

AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
ou solution pour injection sous-cutanée (RONAPREVE)
PROPHYLAXIE

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°1

Période du 04 août 2021 au 15 octobre 2021

I. Introduction

Casirivimab et Imdevimab est une association de deux anticorps monoclonaux neutralisants recombinants qui ciblent spécifiquement la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2.

Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) ou solution pour injection sous cutanée (SC) bénéficie d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) depuis le 04/08/2021 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) dans les indications suivantes :

- **« Prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2**

L'association Casirivimab et Imdevimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, non répondeurs à la vaccination après un schéma vaccinal complet du fait de leur immunodépression conformément aux recommandations en vigueur, 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 lymphoïde 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 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 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-qPCR négatif avant chaque administration.

- **Prophylaxie post-exposition de l'infection à SARS-CoV-2**

L'association Casirivimab et Imdevimab est indiquée en prophylaxie post-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination du fait de leur immunodépression, après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations vaccinales en vigueur, et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19, tels que définis par l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales)-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 lymphoïde 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) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques),
- Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil,
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif,

OU 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. »

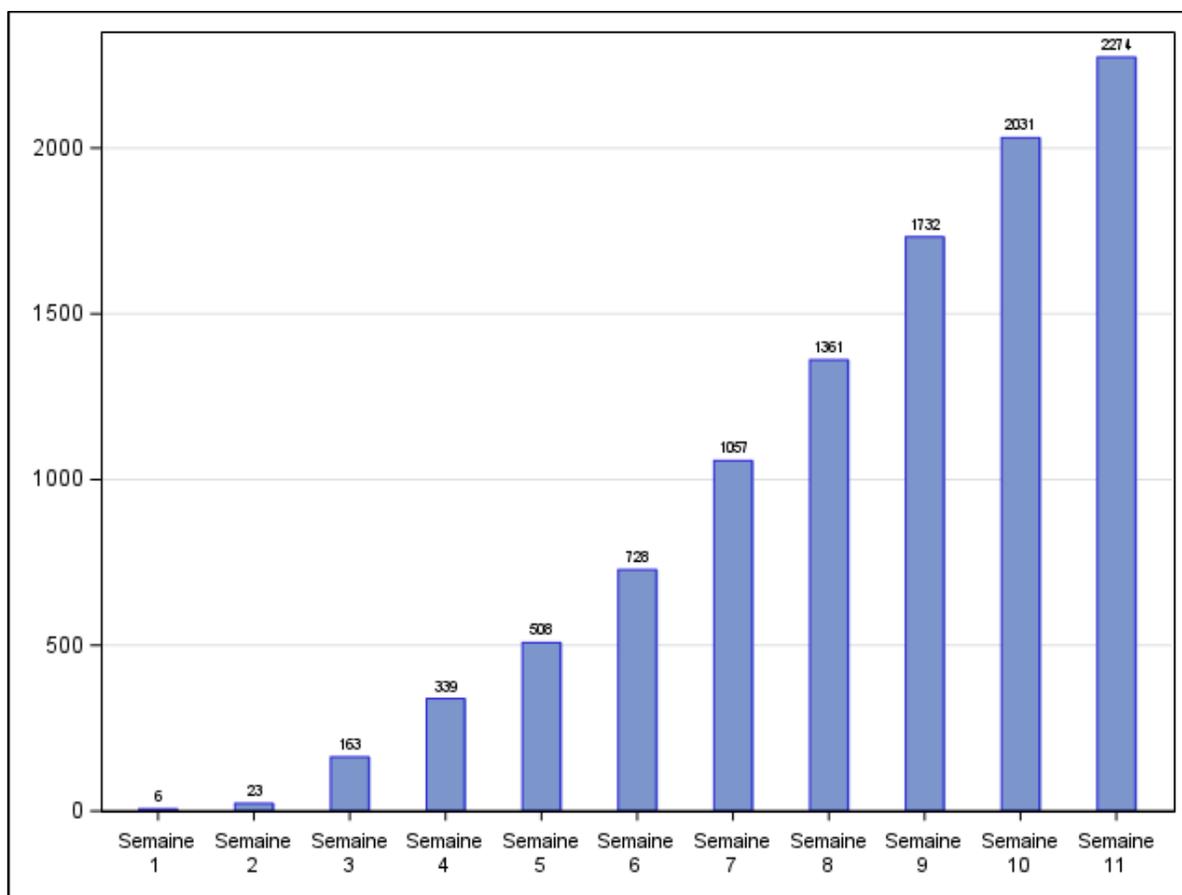
Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) ou solution pour injection sous cutanée (SC) bénéficie également d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 8 mars 2021 dans le traitement curatif des patients atteints de la maladie COVID-19. Les données collectées dans le cadre de l'ATUc font l'objet d'un rapport séparé.

II. Données recueillies dans le cadre de l'AAP pré-exposition

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a/ sur la période considérée

Sur la période du 04 août au 15 octobre 2021, 2274 patients ont été inclus dans l'AAP pré-exposition. La dynamique hebdomadaire des inclusions est représentée dans la figure suivante.



L'Occitanie (445 patients ; 19,6 %) et l'Île-de-France (360 patients ; 15,8 %) sont les régions les plus représentées en nombre de patients en ITT.

Parmi les 2274 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 1259 d'entre eux (55,4 %) malgré les relances effectuées auprès des équipes soignantes.

Caractéristiques principales des patients exposés :

Les caractéristiques principales des **1259 patients exposés** sont les suivantes :

- 760 hommes (60,5 %) et 497 femmes (39,5 %) [(2 données manquantes (DM))];
- Age médian : 63 ans (17 - 88) ;
- Poids médian : 72 kg (36 – 164) ;
- L'IMC médian : 24,8 kg/m² (15 – 55,5) (13 DM).

Statut virologique et immunologique à l'inclusion :

- Test RT-qPCR nasopharyngé de diagnostic de l'infection à SARS-Cov 2 négatif à l'inclusion pour tous les patients.
- 1250 patients exposés (99,3 %) étaient éligibles à la vaccination et ont reçu au moins une dose de vaccin. 9 patients exposés (0,7 %) étaient non éligibles à la vaccination.
- Taux moyen d'anticorps anti-S : 2,11 ± 7,57 BAU/ml / taux médian : 0 (0-131) (7 DM).
- 1245 patients exposés (99,4 %) étaient non répondeurs à la vaccination (taux d'anticorps

anti-S \leq 30 BAU/mL) et 7 patients exposés (0,6 %) étaient faiblement répondeurs à la vaccination (taux d'anticorps anti-S \geq 30 - 260 BAU/mL]) (7 DM).

Facteurs de risque de forme sévère de la COVID-19

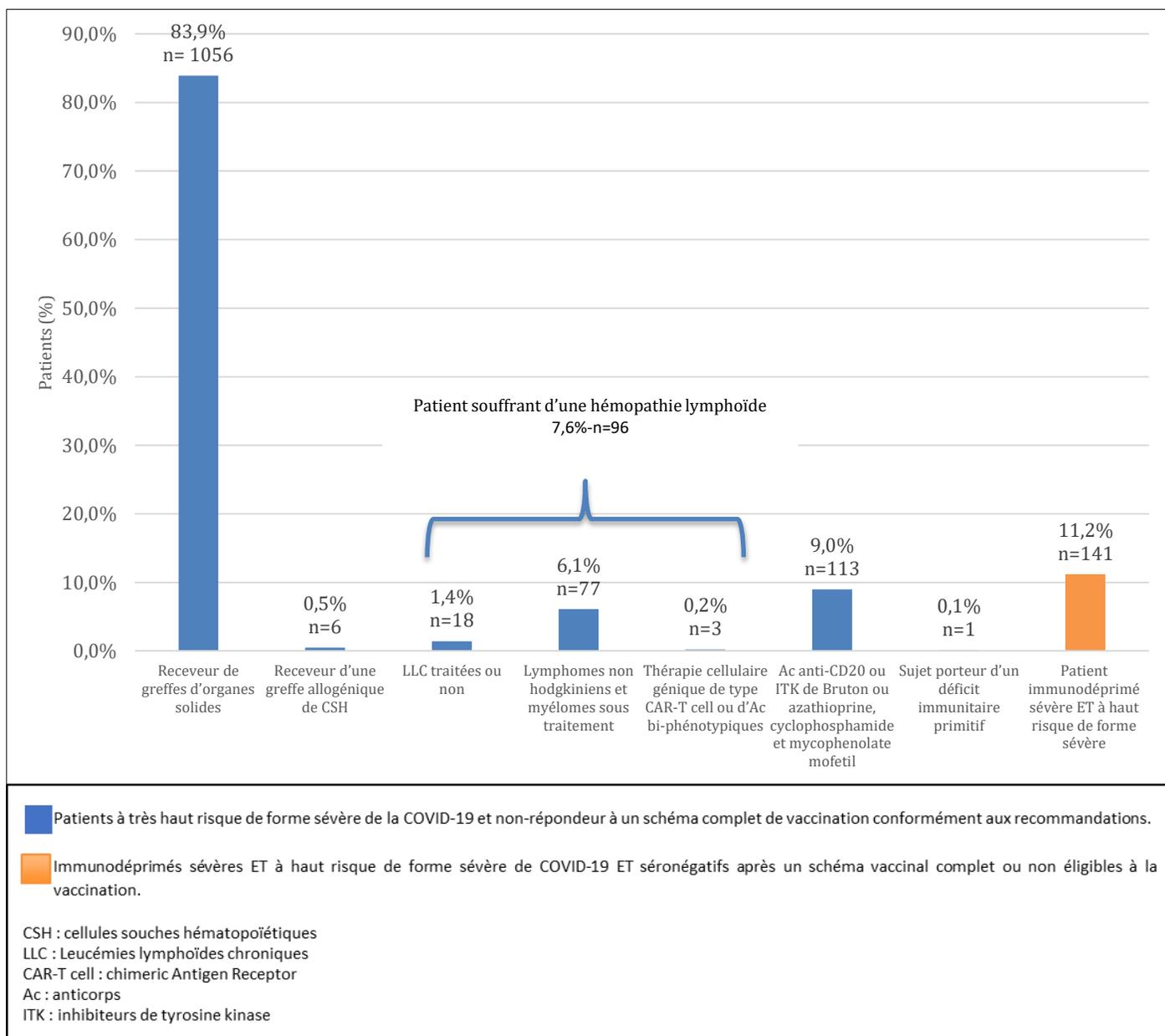
Parmi les 2 catégories de patients à risque de forme sévère de la COVID-19 :

- 1220 patients exposés (96,9 %) à très haut risque de forme sévère de la COVID-19 et non-répondeur à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations (critère n°1).
- 141 patients exposés (11,2 %) immunodéprimés sévères et à haut risque de forme sévère de COVID-19 et séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination (critère n°2).

1118 patients (88,8 %) répondaient uniquement au critère n°1, 39 (3,1 %) répondaient uniquement au critère n°2 et 102 (8,1 %) répondaient aux deux critères.

Il est à noter que la majorité des patients inclus dans l'AAP (83,9 %), présentaient au moins le critère " Receveur de greffes d'organes solides".

Facteurs de risque des patients exposés (période-AAP pré-exposition)

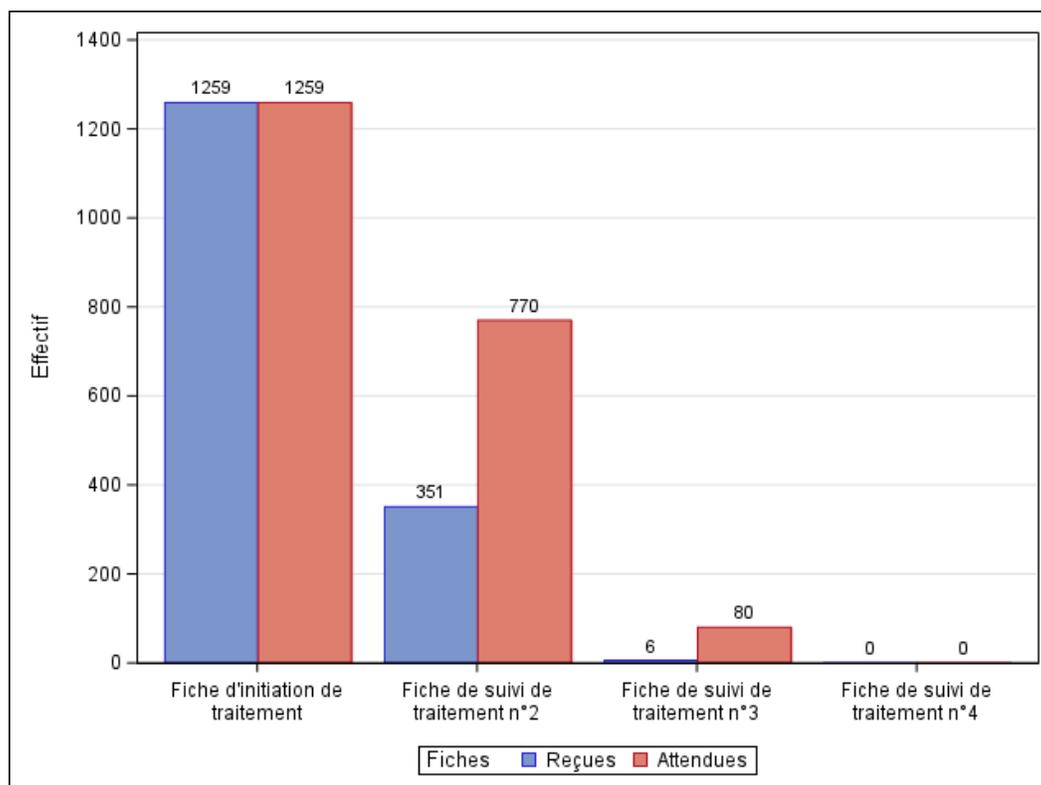


Un même patient pouvait avoir plusieurs facteurs de risque.

Données de suivi :

- Parmi les 1259 patients exposés, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 352 patients (soit un taux de retour de 28,0 %) malgré les relances effectuées auprès des équipes soignantes. Pour les 907 autres, seule la fiche d'initiation a été renseignée.
- Durée de suivi médiane : 0,1 mois (0 – 2,1) (40 DM).

Détail des visites réalisées chez les patients exposés (période-AAP pré-exposition)



- **Initiation du traitement :**

- 1^e administration confirmée pour 1259 patients.
- 479 patients (39,4 %) ont reçu le traitement par voie IV et 737 patients (60,6 %) par voie SC (43 DM).
- Administration complète pour 1230 patients (28 DM). (Pour un patient, l'administration était incomplète pour une raison non renseignée.)

- **Suivi de traitement n°2 (351 patients)**

Administration du traitement

- 2^e administration confirmée pour 337 patients (97,7 %, 6 DM).
- Délai moyen entre la 1^e et la 2^e administration : $29,3 \pm 3$ jours (16-42) (14 DM). Pour 3 patients, le délai était inférieur à 21 jours, pour 311 patients, le délai était compris entre 21 et 35 jours et pour 9 patients, le délai était supérieur à 35 jours.
- 32 patients (9,6 %) ont reçu le traitement par voie IV et 301 patients (90,4 %) par voie SC (4 DM).
- Administration complète pour 333 patients (4 DM).
- 8 patients n'ont pas reçu la seconde administration
 - 2 patients sont devenus positifs au SARS-CoV-2 (test RT-qPCR)
 - Pour 5 patients, la sérologie IgG anti-S était considérée par les prescripteurs comme élevée justifiant une absence de seconde

administration de Casirivimab et Imdevimab.

Pour rappel et conformément au PUT-RD, 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.

- Pour un patient, la raison n'était pas précisée.

Statuts virologiques et immunologiques

- Aucun patient ayant reçu la première et la deuxième administration n'est devenu positif au SARS-Cov2 quel que soit le délai entre les deux administrations
- 2 (0,6 %) patients sont devenus positifs au SARS-CoV-2 dans le mois suivant la première administration (Patients pour lesquels la 2e administration n'a pas été réalisée). Ces patients étaient asymptomatiques.
- Taux d'anticorps anti-S (BAU/mL) moyen avant la seconde administration: 11078,28 ± 13551,50 / médian 8461,20 (0 – 80000) (183 DM)
- Taux d'anticorps anti-N (BAU/mL) moyen avant la seconde administration: 1430,94 ± 7148,53/ médian 0 (0 – 40000) (228 DM)

Symptômes

- Aucun patient devenu symptomatique (18 DM).
- Aucun patient hospitalisé (22 DM).
- Aucun recours à une oxygénothérapie ou augmentation des besoins en oxygénothérapie du fait de la Covid-19 (21 DM).
- Aucun patient n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19 (24 DM).

● **Suivi de traitement n°3 (6 patients)**

Administration du traitement

- 3^e administration confirmée pour 5 patients (83,3 %).
- Délai moyen entre la 2^e et la 3^e administration : 27,0 ± 0 jour (27-27) (3 DM).
- 1 patient (20,0 %) a reçu le traitement par voie IV et 4 patients (80,0 %) par voie SC.
- Administration complète pour la totalité des patients.
- Un patient n'a pas reçu la troisième administration car la sérologie IgG anti-S était considérée par les prescripteurs comme élevée justifiant une absence de troisième administration de Casirivimab et Imdevimab. Pour rappel et conformément au PUT-RD, 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.

Statuts virologiques et immunologiques

- Aucun patient ayant reçu la 3^e administration n'est devenu positif au SARS-Cov2 quel que soit le délai entre les deux administrations
- Taux d'anticorps anti-S (BAU/mL) moyen : 4190,0 ± 2107,2/ médian 4190,0 (2700 - 5680) (4 DM)
- Taux d'anticorps anti-N non réalisé

Symptômes

- Aucun patient devenu symptomatique
- Aucun patient n'a été hospitalisé,
- Aucun recours à une oxygénothérapie ou augmentation des besoins en oxygénothérapie du fait de la Covid-19,
- Aucun patient n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19.

- **Analyse globale du suivi au cours de la période (352 patients)**

Statuts virologiques et immunologiques

- 2 patients devenus positifs chez lesquels une seule administration reçue

Symptômes

- Aucun patient devenu symptomatique (18 DM)
- Aucun patient n'a été hospitalisé (22 DM)
- Aucun recours à une oxygénothérapie ou n'a eu une augmentation des besoins en oxygénothérapie du fait de la Covid-19 (21 DM)
- Aucun patient n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19 (24 DM)

Mortalité : Aucun décès n'a été reporté dans les fiches de suivi (21 DM).

- **Arrêt définitif de traitement (4 patients exposés)**

- Raisons d'arrêt : fin de traitement définie dans le RCP (1 patient), test RT-qPCR positif au SARS-CoV2 (2 patients) et décès pour pneumopathie bilatérale sévère (1 patient).
- La durée du traitement était de 27 jours pour le seul patient pour lequel la date de l'arrêt définitif a été renseignée.

II.1.a/ En cumulé

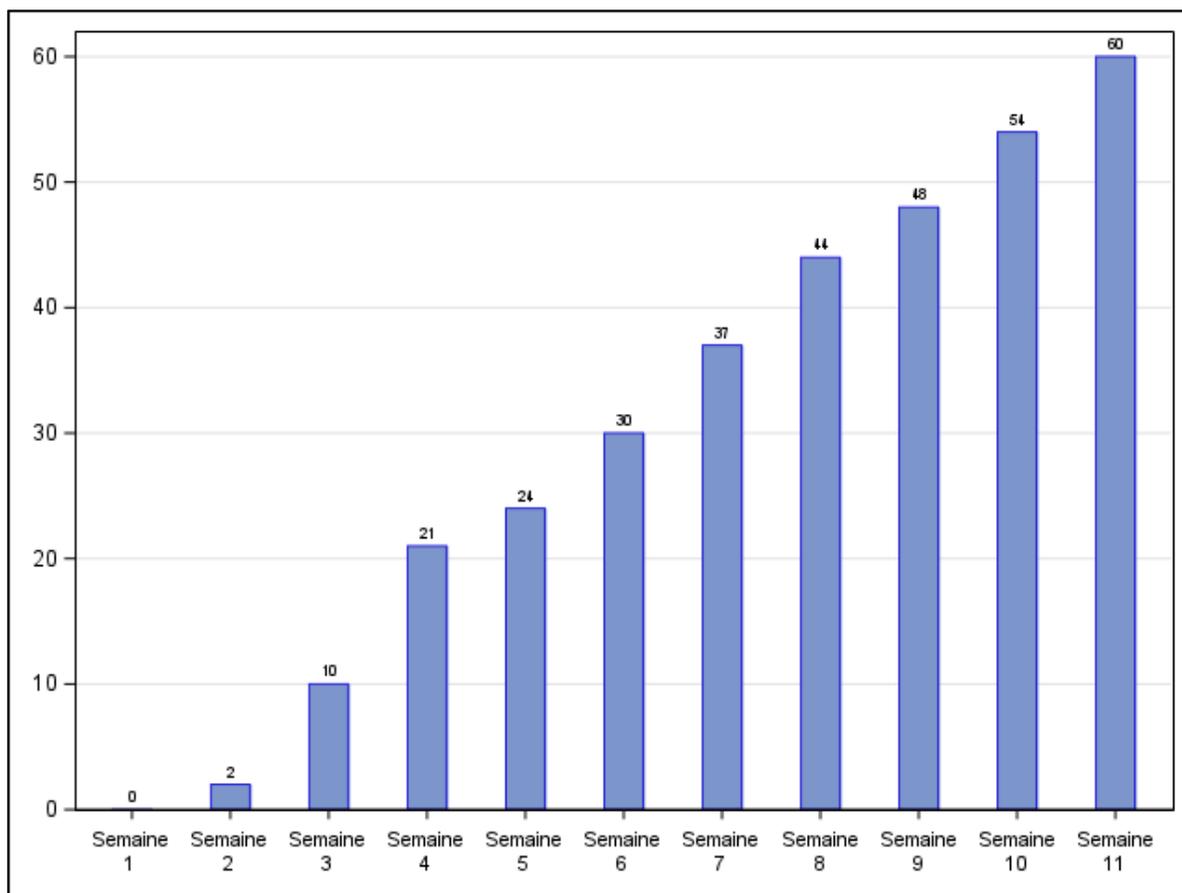
Non applicable

III. Données recueillies dans le cadre de l'AAP post-exposition

III.1. Données cliniques et démographiques recueillies

III.1.a/ sur la période considérée

Sur la période du 04 août au 15 octobre 2021, 60 patients ont été inclus dans l'AAP post-exposition. La dynamique hebdomadaire des inclusions est représentée dans la figure suivante.



L'Île de France est la région la plus représentée en nombre de patients en intention de traiter (ITT) (26 patients ; 43,3 %).

Parmi les 60 patients inclus, **des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 22 d'entre eux (36,7 %)** malgré les relances effectuées auprès des équipes soignantes.

Caractéristiques principales des patients exposés :

Les caractéristiques principales des **22 patients exposés** sont les suivantes :

- 12 hommes (54,5 %) et 10 femmes (45,5 %) ;
- Age médian : 51,5 ans (17 - 85) ;
- Poids médian : 71 kg (49,5 - 107) (1 DM) ;
- L'IMC médian était de 25 kg/m² (17,2 – 34,9) (1DM).

Statut virologique et immunologique à l'inclusion :

- Test RT-qPCR nasopharyngé de diagnostic de l'infection à SARS-Cov 2 négatif à l'inclusion pour tous les patients.
- Délai médian entre l'exposition au SARS- Cov 2 et la demande d'accès au traitement : 4 jours (1 – 7).
- 17 patients exposés (77,2 %) ont reçu au moins une dose de vaccin et 5 patients exposés (22,7 %) étaient non éligibles à la vaccination.
- Taux moyen d'anticorps anti-S : $31,83 \pm 73,39$ BAU/ml, taux médian : 0,4 BAU/ml (0 – 260) (5 DM).

Caractéristiques du cas index

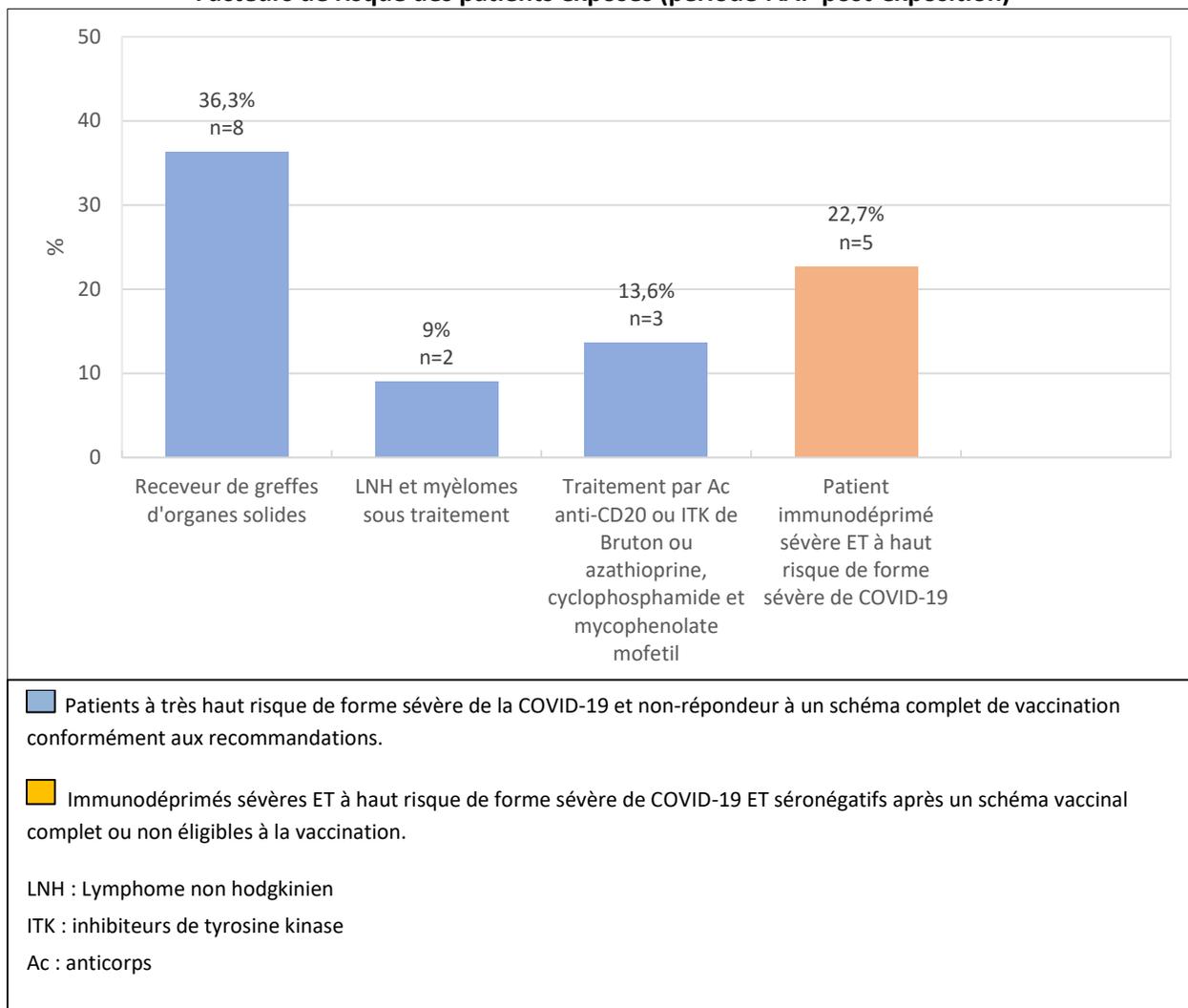
- Résultat du criblage disponible pour 4 patients : Tous avaient une contamination par le variant Delta
- Séquençage NGS disponible pour 3 patients : mutation L452R retrouvée pour les 3 patients, en cohérence avec l'infection par le variant delta.

Facteurs de risque de forme sévère de la COVID-19

Parmi les 2 catégories de patients à risque de forme sévère de la COVID-19 :

- 12 patients exposés (54,5%) à très haut risque de forme sévère de la COVID-19 et non-répondeurs ou faiblement répondeur à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations.
- 5 patients exposés (22,7%) immunodéprimés sévères ET à haut risque de forme sévère de COVID-19 ET séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination.

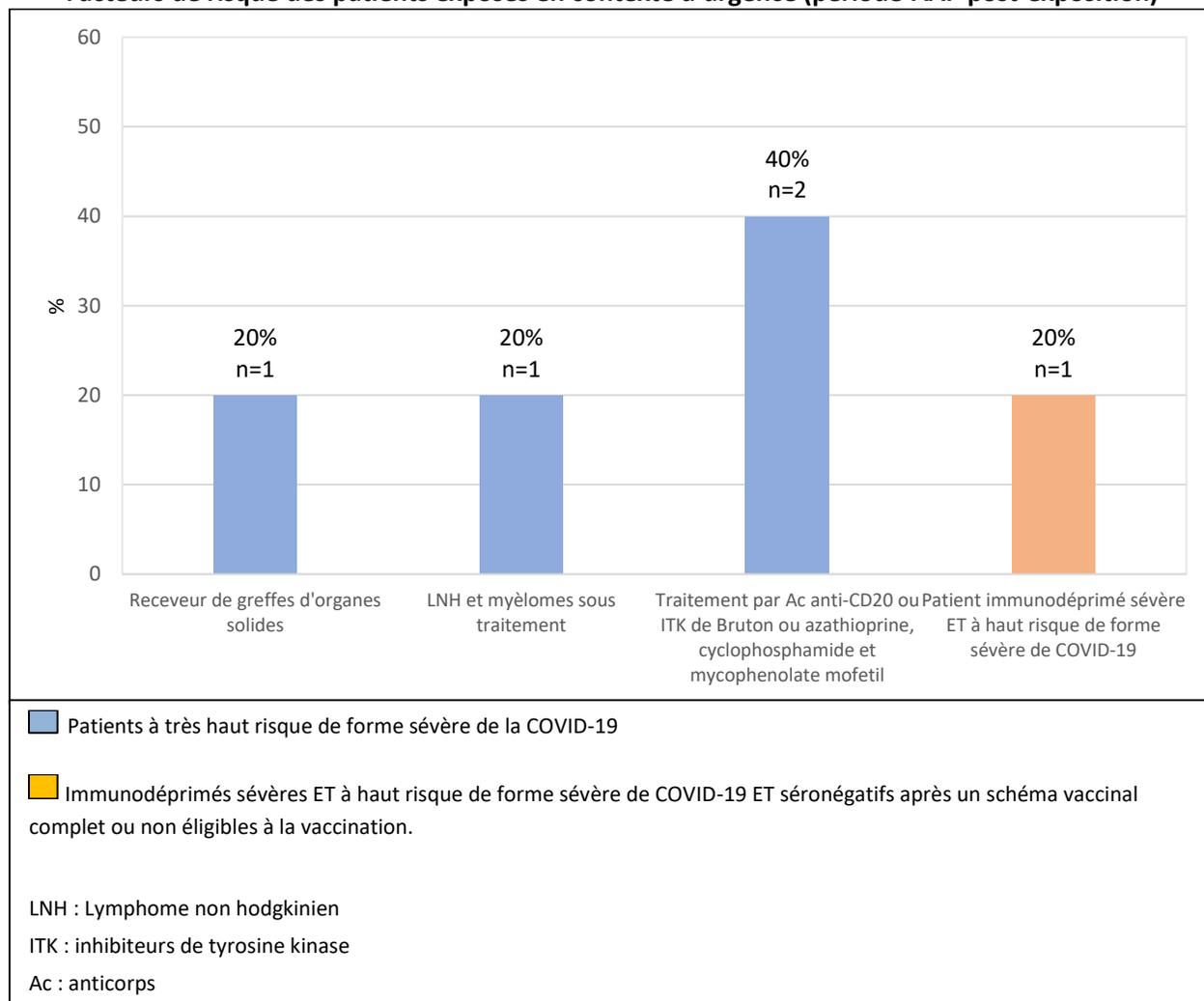
Facteurs de risque des patients exposés (période-AAP post-exposition)



Un patient répondait aux 2 critères d'éligibilité : « Lymphome non hodgkinien et myélome sous traitement » et « Patient receveur d'un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil ».

5 patients exposés (22,7%) inclus dans un contexte d'urgence.

Facteurs de risque des patients exposés en contexte d'urgence (période-AAP post-exposition)



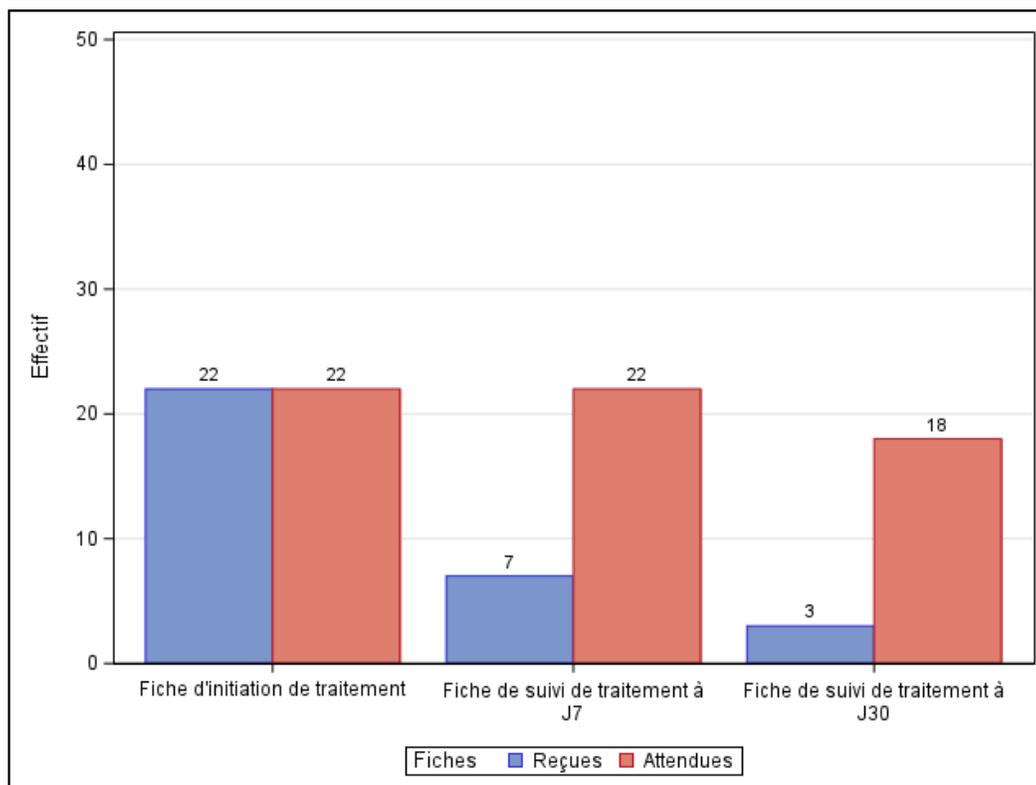
Information sur l'administration du traitement :

- Délai médian entre l'exposition au SARS-Cov-2 et l'administration du traitement chez les 22 patients exposés : 5 jours (1 – 8) (3 DM).
- 16 patients (72,7 %) ont reçu le traitement par voie IV (6 DM).
L'administration du traitement était complète pour 15 patients traités (6 DM). Pour 1 patient, l'administration du traitement était incomplète en raison d'une erreur d'administration.

Données de suivi :

- Parmi les 22 patients exposés, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 7 patients (soit un taux de retour de 31,8 %) malgré les relances effectuées.
- Durée de suivi médiane : 3 jours (0 - 43) (6 DM).

Détail des visites réalisées chez les patients exposés (période-AAP post-exposition)



- Parmi les 7 patients exposés pour lesquels au moins une fiche de suivi a été renseignée, seulement 1 patient est devenu positif au SARS-CoV-2 (RT-qPCR) au cours du suivi à J7 et sa valeur de Ct était de 12 cycles.
- Le résultat du criblage montrait une infection par le variant delta.
- Le séquençage NGS a retrouvé la mutation L452R correspondant à l'infection par le variant delta.
- Sur le plan clinique, ce patient était asymptomatique à J7. Il n'a pas été hospitalisé et n'a pas eu recours à une oxygénothérapie. Il n'a pas reçu de traitement médicamenteux du fait de la Covid-19.
- Les données de suivi à J30 pour ce patient n'étaient pas disponibles au moment de la rédaction de ce rapport.
- Aucune séroconversion du test RT-qPCR nasopharyngé n'a été observée au cours du suivi (négatif à J7, devenu positif à J30 ou positif à J7, devenu négatif à J30).
- Sur le plan clinique, aucun patient n'est devenu symptomatique au cours suivi.
- Aucun patient n'a été hospitalisé ou pris en charge en soins intensifs/réanimation.
- Aucun patient n'a eu recours à une oxygénothérapie et aucun n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19.
- Aucun décès n'a été enregistré sur cette période.

III.1.a/ En cumulé

Non applicable

*III.2. Données de pharmacovigilance**III.2.a / sur la période considérée*

11 nouveaux cas de pharmacovigilance (dont 1 cas grave d'évolution fatale) concernant les patients répondant aux critères des AAP ont été rapportés sur la période du 04 août 2021 au 15 octobre 2021.

Il s'agit de :

- Dix cas concernant des patients répondant aux critères de **l'AAP pré-exposition** :
 - Quatre cas ayant rapporté 5 EI non graves évocateurs d'une réaction à la perfusion, chacun d'évolution favorable
 - Un cas de pneumopathie bilatérale d'évolution fatale jugé non relié par le professionnel de santé
 - Un cas de syndrome grippal (myalgie, asthénie, sueurs nocturnes, toux sèche, dyspnée à l'effort important, sans fièvre) à J+1 d'une première administration de casirivimab/imdevimab par voie intraveineuse.
 - Un cas de maux de tête et hyperesthésie du cuir chevelu suite à une primo-administration sous-cutanée de casirivimab/imdevimab, en cours de résolution, ayant entraîné le report d'administration de la seconde dose.
 - Trois cas font référence à une administration du produit erronée volontaire ou non (dose incomplète, délai recommandé entre 2 administrations non respecté ou confusion sur la dose à administrer)
- Un cas concernant un patient inclus dans **l'AAP post-exposition** : cas d'erreur médicamenteuse (dose incomplète)

Il n'y a pas eu de signal de pharmacovigilance mis en évidence sur la période considérée. Cependant, des cas d'erreur de dose ont été signalés, en lien avec un risque de confusion entre les volumes des contenants et du contenu mentionnés sur l'étiquetage. Un courrier a été adressé aux professionnels de santé fin novembre pour attirer leur vigilance sur ce risque d'erreur médicamenteuse :

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/bitherapie-casirivimab-et-imdevimab-ronapreve-risque-derreur-medicamenteuse-et-modification-de-la-posologie-pour-le-traitement-de-la-covid-19>

III.2.b / en cumulé

Non applicable

III.3 Situations particulières

Par ailleurs, au 15 octobre et depuis le début des AAP, 4 patients ont reçu à titre dérogatoire l'association casirivimab/imdevimab sans EI rapporté.

Conclusion

Les données collectées au cours de cette 1ère période allant du 04 août au 15 octobre 2021 ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de l'association casirivimab/imdevimab dans les indications des AAP en prophylaxie pré et post exposition.

Post-Note : Depuis le 30 décembre 2021, les conditions d'accès à la bithérapie casirivimab/imdevimab (Ronapreve) sont restreintes compte-tenu de la perte totale d'activité neutralisante de chacun des anticorps sur le variant Omicron.
Aussi, l'accès à ce traitement en curatif et en prophylaxie post-exposition est réservé aux cas d'infection ou de post-exposition avec le variant Delta. En cas d'infection ou d'exposition au variant Omicron, Ronapreve ne doit pas être administré.
En prophylaxie pré-exposition, Ronapreve ne doit plus être utilisé.