

N/Réf. : CIS 6 385 000 1

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

RONAPREVE

**(casirivimab et imdevimab) 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour
injection sous-cutanée**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 16 juillet 2021

Nom du demandeur : ROCHE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : RONAPREVE 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée

DCI/nom de code : casirivimab et imdevimab

Indications thérapeutiques revendiquées :

« L'association casirivimab et imdevimab est indiquée en prophylaxie post-exposition de l'infection au SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg ayant été exposés au SARS-CoV-2 (cas contact), non vaccinés ou ayant une condition médicale (pathologie ou traitement) rendant improbable une réponse à la protection vaccinale et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. »

« L'association casirivimab et imdevimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de l'infection au SARS-CoV-2 chez les patients 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 grave de la COVID-19. »

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament RONAPREVE (casirivimab et imdevimab) dans les indications thérapeutiques suivantes :**

« L'association casirivimab et imdevimab est indiquée en prophylaxie pré ou 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 [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
- 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 grave 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-PCR 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.

Dans le cadre d'une administration en prophylaxie pré-exposition, le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément et de façon répétée toutes les 4 semaines dès lors qu'il existe un risque d'être exposé au SARS-CoV-2. Les patients doivent avoir la confirmation d'un test RT-PCR négatif avant chaque administration.

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

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice de RONAPREVE validés par l'ANSM dans ces indications thérapeutiques et l'avis de l'ANRS-MIE du 22 juillet 2021 relatif aux critères de définition de la population cible pour une utilisation en prophylaxie des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2

Date : 30 JUIL. 2021

Signature : Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale de l'ANSM

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Les données concernant la qualité pharmaceutique ainsi que les données non cliniques ont déjà fait l'objet d'une évaluation positive dans le cadre de l'ATU de cohorte thérapeutique. Ces données sont également en cours d'évaluation dans le cadre de l'examen en continu au niveau européen (rolling review)
- Sur le plan clinique :

Bien que la vaccination constitue un des piliers de la prévention de l'infection au SARS-CoV-2, des impasses thérapeutiques se dessinent chez certains sujets dans l'incapacité de développer une réponse vaccinale satisfaisante du fait de leur immunodépression. Pour ces sujets, une prophylaxie (pré-exposition ou post-exposition au SARS-CoV-2) par administration d'anticorps monoclonaux peut être envisagée afin de réduire le risque d'infection au SARS-CoV-2 et de développer des symptômes, sur la base d'un rationnel pharmacodynamique de thérapie substitutive. Les populations ciblées par cette prophylaxie sont les sujets à très haut risque de forme sévère de COVID-19 et dans l'incapacité de développer du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination.

Prophylaxie post-exposition au SARS-CoV-2

L'efficacité de la bithérapie d'anticorps monoclonaux casirivimab/imdevimab (Ronapreve) dans la prophylaxie post-exposition au SARS-CoV-2 (sujets cas-contact avec test RT-PCR négatif) repose sur les données de la cohorte A de l'étude de Phase 3 COV-2069¹. Dans cette étude, 1505 sujets cas-contact avec un test RT-PCR négatif et une sérologie négative à l'inclusion ont été randomisés pour recevoir par voie sous-cutanée (SC) l'association casirivimab/imdevimab 1200 mg (600 mg par anticorps) (n=753) ou un placebo (n=752). Les caractéristiques démographiques à l'inclusion et les caractéristiques de la maladie étaient bien équilibrées entre les bras de traitement et placebo, avec un âge médian de 44 ans. Environ 30% des sujets inclus présentaient des facteurs de risque de COVID-19 sévère, dont 8.7% de sujets âgés de 65 ans et plus, mais une proportion très faible de patients immunodéprimés (0.5% ayant une pathologie immunosuppressive et 1% recevant un traitement immunosuppresseur). Selon les résultats disponibles, l'administration de l'association casirivimab/imdevimab a été associée à une réduction statistiquement significative de 81% du risque de développer jusqu'au jour 29 post-traitement une forme symptomatique de COVID-19 par rapport à l'administration de placebo. Une réduction statistiquement significative de l'incidence de toute infection au SARS-CoV-2 (test RT-PCR positif), du taux de charge virale (>10⁴ copies/ml) et de la durée des symptômes a également été observée. Bien que non statistiquement significatif en raison du faible nombre d'événements, un plus faible taux d'hospitalisation lié à la COVID-19 est également observé chez les sujets traités par la bithérapie casirivimab/imdevimab par rapport au placebo.

	Casirivimab et Imdevimab (dose unique de 1 200 mg, SC)	Placebo
Population d'analyse primaire : séronégative à l'inclusion	n = 753	n = 752
Risque d'une forme symptomatique de la COVID-19		
Jusqu'au jour 29 (critère d'évaluation principal)		
Réduction de risque (Odds ratio, p-Value)	81% (0.17; p < 0.0001)	
Nombre d'individus avec événements	11 (1.5%)	59 (7.8%)
Durant la première semaine¹		
Réduction de risque	72%	

¹ Etude COV-2069 : Essai clinique de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, étudiant l'efficacité et la sécurité de l'association du casirivimab et de l'imdevimab dans la prévention de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les contacts familiaux d'individus infectés par le SARS-CoV-2 (cas index)

(Odds ratio, nominal p-Value)	(0.27; p = 0.0005)	
Number of individuals with events	9 (1.2%)	32 (4.3%)
Après la première semaine¹		
Réduction de risque (Odds ratio, nominal p-Value)	93% (0.07; p = 0.0003)	
Nombre d'individus avec événements	2 (0.3%)	27 (3.6%)
Symptômes et charge virale		
Nombre total de semaines avec symptômes (critère secondaire)		
Réduction ²	93% (p < 0.0001)	
Nombre moyen de semaines avec symptômes chez les individus symptomatiques ³	1.2	3.2
Incidence de toute infection au SARS-CoV-2 confirmée par un test RT-qPCR positif (critère secondaire)		
Réduction de risque (Odds ratio, p-Value)	66% (0.31; p < 0.0001)	
Nombre d'individus avec événements	36 (4.8%)	107 (14.2%)
Nombre total de semaines avec une infection au SARS-CoV-2 (test RT-qPCR positif) quels que soient les symptômes (critère secondaire)		
Réduction ²	82% (p < 0.0001)	
Nombre moyen de semaines avec des individus infectés ³	1.1	2.2
Nombre total de semaines avec une charge virale élevée (>10⁴ copies/mL) (critère secondaire)		
Réduction ²	90% (p < 0.0001)	
Nombre moyen de semaines avec une charge virale élevée chez les individus positifs au SARS-CoV-2 (RT-qPCR) ³	0.4	1.3
Incidence d'une charge virale élevée (>10⁴ copies/mL) (critère secondaire)		
Réduction de risque (Odds ratio, p-value)	86% (0.13; p < 0.0001)	
Nombre d'individus avec événements ⁴	12/745 (1.6%)	85/749 (11.3%)
Hospitalisations ou visites aux urgences liées à la COVID-19¹		
Réduction de risque (nominal p value)	100% (p = 0.0621)	
Nombre d'individus avec événements	0 (0%)	4 (0.53%)
Tous les participants, quel que soit le statut sérologique à l'inclusion		
	1046	1021
Risque de la COVID-19 jusqu'au jour 29 (analyse de sensibilité)³		
Réduction de risque (Odds ratio, nominal p-value)	82% (0.17; p < 0.0001)	
Nombre d'individus avec événements	12 (1.1%)	66 (6.5%)

1. Ces analyses ne faisaient pas partie du plan d'analyse statistique pré-planifié, les valeurs p sont donc nominales
2. Basé sur la durée normalisée pour 1000 sujets
3. Pré-spécifié mais non inclus dans la hiérarchie des tests d'hypothèse
4. Seuls les participants ayant une charge virale post-inclusion ont été inclus

La proportion de patients immunodéprimés est très faible dans cette étude, ne permettant pas de conclure de manière définitive sur l'efficacité de l'association casirivimab/imdevimab dans la population cible revendiquée dans le cadre de cet accès précoce. Néanmoins, sur la base d'un rationnel pharmacodynamique de thérapie substitutive, il n'est pas attendu que la stratégie de protection par administration d'anticorps monoclonaux (AcM) soit moins efficace chez les immunodéprimés que chez les immunocompétents.

Par ailleurs, les données disponibles suggèrent un maintien du pouvoir neutralisant de l'association casirivimab/imdevimab sur les différents variants circulants du SARS-CoV-2, notamment sur le variant Delta.

Les données de sécurité d'emploi du casirivimab/imdevimab issues de l'étude COV-2069 portent sur 1466 participants inclus dans la cohorte A de l'étude (sujets ayant un diagnostic RT-PCR négatif à l'inclusion) ou dans la cohorte B (sujets ayant un diagnostic RT-PCR positif à l'inclusion) et qui ont reçu une dose de 1200 mg par voie sous-cutanée.

Dans les deux cohortes, la proportion de participants ayant eu au moins un événement indésirable (EI) était supérieure dans le bras placebo par rapport au bras casirivimab/imdevimab. Il en est de même pour la proportion de sujets ayant eu au moins un événement de grade 3 ou plus ou un événement indésirable grave. Le laboratoire note que la plupart des EI étant reliés à la COVID-19, la plus grande fréquence dans le groupe placebo pourrait refléter le bénéfice apporté par les AcM. Les réactions au site d'injection d'intensité légère à modérée (Grade 1 et 2) sont plus fréquemment rapportées dans le bras traitement que dans le bras placebo (4,2% versus 1,5% dans la cohorte A, 3,9% versus 0,6% dans la cohorte B). Il n'y a pas eu de réactions au site d'injection ni de réaction d'hypersensibilité de grade 3 ou plus. Quatre décès ont été rapportés dans la cohorte A, deux dans chaque bras, aucun n'a été relié au traitement et tous sont survenus après la période de suivi de 28 jours. Il n'y a pas de décès dans la cohorte B.

On dispose également des données de pharmacovigilance issues des rapports de synthèse de l'ATU de cohorte (ATUc) pour la bithérapie casirivimab/imdevimab mise en place en mars 2021 dans le traitement de la COVID-19 chez les patients à risque élevé d'évolution vers une forme grave. Selon le rapport N°3 couvrant la période du 15 mai au 15 juin 2021, 408 patients ont été inclus dans l'ATUc dont 327 patients ont reçu le traitement. Il n'y a pas eu de signal de pharmacovigilance mis en évidence depuis le début de cette ATUc.

Compte-tenu de ces données cliniques d'efficacité et de sécurité, ainsi que des données d'activité virologique de cette bithérapie sur les différents variants du SARS-CoV-2 en circulation (notamment les données *in vitro* de neutralisation sur pseudovirus et sur certains variants authentiques du SARS-CoV-2), et tenant compte :

- du contexte sanitaire lié à la pandémie de COVID-19, notamment au regard de la circulation des variants d'intérêts,
- des données sur le niveau de la réponse vaccinale dans la population ciblée par cet accès précoce
- des données de mortalité dans la population cible de ce traitement,
- de l'avis de l'ANRS-MIE du 22/07/2021 relatif aux critères de définition de la population cible pour une utilisation en prophylaxie des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2,

l'ANSM considère que le rapport bénéfice-risque de l'association casirivimab / imdevimab en prophylaxie post-exposition des sujets cas-contact avec un test RT-PCR négatif, à risque très élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie et n'ayant pas développé une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination ou n'ayant pas eu un schéma complet de vaccination est présumé favorable.

Prophylaxie pré-exposition au SARS-CoV-2

L'efficacité de l'association casirivimab/imdevimab en prophylaxie pré-exposition, dans un schéma d'administration avec une dose de charge de 1200 mg suivie de doses mensuelles de 600 mg, repose sur les données d'efficacité et de pharmacocinétique de l'étude en prophylaxie post-exposition COV-2069, des données de pharmacocinétique de l'étude de Phase 1 HV-2093² ainsi que sur de la modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD).

Dans l'étude HV-2093, 969 participants volontaires sains ont été randomisés pour recevoir par voie SC l'association casirivimab + imdevimab 1200 mg (600 mg par anticorps) (n=729) ou un placebo (n=240) administrée une fois par mois pendant 6 mois. Les données pharmacocinétiques et la modélisation PK/PD suggèrent qu'une dose de charge de 1200 mg, suivie de doses mensuelles de 600 mg (300 mg par anticorps), administrées par voie SC ou IV, permet d'assurer des concentrations efficaces de chaque anticorps pour maintenir une activité antivirale satisfaisante dans un contexte de traitement préventif (concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre équivalentes aux concentrations sériques moyennes mesurées à J29 dans l'étude en prophylaxie post-exposition COV-2069).

² Etude HV-2093 : Essai de Phase 1, randomisé, en double-aveugle, contrôlé par placebo, évaluant la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénéité de doses répétées en sous-cutanée de casirivimab et imdevimab chez des adultes volontaires.

Table 30: Observed Day 29 Concentrations¹ for a Single 1200 mg SC Dose and Population PK Predicted Trough Concentrations of REGN10933 and REGN10987 at Steady-State for the Proposed SC and IV Chronic Prevention Dosing Regimens

	Observed Day 29 Concentration (mg/L)		Population PK Model-Predicted C _{trough,ss} (mg/L) ²	
	REGN10933	REGN10987	REGN10933	REGN10987
Mean (SD) [N]	30.4 (11.9) [83]	24.6 (9.65) [84]		
SC Median (p05, p95) ³			31.3 (15.2, 61.1)	24.4 (12.7, 44.7)
IV Median (p05, p95) ⁴			39.1 (17.4, 79.2)	29.3 (13.9, 56.7)

¹ Single 1200 mg SC dose of REGN-COV2 in Sentinel + Safety Groups in study COV-2039A

² Based on population PK simulations performed in N=1000 virtual subjects

³ 1200 mg SC REGN-COV2 loading dose + 600 mg SC Q4W REGN-COV2 maintenance dose starting 28 days after loading dose

⁴ 1200 mg IV REGN-COV2 loading dose + 600 mg IV Q4W REGN-COV2 maintenance dose starting 28 days after loading dose

De plus, bien que non statistiquement significatif en raison du faible nombre d'évènements et n'étant qu'un critère d'évaluation exploratoire de l'étude, il peut être noté une réduction du risque de développer des symptômes de la COVID-19 avec le traitement par casirivimab et imdevimab par rapport au placebo : 3/729 (0,4%) pour le bras de traitement contre 12/240 (5,0%) pour le placebo. Aucun des sujets symptomatiques dans le bras de traitement n'a eu un test RT-PCR positif, alors que 9 des 12 sujets symptomatiques du bras placebo avaient un test RT-PCR positif.

Par ailleurs, les données de sécurité d'emploi de l'étude HV-2093 portent sur 729 patients randomisés dans le bras casirivimab/imdevimab ayant reçu une dose de 1200 mg SC toutes les 4 semaines pendant 6 mois. Le tableau suivant présente un aperçu des évènements indésirables rapportés dans l'essai (cut-off au 13 mai 2021) :

	Placebo N=240	REGN-COV 1200mg Q4W N=729
Sujets avec au moins un EI	111 (46.3%)	380 (52.1%)
Sujets avec au moins un EI de Grade 3 ou plus	2 (0.8%)	5 (0.7%)
Sujets avec au moins un EIG	1 (0.4%)	3 (0.4%)
Sujets avec au moins un EI d'intérêt	0	0
Sujets avec au moins un EI entraînant l'arrêt du traitement	11 (4,6%)	9 (1.2%)
Sujets avec au moins un EI ayant entraîné le décès	0	0
Réactions au site d'injections	38 (15.8%)	252 (34.6%)
Fatigue	6 (2.5%)	21 (2.9%)
Céphalée	18 (7.5%)	58 (8.0%)
Nausée	6 (2.5%)	22 (3.0%)

Les participants ayant reçu la bithérapie ont présenté plus d'EI que ceux ayant reçu le placebo, essentiellement en raison des réactions au site d'injection (34,6% dans le bras AcM, 15,8% dans le bras placebo). La fréquence

de ces réactions semble s'accroître à partir de la 5^e injection. Il s'agit de réactions légères à modérées de Grade 1 et 2. Il n'y a pas eu de réactions au site d'injection de Grade 3 ou plus, ni de réactions d'hypersensibilité. Par ailleurs, quatre cas de lymphadénopathie localisée (0,5%) ont été rapportés chez les participants ayant reçu l'association casirivimab/imdevimab contre aucun dans le bras placebo. Neuf participants ont arrêté le traitement par casirivimab/imdevimab en raison d'un événement indésirable dont deux pour une infection par le SARS-CoV-2.

Ainsi, considérant :

- l'efficacité escomptée du schéma de doses proposé (1200 mg en dose de charge suivi de doses mensuelles de 600 mg par voie SC ou IV) sur la base des données pharmacocinétiques et de modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique,
- des données de tolérance disponibles avec une administration mensuelle à des doses plus élevées (1200 mg/mois),
- des données d'activité virologique sur les différents variants du SARS-CoV-2 en circulation (notamment les données *in vitro* de neutralisation sur pseudovirus et sur certains variants authentiques du SARS-CoV-2),

Et tenant compte :

- du contexte sanitaire lié à la pandémie de COVID-19, notamment au regard de la circulation des variants d'intérêts,
- des données sur le niveau de la réponse vaccinale dans la population ciblée par cet accès précoce,
- des données de mortalité dans la population cible de ce traitement,
- de l'avis de l'ANRS-MIE du 22/07/2021 relatif aux critères de définition de la population cible pour une utilisation en prophylaxie des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2,

l'ANSM considère que le rapport bénéfice-risque de l'association casirivimab / imdevimab en prophylaxie pré-exposition des sujets exposés au SARS-CoV-2, à risque très élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie et n'ayant pas développé une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination, est présumé favorable.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament RONAPREVE (casirivimab et imdevimab) dans les indications thérapeutiques précitées.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés pour RONAPREVE par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Conformément aux dispositions prévues à l'article R. 5121-144 du code de la santé publique, afin de disposer du médicament dans des délais compatibles avec les besoins actuels et étant donné qu'il n'est pas destiné à être délivré directement au patient, une dérogation est octroyée, pour une durée maximale de un an, en ce qui concerne la langue utilisée pour les mentions de l'étiquetage ; celles-ci pourront donc être rédigées dans un premier temps en anglais.

Annexe 2 : RCP, étiquetage et notice

Annexe 3 : Avis de l'ANRS-MIE du 22/07/2021 relatif aux critères de définition de la population cible pour une utilisation en prophylaxie des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2