



Conseil Scientifique
Domaine de la Santé

L'utilisation des anticorps monoclonaux (ACMC) dans la prise en charge de la Covid-19

**RECOMMANDATION DE BONNE
PRATIQUE**

M I S E A J O U R 1 / 2 0 2 2

La présente recommandation remplace celle de décembre 2021.

1. OBJET ET PÉRIMÈTRE DE LA RECOMMANDATION

La présente recommandation a été élaborée par le groupe de travail COVID-19 du Conseil scientifique du Domaine de la Santé suite à une demande de la Direction de la Santé.

Elle concerne les médicaments à base d'anticorps monoclonaux disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne de la part de l'Agence européenne du médicament. Elle abroge et remplace les deux versions antérieures, datant respectivement de mars 2021 et de décembre 2021).

Début janvier 2022, les trois produits suivants sont concernés :

Nom commercial	Composition	Voie	Indications
Ronapreve	casirivimab + imdevimab	IV / SC	<ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> Prévention de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg.
Regkirona	regdanvimab	IV	<p>Traitement des adultes atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme grave de la COVID-19.</p> <p>Le regdanvimab doit être administré dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de COVID-19.</p>
Xevudy	sotrovimab	IV	<p>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.</p>

			Il est recommandé d'administrer Xevudy dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19.
--	--	--	--

Remarque :

Au moment de la rédaction de la présente recommandation, seul le produit Ronapreve est effectivement disponible en quantité limitée au Luxembourg. Les modalités de prescription et d'utilisation sont définies dans un arrêté ministériel¹. Ronapreve fait l'objet d'un programme médical spécifique dont les détails sont consultables sur le site internet du Centre Hospitalier de Luxembourg². La Direction de la Santé a décidé de réserver Ronapreve au traitement curatif de la COVID-19. L'utilisation préventive est donc exclue.

Si les indications thérapeutiques des trois produits sont assez proches, ils se distinguent cependant à plusieurs niveaux :

- Ronapreve et Xevudy peuvent être utilisés dès l'âge de 12 ans (pour autant que les patients pèsent au moins 40 kg), alors que Regkirona est réservé aux patients adultes.
- Ronapreve peut être administré par voie intraveineuse et sous-cutanée, alors que pour Regkirona et Xevudy, seule la voie IV est permise.
- Contrairement aux deux autres produits, Ronapreve est indiqué non seulement comme traitement curatif, mais également comme traitement préventif (cf. point 2.2.). Au Luxembourg, Ronapreve est actuellement réservé au traitement curatif (cf. encadré ci-dessus).
- Les mécanismes d'action des divers anticorps monoclonaux sont fondamentalement les mêmes : ils empêchent le virus SARS-CoV-2 de pénétrer dans les cellules en se liant au domaine de fixation au récepteur (RBD) de sa protéine de spicule. Cependant, comme les différents variants de SARS-CoV-2 se distinguent en plusieurs endroits (épitopes) du domaine RBD, leur sensibilité à un anticorps donné peut être fortement réduite, ce qui doit être pris en compte lors de la décision thérapeutique (cf. chapitre « Efficacité sur les variants circulant au Luxembourg » ci-dessous).

Remarque

Pour ce qui est de l'association bamlanivimab/etesevimab l'Agence européenne du médicament a arrêté le « rolling review » (révision en continu) en date du 29/10/2021, sur demande du laboratoire Eli Lilly. Ce dernier a expliqué ne pas être en mesure de fournir les données cliniques de validation demandées par l'EMA. En raison du niveau actuel de demande dans l'UE, Eli Lilly n'envisage pas de produire des lots supplémentaires de ce médicament. L'association bamlanivimab/etesevimab n'est donc plus recommandée dans le traitement de la COVID-19, en dehors d'études cliniques en cours.

1 Arrêté ministériel du 8 décembre 2021.

2 <https://www.chl.lu/fr/ronapreve>

2. DONNÉES CLINIQUES

2.1. Traitement curatif

Les AMM de Ronapreve, Regkirona et Xevudy ont été octroyées sur base de données cliniques montrant un effet favorable significatif sur des critères de morbi-mortalité.

Nom commercial	Ronapreve	Regkirona	Xevudy
Composition	casivirimab + imdevimab	regdanvimab	sotrovimab
Critère d'efficacité principal	Proportion de patients avec <ul style="list-style-type: none"> • au moins une hospitalisation liée à la COVID-19 ou • un décès toutes causes confondues jusqu'au jour 29 	Proportion de patients ayant présenté jusqu'au Jour 28 <ul style="list-style-type: none"> • des symptômes cliniques nécessitant une hospitalisation • un traitement par oxygène • un décès en raison de l'infection à SARS-CoV-2 	Proportion de patients avec une progression de COVID-19, définie comme <ul style="list-style-type: none"> • une hospitalisation de plus de 24 heures pour traitement aiguë d'une pathologie quelconque • un décès toutes causes confondues jusqu'au jour 29
Résultat	0.9% (Ronapreve) versus 3.4% (placebo) RR* : 2.5% (p<0.0001) RRR** : 72.5% NNT*** : 40	3.1% (Regkirona) versus 11.1% (placebo) RR* : 8% (p<0.0001) RRR** : 72% NNT*** : 12.5	1% (Xevudy) versus 6% (placebo) RR* : 5% RRR* : 79% (p<0.001) NNT*** : 20

*réduction du risque absolu

**réduction du risque relatif

**NNT : number needed to treat = nombre de patients à traiter pour éviter un événement

En l'absence d'études comparatives directes, il n'est possible d'établir un ordre de préférence entre les produits. Une comparaison indirecte des résultats n'est pas possible non plus, étant donné les écarts importants au niveau des caractéristiques de base des populations étudiées (cf. tableau annexe A). En témoigne d'ailleurs la grande différence observée en ce qui concerne l'effet placebo (3.4% pour Ronapreve versus 11.1% pour Regkirona versus 6% pour Xevudy).

2.2. Traitement préventif

L'association casivirimab/imdevimab est également indiquée en prévention de la COVID-19, aussi bien en prophylaxie post- que pré-exposition. Selon le résumé des caractéristiques du produit de Ronapreve, cette indication a été attribuée sur base des données suivantes :

COV-2069 était essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, comparant l'administration de 600 mg de casivirimab et 600 mg d'imdevimab au placebo par voie sous-cutanée pour la prévention de la COVID-19 chez les cas-contact familiaux asymptomatiques partageant le foyer d'individus symptomatiques infectés par le SARS-

CoV-2 (cas index). Les sujets n'étaient pas vaccinés auparavant contre le SARS-CoV-2.

Les participants ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le casirivimab et l'imdevimab ou le placebo dans les 96 heures suivant le premier prélèvement de l'échantillon du cas index donnant un résultat positif (RT-qPCR) au SARS-CoV-2.

Les participants randomisés ayant un résultat de test RT-qPCR négatif pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion étaient inclus dans la Cohorte A (ce qui correspond à l'indication « prophylaxie pré-exposition ») et ceux ayant un résultat de test RT-qPCR positif pour le SARS-CoV-2 étaient inclus dans la Cohorte B (ce qui correspond à l'indication « prophylaxie post-exposition »).

Utilisation	Prophylaxie pré-exposition (cohorte A)	Prophylaxie post-exposition (cohorte B)
Critère d'efficacité principal	Proportion de participants ayant développé la COVID-19, confirmée par un test RT-qPCR jusqu'au jour 29.	
Résultat	1.5% (Ronapreve) versus 7.8% (placebo) RR* : 6.3% RRR** : 81% (p<0.0001) NNT*** : 16	29% (Ronapreve) versus 42.3% (placebo) RR* : 13.3% (p<0.0001) RRR** : 31% (p=0.0380) NNT*** : 7.5

2.3. Profil de tolérance

Les anticorps monoclonaux anti-COVID peuvent parfois provoquer des réactions non spécifiques, passagères et de faible gravité telles que des vertiges, des éruptions cutanées, un prurit, une urticaire, une fièvre, des frissons etc. Ils exposent cependant également à un risque faible mais non négligeable de réactions d'hypersensibilité graves (anaphylaxie). En cas d'administration par voie SC (Ronapreve), on observe fréquemment des réactions locales au site d'injection.

2.4. Efficacité sur les variants circulant au Luxembourg (début janvier 2022)

Selon les données publiées, aussi bien Ronapreve, Regkirona et Xevudy sont actifs sur le variant delta du SARS-CoV-2. Au moment de la réaction de la présente, il n'y a pas encore de données cliniques concernant leur efficacité sur le variant omicron, qui a remplacé le variant delta comme variant dominant. Cependant, les données récentes d'essais *in vitro*^{3,4} indiquent que le variant omicron est résistant à Ronapreve et à Regkirona. Il garde néanmoins une sensibilité significative vis-à-vis de Xevudy. Pour cette raison, il paraît logique d'éviter l'utilisation de Ronapreve et de Regkirona chez les patients avec une infection suspectée ou documentée au variant omicron du SARS-CoV-2.

3 Cameroni, E. et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. Nature <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03825-4>

4 Coronavirus Antiviral & Resistance Database. Stanford University. <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/>

Les recommandations étatsuniennes ont d'ailleurs été mises à jour dans ce sens en date du 30 décembre 2021⁵ :

The Panel's recommendations take into account the efficacies of these drugs and the high prevalence of the B.1.1.529 (Omicron) variant of concern (VOC). When resources are limited, therapy should be prioritized for patients who are at the highest risk of progressing to severe COVID-19 (see the Panel's statement on patient prioritization for outpatient therapies). The Panel's current outpatient treatment recommendations are as follows (in order of preference):

- Paxlovid (nirmatrelvir 300 mg plus ritonavir 100 mg) orally twice daily for 5 days
- Sotrovimab 500 mg, administered as a single intravenous (IV) infusion
- Remdesivir 200 mg IV on Day 1, followed by remdesivir 100 mg IV on Days 2 and 3
- Molnupiravir 800 mg orally twice daily for 5 days

3. CONCLUSIONS

Les données publiées dans le cadre des autorisations de mise sur le marché de Ronapreve, Regkirona et Xevudy confirment l'efficacité cliniquement significative de ces ACMC dans le traitement précoce des patients atteints d'une forme légère à modérée de COVID-19 et présentant un risque important d'évolution vers une forme grave. Cependant, les données in vitro suggèrent que Ronapreve et Regkirona ne sont pas efficaces contre le variant omicron du SARS-CoV-2.

4. RECOMMANDATIONS

Sur base des considérations qui précèdent, le groupe de travail propose les recommandations suivantes pour le Luxembourg :

Indications

Dans l'état actuel des connaissances, un traitement à base d'ACMC anti-COVID-19 est envisageable dans les cas suivants :

- Traitement des formes légère à modérée de COVID chez certains patients à risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19 ;
- Traitement préventif de certains patients à risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19, testés positifs au SARS-CoV-2 ou non (Ronapreve).

⁵ COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed January 3rd 2022.

- Age adulte (pour Regkirona) ou âge ≥ 12 ans et poids ≥ 40 kg (pour Ronapreve et Xevudy) ;
- Susceptibles d'obtenir un bénéfice tangible en termes de durée de survie et/ou de qualité de vie ;
- Début récent des symptômes (≤ 7 à 10 jours) ;
- Non hospitalisés pour une COVID ;
- Ne recevant pas d'oxygène supplémentaire ;
- Non vaccinés ou avec risque important de réponse vaccinale insuffisante ;
- Présentant un risque élevé d'une forme sévère de COVID.

Ces critères correspondent aux indications officielles et aux critères d'inclusion des essais cliniques des médicaments en question. Les membres du GT estiment que certains de ces critères sont à considérer avec une certaine flexibilité, en fonction des situations cliniques rencontrées. Ce faisant, le GT se rallie à l'avis d'instances officielles telles que Task force of Infectious Diseases Specialists (Belgique)⁶, le NIH étatsunien⁵ ou l'OMS⁷ :

- Délai d'instauration du traitement : Selon les AMM respectives, ces délais sont de 5 jours pour Xevudy et de 7 jours pour Ronapreve et Regkirona. En pratique, il n'est pas toujours évident d'établir précisément la date de début des symptômes et un traitement par ACMC peut s'avérer efficace si le délai est légèrement dépassé (délai maximal : 7 à 10 jours). Ceci semble notamment opportun chez les patients immunodéprimés, les personnes d'âge avancé (> 80 ans) ou en cas d'absence de réponse vaccinale.
- Hospitalisation : Les patients hospitalisés pour une COVID sévère et présentant une sérologie négative devraient dans certains cas pouvoir bénéficier d'un traitement par ACMC.

Critères de gravité

Dans un contexte de crise sanitaire, vu la situation toujours tendue en ce qui les ressources humaines et techniques disponibles et un possible contingentement des produits de santé, les membres du GT proposent de maintenir les critères d'éligibilité des recommandations antérieures et de celle relative au molnupiravir. Les patients éligibles devraient donc vérifier les conditions suivantes, correspondant à ceux des phases de vaccination anti-COVID définies par le CSMI début 2021.

Les patients à considérer prioritairement sont ceux présentant une des pathologies suivantes (catégorie 2b de la stratégie vaccinale) :

- Greffe d'organe solide, y compris personnes inscrits sur une liste d'attente

⁶ INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM. December 2021; Version 25bis. https://epidemio.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

⁷ Therapeutics and COVID-19: living guideline. V8.0. WHO. published on 07/12/2021. <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/E850m0>



- Greffe de cellules souches hématopoïétiques, au cours des 6 premiers mois ou sous traitement immunosuppresseur
- Cancers et hémopathies malignes sous traitement (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie)
- Traitement par rituximab
- Déficits immunitaires congénitaux
- Adultes avec trisomie 21

Un traitement peut également être proposé, au cas par cas, dans les cas de figure suivants (critères inspirés de la catégorie 3b de la stratégie vaccinale) :

- Age \geq 65 ans
- Obésité (indice de masse corporelle $>$ 30 kg/m²)
- Immunodéficience acquise
- Médicamenteuse : immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie au long cours à dose immunosuppressive
- Infection à VIH avec des CD4 $<$ 200/mm³
- Asplénie, fonctionnelle ou non
- Affection respiratoire chronique sévère
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère, stade GOLD 3 et 4, groupe D
 - Mucoviscidose
 - Fibrose pulmonaire idiopathique avec altération sévère de la fonction respiratoire
 - Pathologie restrictive extrapulmonaire sévère sous assistance ventilatoire ou non
 - Asthme sévère non contrôlé (niveau 5 selon GINA) corticodépendant (sous corticothérapie orale)
- Maladie cardiovasculaire sévère :
 - Insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV
 - Coronaropathie instable
 - Cardiomyopathie
 - Hypertension artérielle compliquée, avec séquelle d'accident vasculaire cérébral ou cardiopathie associée
 - Diabète avec ou sans insuline, avec complications cardio-neuro-vasculaires
- Déficit neurocognitif majeur (score MMS $<$ 20)
- Maladie rénale avec DFG $<$ 30 mL/min ou dialyse
- Cirrhose au stade B ou C de la classification de Child-Pugh
- Maladie neuromusculaire avec répercussions cliniques

En ce qui concerne les patients non immunodéprimés, il peut être utile de recourir à des échelles de risque pour identifier plus facilement les patients éligibles à un traitement à base d'anticorps monoclonaux ou pour effectuer une priorisation en cas de disponibilité limitée des produits en question. A cet effet, les membres du GT proposent d'utiliser les scores UTAH ou Mayo repris dans les recommandations belges (cf. Annexe B).

Choix du produit

Le choix est orienté par la disponibilité effective des produits et leur efficacité spécifique sur les variants du SARS-CoV-2 dominants au Luxembourg à un moment donné.

- Ronapreve, Regkirona et Xevudy sont actifs contre le variant delta du SARS-CoV-2.
- Ronapreve et Regkirona ne sont pas actifs contre le variant omicron. Seul Xevudy semble garder une efficacité suffisante pour envisager une utilisation contre ce variant.
- Début janvier 2022, les variants delta et omicron sont prédominants au Luxembourg, avec une incidence croissante d'omicron. Ronapreve est le seul produit officiellement disponible et encadré par un programme médical spécifique. Dans cette situation, il semble opportun d'adopter l'approche suivante :
 - COVID-19 due au variant delta → utiliser Ronapreve
 - COVID-19 due au variant omicron OU COVID-19 due à un variant non identifié
→ éviter Ronapreve et choisir un autre traitement antiviral parmi les traitements effectivement disponibles (remdesevir, molnupiravir, Paxlovid®). A noter que, selon les recommandations étatsuniennes en vigueur, l'ordre de préférence pour traiter une COVID-19 due au variant omicron est le suivant :
Paxlovid® > Sotrovimab > Remdesevir > Molnupiravir.

RECOMMANDATION FORTE, Consensus d'experts

5. BIBLIOGRAPHIE

v. notes en bas de page

6. GROUPE DE TRAVAIL

GT COVID-19 :

M. Yves BRUCH, coordinateur du GT et rédacteur de la présente recommandation,
membre du Conseil scientifique,
Contrôle médical de la sécurité sociale

Dr Alexandre BISDORFF, président du Conseil scientifique,
médecin spécialisé en neurologie

Dr Françoise BERTHET, vice-présidente du Conseil scientifique,
directeur adjoint de la Direction de la Santé

Dr Vic ARENDT, médecin spécialiste en médecine interne, orientation maladies
infectieuses

Mme Sandrine COLLING, Cellule d'expertise médicale

Dr Julien DARMIAN, membre du Conseil scientifique,
Direction de la Santé

Dr Jean REUTER, médecin spécialiste en anesthésie-réanimation

Dr Isabelle ROLLAND, experte méthodologique du Conseil scientifique.
médecin dirigeant de la Cellule d'expertise médicale

Dr Patrick TABOURING, médecin généraliste

Dr Martine TRAUFLER, Direction de la Santé

Dr Gil WIRTZ, médecin spécialiste en pneumologie

Les membres du GT n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts avec le sujet de
cette recommandation.

Secrétariat du Conseil Scientifique
[conseil-scientifique.public.lu](mailto:csc@igss.etat.lu) | csc@igss.etat.lu
B.P. 1308 | L-1013 Luxembourg
26, rue Ste Zithe | L-2763 Luxembourg | T +352 247-86284 | F +352 247-86225

ANNEXE A :

Tableau comparatif des critères d'inclusion et des caractéristiques de base des études cliniques de Ronpreve, Regkirona et Xevudy

Nom commercial	Ronapreve	Regkirona	Xevudy
Composition	casivirimab + imdevimab	regdanvimab	sotrovimab
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Âge > 50 ans • Obésité avec IMC \geq 30 kg/m² • Maladie cardiovasculaire • Maladie pulmonaire chronique • Diabète • Maladie rénale chronique • Maladie hépatiques chronique • Grossesse • Immunodépression 		<ul style="list-style-type: none"> • Âge > 55 ans • Obésité avec IMC \geq 30 kg/m² • Insuffisance cardiaque congestive • Maladie pulmonaire chronique (BPCO ou asthme modéré à sévère) • Diabète pharmacorequérant • Maladie rénale chronique
Caractéristiques à l'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Age médian : 50 ans • Age \geq 50 ans : 51.8% • Age \geq 65 ans : 13.5% • Age \geq 75 ans : 3.7% • Délai médian d'apparition des symptômes : 3 jours • Charge virale moyenne : 6.69 log₁₀ copies/mL • Atteinte cardiovasculaire : +/- 36% • Obésité : +/- 58% • Diabète : 14.9% • Pathologie respiratoire : 16.4% • Immunodépression : 3% 	<ul style="list-style-type: none"> • Age médian : 54 ans • Age \geq 50 ans : 66.1% • Age \geq 65 ans : 19.4% • Age \geq 75 ans : 4.0% • Délai médian d'apparition des symptômes : 4 jours • Charge virale moyenne : +/- 5.9 log₁₀ copies/mL • Atteinte cardiovasculaire : 50.3% • Obésité : 47.2% 	<ul style="list-style-type: none"> • Age médian : 53 ans • Age \geq 55 ans : 47% • Age \geq 65 ans : 20% • Age \geq 70 ans : 11% • Délai médian d'apparition des symptômes \leq 3 jours : 58% • Délai médian d'apparition des symptômes 4 ou 5 jours : 42% • Obésité : 63% • Diabète : 22% • Asthme sévère à modéré : 17%

ANNEXE B :

Systèmes de scores dont l'utilisation est à envisager pour la priorisation des traitements à base d'ACMC chez les patients non immunodéprimés

(Source : recommandations de la Task force of Infectious Diseases Specialists, (Belgique))

Criteria/Comorbidities*	Score Mayo Clinic (MASS)	Score Utah
	Total = 18	Total = 24.5
A		
Age ≥65 years	2	3.5
Age 50-60 years		3
BMI > 30 kg/m ²		2
BMI ≥35 kg/m ²	2	
Diabetes mellitus	2	2
End-stage kidney disease	3	1
End-stage liver disease	(not mentioned)	1
Cardiovascular disease	2	1
Arterial hypertension	1	1
Chronic respiratory disease	3	1
Immunosuppression (of any type)	3	1
Genetic/congenital disorder	Case by case discussion	1
Chronic neurologic disease	(not mentioned)	1
Pregnancy	Case by case discussion	No score attributed
Non White/Hispanic	(not mentioned)	2
Male	(not mentioned)	1
Not fully vaccinated	(not mentioned)	3
Negative serology	?	?

* Interpretation:

- For the **Mayo Clinic guideline**, in case of scarce resources, mAbs should be given in priority to patients with MASS ≥ 4 (admission rate was significantly lower in the local experience, for a number to treat between 3 and 8).
Limitations: there is no clear distinction between vaccinated and unvaccinated patients, and no guidance is provided for pregnant women.
- For the **Utah guideline**, in case of scarce resources, mAbs should be given in priority to patients with a score ≥ 7 (note that unvaccinated status gets 3 points here)
Limitation: no internal validation data have been published so far