manuellement la poche pour perfusion environ 10 fois pour la mélanger. Ne pas agiter. Ce produit ne contient aucun conservateur, en conséquence, la solution diluée pour perfusion doit être administrée immédiatement après sa préparation. Si une administration immédiate n'est pas possible, conserver la solution diluée pour perfusion de casirivimab et d'imdevimab au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 36 heures au maximum ou à une température ne dépassant pas 25°C pendant 4 heures au maximum. Si elle est réfrigérée, laisser la solution de perfusion revenir à la température ambiante pendant environ 30 minutes avant de l'administrer.

Tableau 7: Modalité de dilution recommandée pour l'association casirivimab et imdevimab en perfusion intraveineuse

	Dose d'anticorps	Volume à retirer du flacon	Nombre de flacons nécessaires^b	Débit maximal de perfusion	Durée minimale de perfusion
casirivimab et imdevimab Dose^a : 2 400 mg	casirivimab 1 200 mg	10 mL	1 flacon de 11,1 mL OU 4 flacons de 2,5 mL	250 mL/hr	60 minutes
	imdevimab 1 200 mg	10 mL	1 flacon de 11,1 mL OU 4 flacons de 2,5 mL		

^a1 200 mg de casirivimab et 1 200 mg d'imdevimab sont à administrer ensemble en une seule perfusion intraveineuse pour une dose totale de 2 400 mg.

^bUn flacon de 11,1 mL d'un anticorps peut être utilisé avec quatre flacons de 2,5 mL de l'autre anticorps pour préparer le traitement.

Une fois la perfusion terminée, rincer avec au minimum 25 à 50 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

ROCHE

4 Cours de l'Île Seguin

92650 Boulogne-Billancourt Cedex

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

CIP : 34009 589 030 8 3 : 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 9 0 : 1 flacon de 300 mg/2.5 mL de casirivimab et 1 flacon de 300 mg/2.5 mL de imdevimab

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Réservé à l'usage hospitalier