

Décision n° 2022.0066/DC/SEM du 17 février 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité RONAPREVE

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 février 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité RONAPREVE ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ROCHE pour la spécialité RONAPREVE, reçue le 22 novembre 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 3 décembre 2021 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 16 février 2022, figurant à l'annexe I ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament RONAPREVE, dans l'indication « traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les patients 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 » ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ROCHE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie non rare pouvant être grave et invalidante dès lors que la maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital du fait de complications. En outre, des symptômes prolongés au décours de la COVID-19 peuvent survenir même chez des personnes ayant fait des formes peu graves. Ces symptômes sont polymorphes, et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. En effet, du fait des données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, de l'évolution de l'épidémie, de la sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et des éventuels variants à venir en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire, aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients. Il est donc nécessaire d'avoir à disposition le plus d'options thérapeutiques possibles, utilisées selon la sensibilité du virus.

- S'agissant d'une maladie infectieuse aiguë non rare, pouvant être grave et invalidante, et dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE.
- Ce médicament est présumé innovant. Sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE, il apporte un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de tolérance et de parcours de soins, et ce malgré la prédominance du variant Omicron en France à la date de l'évaluation qui rendra son utilisation très marginale. En effet des données in vitro suggèrent que les variants préoccupants suivants sont sensibles : 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). Une moindre proportion de patients avec au moins une hospitalisation liée à la COVID-19 ou un décès (toutes causes confondues) jusqu'au jour 29 chez les patients traités par RONAPREVE a été démontrée dans l'étude COV-2067.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

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

1 flacon de 1332 mg/11,1 mL de casirivimab et 1 flacon de 1332 mg/11,1 mL de imdevimab (CIP : 34009 550 854 5 4)

1 flacon de 300 mg/2,5 mL de casirivimab et 1 flacon de 300 mg/2,5 mL de imdevimab (CIP : 34009 550 854 4 7)

du laboratoire ROCHE

dans l'indication « traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les patients 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 sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE ».

Néanmoins compte tenu du risque de mésusage, le Collège rappelle la nécessité de réaliser un test de criblage avant traitement par RONAPREVE pour ne pas traiter des patients infectés par un variant Omicron sur lequel l'association ne serait pas active.

Par ailleurs, dans un contexte de remplacement complet du variant Delta par le variant Omicron (selon Santé Publique France, le variant Omicron est prédominant en France (99,6 % des tests criblés, à la semaine 5 de 2022) et à l'inverse, la proportion de prélèvements positifs criblés avec la mutation L452R (portée principalement par le variant Delta) était très faible, à 0,3% en semaine 5), le Collège préconise de limiter le traitement par ronapreve (après criblage uniquement) aux seuls cas où le traitement par les médicaments recommandés en première intention dans le contexte omicron n'est pas possible.

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, et figurant à l'annexe II de la présente décision.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 février 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

ANNEXES :

Annexe I : avis de la CT

Annexe II : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données

**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 des
indications disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 16 février 2022**

1

- **Maladie : COVID-19**
- **Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les patients 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, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE .

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indications	3
3. Posologie et mode d'administration	4
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
4.2 Existence de traitements appropriés	9
4.3 Mise en œuvre du traitement	13
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	13
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	14
5. Conclusions de la Commission	19
6. Recommandation de la Commission	19
7. Informations administratives et réglementaires	20

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM du RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée dans l'indication suivante : « traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les patients 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 ».

RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) est disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis mars 2021.

La spécialité RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) a obtenu une AMM européenne centralisée dans le traitement curatif et prophylactique (pré et post-exposition) le 12 novembre 2021.

Cette demande d'accès précoce post-AMM concerne la continuité de prise en charge de la spécialité RONAPREVE (casirivimab/imdevimab).

Par ailleurs, une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence.

Selon Santé Publique France, le variant Omicron est prédominant en France (99,6 % des tests criblés, à la semaine 5 de 2022¹). À l'inverse, la proportion de prélèvements positifs criblés avec la mutation L452R (portée principalement par le variant Delta) était très faible, à 0,3% en S05 (contre 0,6% en S04). Ces différents indicateurs illustrent le remplacement complet de Delta par Omicron².

A noter que les données actuelles concernant le variant Omicron suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab (XEVUDY) qui est faiblement impacté. Pour le RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), une perte totale d'activité neutralisante de chacun des deux anticorps de l'association a été constatée³.

2. Indications

Le périmètre de l'AMM est, par rapport au périmètre de l'ATU de cohorte, plus restreint en termes de caractéristiques de patients :

Périmètre de l'ATU de cohorte	Périmètre de l'AMM
Traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus <ul style="list-style-type: none">- ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 OU <ul style="list-style-type: none">- hospitalisés du fait de la COVID-19 et séro-négatifs (IgG anti-Spike) nécessitant une oxygénothérapie non invasive ET	Traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, <ul style="list-style-type: none">- ne nécessitant pas d'oxygénothérapie ET

¹ Santé Publique France. Chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. 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> [Consulté le 10/02/2022].

² SPF. COVID-19 : Point épidémiologique hebdomadaire / N°102 / Situation au 10 février 2022.

³ DGS-URGENT N°2022-03 : MAJ utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> [Consulté le 10/02/2022].

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 Emergentes⁴

présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'accès précoce a été mis à jour le 06 janvier 2022 afin d'intégrer de nouvelles données sur l'efficacité antivirale de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), et est disponible sur le site de l'ANSM⁵.

3. Posologie et mode d'administration

Extrait du RCP de l'accès précoce⁵ :

« 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.

Posologie

Traitement

Le traitement doit être initié le plus rapidement possible après l'obtention du test virologique SARS-CoV-2 positif.

Voir la rubrique 4.4 du RCP concernant :

- la nécessité de réalisation d'un test de criblage avant traitement pour ne pas traiter des patients infectés par un variant Omicron sur lequel l'association ne serait pas active (5.1 « Données in vitro d'activité/inactivité sur les Variants préoccupants/ (VOC) Variants à suivre (VOI) »),
- ou la nécessité d'adapter la surveillance virologique en cas de risque d'émergence de résistance avec mutations péjoratives pour juger de la nécessité de mesures d'isolement.

Dose recommandée

• **Patient ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 :** le traitement doit être instauré dès que possible après l'obtention du test RT-PCR au SARS-CoV-2 positif et dans un délai maximum

⁴ Les patients de 80 ans et plus ; les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements (chimiothérapie en cours, transplantation d'organe solide, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur, traitement par corticoïde > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines, traitement immunosuppresseur incluant rituximab) ; les patients à risque de complications (obèse IMC > 30kg/m², BPCO et insuffisance respiratoire chronique, hypertension artérielle compliquée, insuffisance cardiaque, diabète de type 1 et 2, insuffisance rénale chronique, autres pathologies chroniques).

⁵ ANSM. Casirivimab/imdevimab 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée. Fiche mise à jour le 21/01/2022 et RCP (version du 06/01/2022) disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/casirivimab-imdevimab-120-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-intraveineuse-ou-solution-pour-injection-sous-cutanee>

de 5 jours : la dose recommandée de l'association casirivimab et imdevimab est une dose unique de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse.

[...]

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Variants et mutations particulières : adaptation des modalités de traitement et de surveillance

Le traitement devra être adapté afin de prendre en compte l'impact de variants ou de mutations particulières sur l'activité de l'association casirivimab et imdevimab :

Variant B.1.1.529/BA.1 (variant Omicron)

Des mutations péjoratives de la protéine de spicule virale du variant B.1.1.529/BA.1 (Omicron) sont associées à une perte totale d'activité neutralisante du casirivimab, de l'imdevimab ainsi que de l'association casirivimab et imdevimab (voir rubrique 5.1 du RCP). **Aussi dès lors qu'un variant Omicron sera détecté par un test de criblage, l'association casirivimab et imdevimab ne devra pas être utilisée.**

Mutations en position 484 de la protéine de spicule virale

Les mutations en position 484 de la protéine de spicule virale (e.g E484K/Q) sont péjoratives pour l'activité du casirivimab alors que l'association casirivimab et imdevimab conserve une activité neutralisante. Cependant, un risque d'émergence de mutations sous traitement n'est pas exclu, ce qui nécessitera d'adapter la surveillance virologique pour juger de la nécessité de mesures d'isolement

• **Traitement de la COVID-19**

Un test de criblage devra être systématiquement réalisé pour la détection de mutations pouvant impacter ou annuler l'efficacité du casirivimab, de l'imdevimab ou de leur association, notamment la mutation en position 484 ou les mutations associées au variant B.1.1.529/BA.1 (Omicron) de la protéine de spicule virale. Le traitement par casirivimab et imdevimab ne pourra pas être administré sans avoir connaissance du résultat du test de criblage.

S'il s'avère que le patient est infecté par un variant porteur d'une mutation en position 484 (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires), l'association casirivimab et imdevimab pourra être utilisée mais il conviendra de renforcer le suivi virologique en collégialité entre cliniciens et virologues et de mettre en place des mesures d'isolement tenant compte des recommandations en vigueur.

S'il s'avère que le patient est infecté par le variant B.1.1.529/BA.1 (Omicron) du SARS-CoV-2, l'association casirivimab et imdevimab ne devra pas être administrée.

Tous les patients feront l'objet d'une surveillance virologique à J7 post-traitement incluant une détection moléculaire du génome viral et une recherche de mutations pouvant être péjoratives pour la réponse au casirivimab. En fonction des résultats, le calendrier des visites supplémentaires sera adapté en collégialité entre cliniciens et virologues avec des mesures d'isolement à mettre en place en tenant compte des recommandations en vigueur ».

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

4.1 Gravité ou rareté ou 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 grave, 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 date du 24 janvier 2022 de 396 558 014 cas et 5 745 032 décès dans le monde, dont respectivement 156 886 641 cas et 1 795 739 décès en Europe. **En France, 21 039 639 cas de COVID-19 confirmés et 133 614 décès due à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés en date du 8 février 2022⁶.**

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 %)⁷.

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).

Des symptômes prolongés au décours de la COVID-19 peuvent survenir même chez des personnes ayant fait des formes peu graves. Ces symptômes sont polymorphes, et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois⁸.

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.

Les facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19⁹ :

- ➔ situations préalablement identifiées :
 - âge ≥ 65 ans ;

⁶ European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Data on the daily number of new reported COVID-19 cases and deaths by EU/EEA country. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-daily-new-cases-covid-19-eueea-country> [Consulté le 24/01/2022].

⁷ 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].

⁸ HAS. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Mis en ligne le 12 févr. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge [Consulté le 29/11/2021].

⁹ HCSP. Avis relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de COVID-19. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=942> [Consulté le 25/01/2022].

- pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
 - diabète non équilibré ou compliqué ;
 - pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;
 - insuffisance rénale chronique dialysée ;
 - obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² ;
 - cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
 - cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;
 - immunodépression congénitale ou acquise ;
 - syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie ;
 - maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiparésie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive ;
- ➔ La précédente liste est complétée par les données récentes précisant une gradation du risque. La liste figurant ci-dessous inclut toutes les situations comportant un sur-risque significatif identifié (HR > 1) :
- Situations ou pathologies avec sur-risque significatif (HR > 1 et ≤ 3) :
 - âge de 60 à 69 ans ;
 - sexe masculin ;
 - obésité (IMC ≥ 35 kg/m²) ;
 - déprivation¹⁰ matérielle ;
 - plusieurs comorbidités ;
 - diabète avec HbA1c ≥ 58 mmol mol⁻¹ ;
 - pathologies entraînant une immunodépression ;
 - cancer des voies respiratoires ou autres cancers solides de diagnostic datant de moins de 5 ans ;
 - hémopathies malignes y compris si le diagnostic date de plus de 5 ans ;
 - chimiothérapie grade A ;
 - radiothérapie dans les 6 mois précédents ;
 - insuffisance rénale stade 3 à 5 (risque plus élevé si stade plus élevé) ;
 - maladies neurologiques autres qu'AVC dont épilepsie ;
 - BPCO, Hypertension artérielle pulmonaire, asthme nécessitant la prise de corticoïdes inhalés ;
 - insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques, fibrillation auriculaire ;
 - maladie thrombo-embolique ;
 - fracture ostéoporotique (hanche, rachis, poignet, humérus) ;
 - troubles de l'apprentissage ;
 - cirrhose du foie (sans définition de stade) ;

¹⁰ traduction de l'anglais de la "défavorisation sociale" que mesure l'indice de *Townsend* (*Townsend deprivation index*)

- polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis.
- Situations ou pathologies avec sur-risque significatif élevé (HR >3 et ≤ 5) :
 - diabète de type 1 ;
 - drépanocytose ;
 - déficit immunitaire combiné sévère ;
 - insuffisance rénale stade 5 avec dialyse ;
- Situations ou pathologies avec sur-risque significatif très élevé (HR > 5) :
 - âge ≥ 70 ans ;
 - syndrome de Down (trisomie 21) ;
 - greffe de cellules souches ;
 - chimiothérapie grade B et C ;
 - insuffisance rénale stade 5, ou greffée ;
 - syndromes démentiels ;
 - paralysie cérébrale ;
- Cas particulier des maladies rares
 - Par principe de précaution, les maladies rares, pouvant exposer les patients à une forme grave de COVID-19 doivent être également considérées comme des facteurs de risque, bien que n'ayant pas été évaluées, du fait d'un lien potentiel avec les pathologies citées ci-dessus.

Enfin, les multiples associations possibles de ces comorbidités, ou entre comorbidités et terrain génétique, peuvent entraîner un risque de forme grave élevé, voire supérieur, à celles des comorbidités isolées les plus à risque.

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^{11,12}. Au dernier trimestre 2021, la souche circulante dominante, le variant Delta, était environ 60 % plus contagieux que le variant Alpha¹³.

Plus récemment, le variant B.1.1.529 (Omicron) portant de nombreuses mutations a été identifié et est devenu rapidement la souche circulante dominante en France¹⁴. Les connaissances sur ce variant sont à ce stade encore incomplètes et des travaux sont en cours pour les approfondir¹⁵.

Depuis juin 2021, la surveillance des variants menée par Santé publique France s'appuie sur :

- ➔ une stratégie globale intégrant le criblage des tests positifs permettant de suspecter de manière réactive les variants préoccupants (*variants of concern* ou VOC) connus ;

¹¹ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

¹² 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

¹³ 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

¹⁴ Santé Publique France. Point épidémiologique N°96. 30 décembre 2021. Disponible sur : <https://www.santepublique-france.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-30-decembre-2021> [Consulté le 03/01/2022].

¹⁵ Santé Publique France. Point sur le variant du SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529). Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/point-sur-le-variant-du-sars-cov-2-omicron-b-1-1-529> [Consulté le 30/11/2021].

- ➔ une cartographie des types de virus circulant en France et la détection de nouveaux variants via le séquençage ;
- ➔ une surveillance épidémiologique renforcée afin de repérer tout signal épidémiologique (hausse de l'incidence, par exemple) qui pourrait constituer une alerte, compte tenu de la forte suspicion de transmissibilité accrue de ces nouveaux variants.

L'évolution de la stratégie de criblage consiste non plus à assigner l'infection à un variant spécifique mais à rechercher des mutations d'intérêt. Actuellement, trois d'entre elles sont qualifiées de mutation d'intérêt : E484K, E484Q et L452R. Les mutations E484K, E484Q et L452R ont été sélectionnées car elles sont associées à une possible augmentation de transmissibilité (L452R) ou à un possible échappement immunitaire (L452R, E484K et E484Q)¹⁶.

Le variant Omicron possède un nombre important de mutations, mais aucune des trois mutations incluses dans la stratégie de criblage déployée en France jusqu'au 20 décembre 2021. Depuis cette date, le criblage repose sur une stratégie qui intègre une combinaison de mutations spécifiques à Omicron (comme la délétion 69/70 et les substitutions K417N, S371L-S373P et Q493R)¹⁷.

En semaine 4 (24 au 30 janvier 2022), selon les données de SPF, un ralentissement de la circulation du SARS-CoV-2 au niveau national est observé mais les indicateurs épidémiologiques et hospitaliers restent toujours très élevés. **Le taux de reproduction effectif est de 0,99. Au niveau national, le taux d'incidence était de 3 460 cas pour 100 000 habitants.** Les tests criblés montraient un profil compatible avec le variant Omicron dans 97 % des cas. Au niveau national et tous âges confondus, la proportion de patients admis pour prise en charge de la COVID-19 (tous types d'hospitalisation) avec une suspicion d'Omicron (A0C0) était en hausse et atteignait 99,4 % en semaine 4. Au niveau national, la proportion de patients admis pour prise en charge de la COVID-19 avec une suspicion d'Omicron atteignait 94 % pour les hospitalisations conventionnelles, 86 % chez les patients ayant nécessité une admission en soins critiques (dont services de réanimation) et 87 % chez les patients décédés¹⁸.

La spécialité est destinée à traiter une maladie non rare pouvant être grave et invalidante dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.2 Existence de traitements appropriés

Pour rappel, la maladie évolue classiquement en deux phases :

- ➔ une phase initiale d'environ une semaine à dater de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réplication virale,
- ➔ et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.

La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques. Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immunomodulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire¹⁹.

¹⁶ Santé Publique France. Circulation des variants : nouvelle stratégie de criblage par la recherche de mutations d'intérêt. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/circulation-des-variants-nouvelle-strategie-de-criblage-par-la-recherche-de-mutations-d-interet> [Consulté le 23/11/2021].

¹⁷ Santé Publique France. Variant Omicron : quelle surveillance mise en place ? Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/variant-omicron-quelle-surveillance-mise-en-place> [Consulté le 03/01/2022].

¹⁸ Santé Publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 3 février 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-3-fevrier-2022> [Consulté le 10/02/2022].

¹⁹ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020.

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{20,21} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme grave de la maladie.

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.

Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50 % des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3ème dose de vaccin. De plus, au vu de l'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les autres traitements préventifs et curatifs par antiviraux permettant de contribuer à réduire le risque de développer les formes graves de la maladie, les hospitalisations et les décès, constituent une arme complémentaire à celle de la vaccination pour lutter efficacement contre la pandémie, en particulier chez les sujets faiblement ou non répondeurs à la vaccination.

Traitements antiviraux

Parmi les antiviraux, le remdesivir (VEKLURY) a obtenu une AMM conditionnelle, le 3 juillet 2020, dans le traitement de la COVID-19 chez des patients adultes et adolescents ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie, sur la base d'une étude de phase III montrant un bénéfice sur le délai de rétablissement clinique à J28. Ce médicament a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS en date du 16 septembre 2020²². Plus récemment, VEKLURY (remdesivir) a obtenu une AMM européenne le 16 décembre 2021 dans le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

L'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce ou l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)²³.

Cependant, les données actuelles concernant le variant Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab (XEVUDY) qui est faiblement impacté.

²⁰ 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].

²¹ Grange Z. et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. The Lancet. Published Online. October 28, 2021.

²² Avis de la Commission de la Transparence relatif au VEKLURY (remdesivir). 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201987/fr/veklury

²³ DGS-URGENT N°2022-03 : MAJ utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19.

Synthèse des anticorps monoclonaux disponibles en France

NOM (DCI) Laboratoire	Préventif pré-exposition	Préventif post-exposition	Curatif à domicile	Curatif hospitalier
EVUSHELD (tixagevimab/ cilgavimab) AstraZeneca	Oui	Non	Non	Non
RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) Roche	Non passage vers EVUSHELD	Oui uniquement si variant Delta	Oui uniquement si variant Delta	Oui uniquement si variant Delta
bamlanivimab/ étesevimab Lilly	Non	Non	Non	Non
XEVUDY (sotrovimab) GSK	Non	Non	Oui	Non

Plus récemment, un nouvel antiviral, le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg/ 100 mg en comprimés pelliculés, dispose désormais d'une autorisation d'accès précoce pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19²⁴. Ce médicament a obtenu une AMM européenne en date du 27 janvier 2022²⁵.

Traitements immunomodulateurs

Le paradigme actuel concernant la physiopathologie des formes sévères repose sur une réponse inflammatoire délétère de l'hôte au cours de la 2ème semaine d'évolution des symptômes, amenant au développement de stratégies thérapeutiques antiinflammatoires²⁶.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en curatif de la COVID-19 chez les patients adultes et les enfants 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.

²⁴ HAS. PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir). Décision d'accès précoce. 21/01/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3311133/fr/paxlovid-pf-07321332/ritonavir [Consulté le 24/01/2022].

²⁵ EMA. Human medicine European public assessment report (EPAR): Paxlovid. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> Consulté le [01/02/2022].

²⁶ Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 May;39(5):405-407.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	Prise en charge
REGKIRONA (regdanvimab) Celltrion	Oui	Traitement des formes légères à modérés de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus et à risque de développer une forme grave	NA	NA [§]
XEVUDY (sotrovimab) GlaxoSmithKline	Oui	Traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19	17/12/2021	Oui (AP post-AMM)
PAXLOVID (PF-07321332) /ritonavir Pfizer	Non	Traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19	20/01/2022	Oui (AP pré-AMM)
VEKLURY (remdesivir) Gilead	Non	Traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	NA	NA [§]

* Classe pharmaco-thérapeutique

§ Absence de demande de prise en charge en France dans l'indication octroyée.

A noter que l'association d'anticorps monoclonaux bamlanivimab/etesevimab bénéficiait d'une ATUc depuis mars 2021 dans le traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif chez les patients 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, mais n'est plus disponible suite à un retrait de la demande d'AMM auprès de l'EMA²⁷.

Par ailleurs, l'accès précoce de la spécialité LAGEVRIO (molnupiravir), indiquée dans le traitement des formes légères à modérées de la COVID-19 chez les adultes ayant un test de diagnostic positif au SARS-CoV-2 et qui présentent au moins un facteur de risque de développer une forme sévère de la maladie, a été refusée par le collège de la HAS le 9 décembre 2021²⁸.

➔ Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce, sont les médicaments cités dans le tableau.

²⁷ EMA. EMA ends rolling review of the antibodies bamlanivimab and etesevimab for COVID-19 following withdrawal by Lilly. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ends-rolling-review-antibodies-bamlanivimab-etesevimab-covid-19-follo-wing-withdrawal-lilly> [consulté le 27/12/2021].

²⁸ HAS. Décision portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité LAGEVRIO. 09 décembre 2021.

4.2.3 Traitements appropriés

Les comparateurs cliniquement pertinents de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) sont les thérapies disponibles dans le cadre de l'accès précoce dans le traitement curatif de la COVID-19 à savoir le XEVUDY (sotrovimab) et le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir).

A noter que les données actuelles concernant le variant Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux actuellement accessibles.

L'ATUc de l'association d'anticorps monoclonaux bamlanivimab/etesevimab a été suspendue le 31 décembre 2021 compte tenu de l'émergence du variant Omicron et de l'activité non optimale sur le variant Delta.

Le REGKIRONA (regdanvimab) n'étant **pas encore disponible, ni pris en charge en France, il ne peut être considéré comme un traitement approprié. De plus, une perte totale d'activité neutralisante vis-à-vis du variant Omicron a été constatée.**

Cependant, du fait des données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles²⁹, de l'évolution de l'épidémie, de la sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et des éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire³⁰, **aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients.** Il est donc nécessaire d'avoir à disposition le plus d'options thérapeutiques possibles, utilisées selon la sensibilité du virus.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans une indication plus restreinte que le périmètre d'ATU de cohorte attestant de son efficacité et de sa sécurité, à savoir dans le « traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 » (les patients hospitalisés ne faisant pas partie du périmètre AMM obtenue le 12 novembre 2021).

²⁹ Kreuzberger N et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Sep 2;9(9):CD013825.

³⁰ Ministère des Solidarités et de la Santé. Etablissements administrant le traitement par anticorps monoclonaux contre la COVID-19. Disponible sur : <https://www.sante.fr/cf/lieux-traitement-covid-anticorps-monoclonaux.html> [Consulté le 10/08/2021].

4.5 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) est disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis mars 2021. Cet avis concerne la continuité de prise en charge de la spécialité RONAPREVE (casirivimab/imdevimab). Dans le contexte actuel de circulation majoritaire du variant Omicron, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité, de tolérance et d'impact sur l'organisation des soins dans l'indication considérée par la demande d'accès précoce en raison d'une perte totale d'activité neutralisante vis-à-vis du variant Omicron.

Cependant, du fait des données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, de l'évolution de l'épidémie, de la sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et des éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire, aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients. Il est donc nécessaire d'avoir à disposition le plus d'options thérapeutiques possibles, utilisées selon la sensibilité du virus.

4.5.2 Données disponibles

Les données disponibles sont issues de l'étude de phase III (R10933-10987-COV-2067, NCT04425629) reprises dans le RCP du produit⁵, ainsi que les données d'utilisation provenant des rapports de synthèse de l'ATU de cohorte.

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*, fournies par le laboratoire, 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.

Aussi, les données de l'étude COV-2067 sont présentées à titre indicatif, mais les résultats ne sont pas transposables à la pratique actuelle, en raison d'une perte totale d'activité neutralisante de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) vis-à-vis du variant Omicron qui domine le contexte épidémiologique actuel (99,6 % des tests criblés).

4.5.2.1 Efficacité

→ Etude COV-2067

Il s'agit d'une étude contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, évaluant l'association du casirivimab et de l'imdevimab pour le traitement de patients atteints de la COVID-19 qui ne sont pas hospitalisés. Les données finales sur le critère de jugement principal ont été recueillies en décembre 2021.

« Au total, 4567 patients ayant au moins un facteur de risque de faire une forme sévère de la COVID-19 ont été randomisés pour recevoir une perfusion intraveineuse unique de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) aux posologies de 1200 mg (600 mg de chaque anticorps) (n = 838), de 2400 mg (1200 mg de chaque anticorps) (n = 1 529), de 8 000 mg (4 000 mg de chaque anticorps) (n = 700) ou

d'un placebo (n = 1 500). Les données issues de la posologie de 8 000 mg ont été analysées de façon descriptive.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients avec au moins une hospitalisation liée à la COVID-19 ou le décès (toutes causes confondues) jusqu'au jour 29. Ce critère d'évaluation principale a été évalué chez des patients qui présentaient lors de la randomisation un test de RT-qPCR pour le SARS-CoV-2 positif (prélèvement nasopharyngé) et avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (Groupe d'analyse mFAS).

Tableau 1. Résumé des principaux résultats de l'étude de Phase III (source : RCP mis à jour le 06/01/2022)

	RONAPREVE 1 200 mg, IV	Placebo	RONAPREVE 2 400 mg, IV	Placebo
Effectifs, n	736	748	1 355	1 341
Patients avec ≥ 1 hospitalisation liée à la COVID-19 ou décès jusqu'au jour 29				
Réduction du risque	70,4 % (p < 0,0024)		71,3 % (p < 0,0001)	
Nombre de patients avec un événement n (%)	7 (1,0)	24 (3,2)	18 (1,3)	62 (4,6)
Temps de la résolution des symptômes de la COVID-19 (critère secondaire)				
Jours médians jusqu'à la résolution des symptômes	10	14	10	14
Réduction médiane (jours)	4 (p < 0,0001)		4 (p < 0,0001)	

Les résultats entre les deux groupes de traitements sont également comparables dans les sous-groupes de patients définis par la charge virale ou le statut sérologique à l'inclusion. Le traitement par l'association casirivimab et imdevimab a entraîné une réduction statistiquement significative de la charge virale moyenne (\log_{10} copies/mL) entre l'inclusion et le jour 7 par rapport au placebo (-0,71 \log_{10} copies/mL pour la posologie de 1200 mg et -0,86 \log_{10} copies/mL pour la posologie de 2400 mg ; p < 0,0001). Des réductions ont été observées pour l'ensemble de la population d'analyse mFAS et dans différents sous-groupes de patients, y compris ceux dont la charge virale à l'inclusion était > 10⁶ copies/mL ou qui étaient séronégatifs à l'inclusion ».

4.5.2.2 Tolérance

« En termes de tolérance, l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé dans les essais cliniques était les réactions au site d'injection (pour la voie sous-cutanée), puis moins fréquemment les vertiges, nausées, éruption cutanée, frissons, lymphadénopathie. »

4.5.2.3 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les rapports de synthèse d'ATU allant du 17/03/2021 au 15/10/2021. Les principaux résultats sont présentés ci-dessous.

Depuis le 17/03/2021, 1891 patients ont été inclus : 1 714 (non oxygéno-requérants) et 177 (hospitalisé, séronégatif).

Parmi les patients non oxygéno-requérants (n=1714) :

- La fiche d'administration a été collectée pour 1293 patients (75,4 %)
 - L'âge médian des patients était de 65 ans
 - Forme légère de la COVID-19 pour 1 100 patients (90,1%), et forme modérée pour 120 patients (9,8 %)
 - Variant delta retrouvé chez 556 patients (66,2 %), variant alpha chez 209 patients (24,9 %) [453 données manquantes ou DM], mutation E484K retrouvée chez 8 patients

- Au moins une fiche de suivi a été collectée pour 967 patients exposés au traitement (74,8 %)
 - Régression maladie : 849 patients (88,2 %)
 - Hospitalisation COVID-19 : 146 patients (15,2 %, 4 DM), dont 11 patients en soins intensifs/réanimation (362 DM)
 - 12 décès du fait de la COVID-19 (36 décès en tout, aucun considérée comme reliée au traitement)
 - RT-PCR positive à J7 pour 496 patients (62,7 %, 84 DM)

- Aucune mutation induisant une résistance virale n'a été rapportée lors de séquençage NGS

Données cumulées de tolérance

- 76 cas de pharmacovigilance (dont 28 d'évolution fatale, 5 ont été notifiés au CRPV, n'ayant pas trouvé de lien avec l'administration du traitement),
- Les EI attendus sont de type réaction à la perfusion/hypersensibilité, d'évolution rapidement favorable pour la majorité d'entre eux.

En l'absence de groupe contrôle, il est difficile d'apprécier l'impact du RONAPREVE sur la réduction des hospitalisations ou des décès liés à la COVID-19. Cependant, le taux d'hospitalisation rapporté à partir de ces données semble très élevé par rapport au taux d'hospitalisation observé dans l'étude clinique COV-2067.

4.5.2.4 Sensibilité du variant Omicron

Des tests *in vitro* ont été réalisés afin de définir la sensibilité du variant Omicron à l'association casirivimab/imdevimab. **Ils indiquent une perte d'efficacité totale de RONAPREVE sur le variant Omicron rendant impossible l'utilisation de ces anticorps monoclonaux sans un test de criblage préalable.**

Le RCP de la spécialité RONAPREVE a été mis à jour (cf. paragraphe 3) :

« Traitement de la COVID-19

Un test de criblage devra être systématiquement réalisé pour la détection de mutations pouvant impacter ou annuler l'efficacité du casirivimab, de l'imdevimab ou de leur association, notamment la mutation en position 484 ou les mutations associées au variant B.1.1.529/BA.1 (Omicron) de la protéine de spicule virale. Le traitement par casirivimab et imdevimab ne pourra pas être administré sans avoir connaissance du résultat du test de criblage ».

4.5.3 Plan de développement

Sans objet.

4.5.4 Conclusion

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{20,21} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme grave de la maladie.

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.

Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50 % des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3ème dose de vaccin. De plus, au vu de l'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les autres traitements préventifs et curatifs par antiviraux permettant de contribuer à réduire le risque de développer les formes graves de la maladie, les hospitalisations et les décès, constituent une arme complémentaire à celle de la vaccination pour lutter efficacement contre la pandémie, en particulier chez les sujets faiblement ou non répondeurs à la vaccination.

Dans ce contexte, l'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce ou l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc). **Cependant, les données récentes concernant le variant Omicron suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab (XEVUDY) qui est faiblement impacté.** XEVUDY (sotrovimab) dispose d'une autorisation d'accès précoce pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère³¹.

Plus récemment, un nouvel antiviral, le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg/ 100 mg en comprimés pelliculés, dispose désormais d'une autorisation d'accès précoce pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19²⁴. Ce médicament a obtenu une AMM européenne en date du 27 janvier 2022²⁵.

Cependant, du fait des données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, de l'évolution de l'épidémie, de la sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et des éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire, aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients. Il est donc nécessaire d'avoir à disposition le plus d'options thérapeutiques possibles, utilisées selon la sensibilité du virus.

Compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients 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 dans un contexte de données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire ;

³¹ HAS. XEVUDY (sotrovimab). Décision d'accès précoce. 07/01/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308138/fr/xevudy-sotrovimab [Consulté le 10/02/2022].

- des données in vitro, fournies par le laboratoire, suggérant que les variants 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) ;
- de la moindre proportion de patients avec au moins une hospitalisation liée à la COVID-19 ou un décès (toutes causes confondues) jusqu'au jour 29 chez les patients traités par RONAPREVE dans l'étude COV-2067 ;
- de la tolérance acceptable ;

Et malgré :

- la perte d'activité neutralisante par rapport au variant Omicron ;
- la prédominance du variant Omicron en France à la date de l'évaluation qui rendra l'utilisation de RONAPREVE très marginale ;

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de tolérance, de parcours de soins (impact organisationnel), sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) est susceptible d'être innovant, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie non rare pouvant être grave et invalidante.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE.
- RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) dans l'indication « traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les patients 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 ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 03/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 16/02/2022
Présentations concernées	RONAPREVE 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée 1 flacon de 1332 mg/11,1 mL de casirivimab et 1 flacon de 1332 mg/11,1 mL de imdevimab (CIP : 34009 550 854 5 4) 1 flacon de 300 mg/2,5 mL de casirivimab et 1 flacon de 300 mg/2,5 mL de imdevimab (CIP : 34009 550 854 4 7)
Demandeur	ROCHE
AMM	Date pour l'indication concernée (AMM centralisée) : 12 novembre 2021 AMM associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH)
Classification ATC	Non encore attribué

