

**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 uniquement dans l'indication « prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, **non répondeurs¹ à la vaccination** après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur² **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 lymphomes 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,

¹Sont 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 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].

OU les patients³ 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.

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

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce au remboursement dans l'indication « prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, **faiblement répondeurs⁴ à la vaccination** après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur⁵ 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 lymphomes 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».

³ adultes ou enfants 12 ans et plus

⁴ 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 recommandations (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2).

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].

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	13
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	14
05	Conclusions de la Commission	19
06	Recommandations de la Commission	21
07	Informations administratives et réglementaires	22

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée (casirivimab/imdevimab) dans l'indication thérapeutique revendiquée par le laboratoire : « **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 grave de la COVID-19 », 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 pré-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 pré-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 vaccination⁶ [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,

⁶ 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 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.

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 restreinte par rapport à la demande du laboratoire.

A noter que RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) fait également l'objet d'une autre demande d'accès précoce pré-AMM 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 ». Cette demande a fait l'objet d'un avis distinct par 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 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 grave de la COVID-19. »

→ 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 pré-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 vaccination⁶ [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 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.

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)⁷ 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),
- 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 ;

⁷ 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].

– 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 ».

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

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 pré-exposition

La dose recommandée de l'association casirivimab et imdevimab est une dose initiale de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés ensemble soit en perfusion IV unique à l'aide d'une pompe ou par gravité (voir tableau 14 du RCP), soit par injection SC (voir tableau 16 du RCP).

En cas d'exposition continue ou prolongée au SARS-CoV-2, il est nécessaire de réitérer l'administration de l'association casirivimab et imdevimab toutes les 4 semaines selon le schéma suivant :

- Une dose initiale de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab par perfusion IV ou injection SC.
- Puis, toutes les 4 semaines, une dose de 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab par perfusion IV ou injection SC.
- Il est possible de changer le mode d'administration IV ou SC au cours du traitement.

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 n'est 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. »

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 2021⁸.

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 %)⁹.

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^{10,11}. L'actuelle souche circulante dominante en France (variant delta) est environ 60 % plus contagieuse que le variant alpha¹².

► Chez les sujets non répondeurs

⁸ 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].

⁹ 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].

¹⁰ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

¹¹ 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

¹² 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

La spécialité est destinée à prévenir une maladie non rare pouvant être grave ou invalidante dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition chez les sujets non-répondeurs à la vaccination (strictement séronégatifs) 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.

► Chez les sujets faiblement répondeurs

Compte tenu du manque de données évaluant l'efficacité vaccinale chez des sujets potentiellement partiellement immunisés en raison de leur maladie sous-jacente vis-à-vis d'une infection à SARS-CoV-2 non rare dans cette population, les caractères grave et invalidant de la maladie ne peuvent être appréciés dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition chez les sujets faiblement répondeurs ET à très 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 »¹³ 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 30 juillet 2021, 41 673 008 français ont reçu au moins une dose de vaccin contre le SARS-CoV-2, soit 62 % 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-2¹⁴. 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,

¹³ 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].

¹⁴ 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

- 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 partis 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 hémopathie lymphoïde et les patients traités par anticorps monoclonal anti-CD20 quelle qu'en soit l'indication^{15,16,17,18,19,20}.

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 »⁶. 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^{21,22}.

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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² 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.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en **prophylaxie pré-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 vaccination⁶ 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 Emergentes²³.

4.2.2.1 Médicaments

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

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les comparateurs 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 pré-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 vaccination⁶ 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 traitements appropriés en alternative à RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), en association des mesures barrières et d'isolement, en prophylaxie pré-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 vaccination⁶ ET à très haut risque de forme sévère de COVID-19 OU les sujets séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non

²³ 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 grave de COVID-19.

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

► Chez les sujets non répondeurs

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 pré-exposition chez les sujets adultes et enfants âgés de 12 ans et plus non répondeurs à la vaccination (strictement séronégatifs) ET à très haut risque de forme sévère de COVID-19 ainsi que 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.

► Chez les sujets faiblement répondeurs

S'agissant d'une maladie infectieuse aigue non rare, dont les caractères grave ou invalidant ne peuvent être appréciés actuellement compte tenu du manque de données évaluant l'efficacité vaccinale chez ces sujets potentiellement partiellement immunisés, et malgré l'absence de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement peut être différée (cf avis de la Commission de la transparence relatif à RONAPREVE en prophylaxie post exposition du 3 août 2021), dans le cadre d'un traitement prophylactique pré-exposition chez les sujets adultes et enfants âgés de 12 ans et plus faiblement répondeurs à la vaccination ET à très 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 pré-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 vaccination⁶ [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 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 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.

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 pré-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 vaccination⁶ 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 pré-exposition de l'infection SARS-CoV-2** reposent sur une étude de phase I (étude HV-2093), randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant évalué la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénicité de doses sous-cutanées (SC) répétées (jusqu'à 6 doses sur 24 semaines) de

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].

RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) chez des sujets adultes. L'efficacité a été évaluée comme un critère secondaire exploratoire.

4.5.2.1 Bénéfice pour le patient

Aucune étude d'efficacité n'est disponible dans cette population.

4.5.2.2 Tolérance

→ Etude HV-2093 :

Pour rappel, cette étude de phase I avait pour objectif d'évaluer la survenue d'effets indésirables d'intérêt particulier (EIIP) chez les patients traités par des doses sous-cutanées répétées de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) et par rapport au placebo chez les patients adultes (âgés de 18 ans et plus) en bonne santé ou souffrant d'une ou de plusieurs pathologies chroniques stables et bien contrôlées. Les patients ont été randomisés selon un ratio 3:1 pour recevoir jusqu'à 6 doses de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) en injection SC une fois toutes les 4 semaines (Q4W). Un total de 969 patients a été randomisé dans le groupe RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) (n = 729) ou dans le groupe placebo (n = 240). L'âge moyen des patients était de 47 ans (dont 13 % ≥ 65 ans), 55,1 % étaient des hommes et avec un IMC moyen de 29,4 kg/m².

L'incidence des événements indésirables (EI) a été de 52,1 % (380/729) dans le groupe RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) versus 46,3 % (111/240) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 2 %) ont été : réactions au site d'injection (34,6 % versus 15,8 %), céphalées (8,0 % versus 7,5 %), fatigue (2,9 % versus 2,5 %), nausées (3,0 % versus 2,5 %) et douleurs oropharyngées (2,5 % dans chaque groupe).

L'incidence des événements indésirables graves (EIG) a été faible et comparable entre les deux groupes de traitement (0,4 %).

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

La fréquence des réactions au site d'injection différait fortement entre les sites d'étude, allant de 4,1 % à 71 % des patients du groupe RONAPREVE (casirivimab/imdevimab).

Une analyse secondaire de l'immunogénicité du casirivimab et de l'imdevimab a été réalisée.

L'immunogénicité préexistante au casirivimab ou à l'imdevimab a été faible (environ 3 % des patients) et similaire à celle observée avec le placebo. Une immunogénicité plus importante n'a pas été induite par l'administration du traitement, à l'un ou l'autre des anticorps.

L'immunogénicité survenue suite au traitement par le casirivimab ou l'imdevimab a été également faible (0,1 % à 2 % des patients) et similaire à celle observée dans les groupes placebo respectifs.

COVID-19 symptomatique

La survenue de cas de COVID-19 symptomatique (selon l'appréciation clinique de l'investigateur, test RT-qPCR non requis) a été analysée comme événement indésirable tout au long de l'étude. L'incidence a été faible dans les deux groupes : 3/729 (0,4 %) dans le groupe RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) versus 12/240 (5,0 %) 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 d'alternative et des données cliniques limitées mais rassurantes, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) est susceptible d'apporter un bénéfice potentiel en prophylaxie pré-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 vaccination⁶ [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. **Ainsi, la Commission recommande de les définir par un titre d'anticorps anti-S inférieure au seuil de détection de la technique de mesure.**

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)²⁵ 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 les contextes 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 détection²⁶ et 260 BAU/mL, après un schéma vaccinal complet**

²⁵ Shuo Feng et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. medRxiv 2021.06.21.21258528.

et conformément aux recommandations^{Erreur ! Signet non défini.} (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	<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 pré-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 vaccination (patients non-répondeurs²⁷ ou faiblement répondeurs²⁸) ET appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 suivants 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 lymphomes 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.

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 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 recommandations (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2).

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.

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 :

► Chez les sujets non répondeurs

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

► Chez les sujets faiblement répondeurs

- La spécialité est destinée d'une part à prévenir une maladie non rare et d'autre part les caractères grave ou invalidant ne peuvent être appréciés chez les sujets faiblement répondeurs et à très haut risque de forme sévère de COVID-19.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée.
- RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), est susceptible d'être innovant en prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) uniquement dans l'indication « prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, non répondeurs²⁹ à la vaccination après un schéma vaccinal complet³⁰ 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,**

²⁹Sont 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.

³⁰ 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].

- patients souffrant d'une hémopathie lymphoïde (leucémies lymphomes 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 patients³¹ 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.

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

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) dans l'indication « prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, faiblement répondeurs³² à la vaccination après un schéma vaccinal complet³³ 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 lymphomes 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 ».

31 adultes ou enfants 12 ans et plus

32 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).

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].

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 toutes nouvelles données permettant de mieux apprécier le seuil de réponse humorale post-vaccinale insatisfaisante (corrélats 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