



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**

2 0 2 1

TABLE DES MATIERES

1.	<u>CONTEXTE</u>	3
2.	<u>METHODOLOGIE</u>	3
3.	<u>MISES EN GARDE</u>	3
4.	<u>ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES</u>	4
4.1	BAMLANIVIMAB EN MONOTHÉRAPIE OU EN ASSOCIATION À L'ETESEVIMAB (ELILILLY)	4
4.1.1	DONNÉES CLINIQUES:	4
4.1.2	AVIS DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA)	6
4.1.3	COMMENTAIRES CONCERNANT LA MONOTHÉRAPIE PAR BAMLANIVIMAB	7
4.2	CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB (REGN-COV2) REGENERON	10
4.2.1	ETUDE CLINIQUE:	10
4.2.2	AVIS DE L'EMA	11
4.3	REGDANVIMAB (CT-P59, REGKIRONA®) CELLTRION	11
4.3.1	ETUDE CLINIQUE:	11
4.3.2	AVIS DE L'EMA	12
5.	<u>DISCUSSION</u>	13
6.	<u>CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS</u>	14
6.1	EN CE QUI CONCERNE LES BITHÉRAPIES BAMLANIVIMAB /ETESEVIMAB ET CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB	14
6.2	EN CE QUI CONCERNE LE REGDANVIMAB (REGKIRONA) EN MONOTHÉRAPIE	17
6.3	EN CE QUI CONCERNE LE BAMLANIVIMAB EN MONOTHÉRAPIE.	17
6.4	CHOIX DU TRAITEMENT (ORDRE DE PRÉFÉRENCE)	17
7.	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	17
8.	<u>GROUPE DE TRAVAIL</u>	18

1. CONTEXTE

Le présent document a été élaboré par un groupe de travail ad hoc du Conseil scientifique du domaine de la santé suite à la demande de la Direction de la Santé d'obtenir des recommandations concernant l'utilisation appropriée des anticorps monoclonaux (ACMC) contre le Covid-19.

Plusieurs produits à base d'ACMC sont en cours d'étude au niveau mondial mais aucun de ces produits ne dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché de la part de l'Agence européenne du médicament (EMA).

Les ACMC en question sont des IgG1 humains recombinants qui se lient à la protéine spicule (spike protein) du SARS-CoV-2 et empêchent sa pénétration dans les cellules. Les ACMC ciblent des parties différentes de la protéine spicule et certains d'entre eux ont été évalués en bithérapies.

Début mars 2021, trois produits sont en cours d'évaluation par l'Agence européenne du médicament¹ :

- Le bamlanivimab en monothérapie ou associé à l'etesevimab
- L'association casirivimab / imdevimab (REGN-COV2)
- Le regdanvimab (CT-P59)

A défaut d'une AMM et vu l'urgence sanitaire, l'EMA a émis récemment des d'utilisation pour certains de ces produits, sur base de résultats intermédiaires d'études cliniques en cours. D'autre part, plusieurs pays, dont la France, l'Allemagne et les Etats-Unis, ont octroyé des autorisations d'utilisation conditionnelles ou temporaires au niveau national.

2. MÉTHODOLOGIE

Pour les besoins de la présente, le groupe de travail s'est proposé d'analyser les avis et recommandations émis par les instances officielles européennes ou étrangères et d'en apprécier l'applicabilité au contexte luxembourgeois.

3. MISES EN GARDE

- La présente recommandation de bonne pratique discute l'intérêt thérapeutique des ACMC dans le Covid-19, conformément à l'état des connaissances au moment de la publication. Elle ne constitue pas une autorisation d'utilisation officielle.
- Dans les cas exceptionnels d'une utilisation de ces médicaments en dehors d'un essai clinique, le Conseil scientifique rappelle aux professionnels de santé l'importance d'un suivi étroit de la sécurité de ces traitements. Dans ce contexte, les professionnels de santé sont priés de se tenir aux conditions d'utilisation, qui obligent à

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-data-monoclonal-antibody-use-covid-19>

- notifier tout effet indésirable qu'ils suspecteraient d'être lié à un médicament à la Direction de la santé². A cette fin, un système de déclaration en ligne est mis en place :
<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>
- documenter le nom ainsi que le numéro de lot pour chaque traitement, afin de garantir la traçabilité en cas d'effet indésirable³.

4. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

4.1 Bamlanivimab en monothérapie ou en association à l'etesevimab (EliLilly)

4.1.1 Données cliniques:

Le bamlanivimab en monothérapie et en association à l'etesevimab ont fait l'objet de l'étude BLAZE-1⁴. Il s'agit d'un essai multicentrique randomisé de phases 2/3 ayant inclus, dans la phase 2, 613 patients adultes ambulatoires présentant des symptômes légers à modérés de COVID et testés positifs pour SARS-CoV-2. 592 patients âgés en moyenne de 44.7 ans ont été randomisés (dont 577 ont finalement été inclus dans l'analyse statistique pour l'efficacité) en 5 cohortes pour recevoir une perfusion unique soit de bamlanivimab 700mg (n=101), 2800mg (n=107) ou 7000mg (n=101), soit d'une association de 2800mg de bamlanivimab et de 2800mg d'etesevimab (n=112), soit d'un placebo (n=156).

Le critère d'évaluation principal était le changement par rapport à la valeur de départ de la charge virale au 11e jour (+/- 4 jours) mesurée par PCR sur un prélèvement naso-pharyngé. La pertinence de ce critère de substitution est discutable, dans la mesure où il n'est pas établi qu'il y ait une proportionnalité directe entre la charge virale et la gravité de la maladie ou le risque d'évolution vers une forme sévère. Parmi les 9 critères secondaires spécifiés à l'avance, il y avait des critères cliniques, tels que le pourcentage de patients chez qui on a observé une hospitalisation liée au COVID ou une visite d'un service d'urgence ou un décès, le délai jusqu'à l'amélioration ou la disparition des symptômes, le pourcentage de patients observant une amélioration ou une disparition des symptômes etc.

² Règlement grand-ducal modifié du 15 décembre 1992 relatif à la mise sur le marché des médicaments - Art.45-5 ; et section 7 des conditions d'utilisation.

³ Section 5.3 des conditions of use /Traceability / In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

⁴ Gottlieb RL et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(7):632-644. doi:10.1001/jama.2021.0202. Published online January 21, 2021.

Résultats : 577 patients ont terminé l'essai (évaluation au 29e jour). La variation de la charge virale au 11e jour était de -3.72 log₁₀ copies/mL pour bamlanivimab 700mg, de -4.08 pour bamlanivimab 2800mg, de -3.49 pour bamlanivimab 7000mg, de -4.37 pour l'association bamlanivimab/etesevimab et de -3.80 pour le placebo. Ceci correspond à une différence par rapport au placebo de 0.09 (95%CI, -0.35 à 0.52 ; P = 0.69) pour bamlanivimab 700mg, de -0.27 (95% CI, -0.71 à 0.16; P = 0.21) pour bamlanivimab 2800mg, de 0.31 (95% CI, -0.13 à 0.76; P = 0.16) pour bamlanivimab 7000mg, et de -0.57 (95% CI, -1.00 à -0.14; P = 0.01) pour l'association bamlanivimab/etesevimab. La variation de la charge virale était statistiquement significative uniquement pour la bithérapie.

En ce qui concerne les critères secondaires cliniques, on a observé une hospitalisation ou une visite aux urgences chez 5.8% (9 cas) des patients sous placebo, 1% (1 cas) pour bamlanivimab 700mg, 1.9% (2 cas) pour bamlanivimab 2800mg, 2.0% (2 cas) pour bamlanivimab 7000mg et 0.9% (1 cas) pour la bithérapie. De nouveau, la différence est significative uniquement pour la bithérapie, mais la significativité statistique est faible (p=0.049) et il faut noter qu'il n'y a pas eu de contrôle de multiplicité pour les analyses secondaires. Il n'y a pas eu de décès. Pour les nombreux autres critères secondaires prédéfinis tels que l'évolution des symptômes ou la clairance virale, on n'a pas observé d'effet cohérent et uniforme à travers les groupes. Les critères secondaires n'étaient pas hiérarchisés et aucune mesure n'a été prise dans le plan d'analyse statistique pour prévenir l'inflation du risque α . Dans ce contexte, les critères secondaires sont, au mieux, exploratoires.

Néanmoins, l'EMA note un délai moyen d'amélioration symptomatique de 6 jours pour bamlanivimab +/- etesevimab contre 8 jours pour le placebo.

Des analyses post-hoc indiquent un risque d'hospitalisation plus élevé pour les patients inclus dans le groupe placebo et qui présentaient un âge ≥ 65 ans ou un BMI ≥ 35 . En revanche, il n'y a eu aucune hospitalisation dans le sous-groupe des patients à haut risque qui ont reçu la bithérapie. Ces données sont à considérer avec beaucoup de prudence, vu leur niveau de preuve très faible (analyse post-hoc, donc pas de contrôle pour l'erreur de type I, sur une population de patients sous-dimensionnée).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées, des vomissements, des vertiges et des éruptions cutanées. Ils touchaient 1% des patients à travers tous les groupes. Chez les personnes sous bamlanivimab +/- etesevimab, on a relevé un cas d'anaphylaxie répondant à l'épinéphrine. En général, les APMC étaient bien tolérés et il n'y a pas eu de préoccupations majeures en ce qui concerne la sécurité des patients.

Selon les auteurs, l'étude présente plusieurs limitations méthodologiques (population taille d'échantillon faible, un seul dosage pour la bithérapie, absence d'analyse génotypique et phénotypique à ce stade etc.). Les résultats restent donc à être confirmés.

Dans l'avis de l'EMA (cf. ci-dessous), il est fait état de données supplémentaires non publiées de phase 3 de l'étude BLAZE-1. Dans cette phase, la bithérapie a été comparée au placebo chez 1035 patients à haut risque, qui présentaient des symptômes depuis 4 jours en moyenne.

Le critère d'évaluation primaire était la proportion de patients hospitalisés à cause de COVID ou décédés de toute cause. On a observé 36

événements dont 10 décès dans le groupe placebo (7%) contre 11 événements dont aucun décès dans le groupe bamlanivimab/etesevimab.

4.1.2 Avis de l'Agence européenne du médicament (EMA) ⁵

Sur base des données cliniques disponibles, l'EMA a émis les recommandations d'utilisation suivantes pour l'association bamlanivimab/etesevimab et pour la monothérapie à base de bamlanivimab.

4.1.2.1 Indications

Treatment of confirmed COVID-19 in patients aged 12 years and older that do not require supplemental oxygen for COVID-19 and who are at high risk of progressing to severe COVID-19. Risk factors may include but are not limited to:

- Advanced age
- Obesity
- Cardiovascular disease, including hypertension
- Chronic lung disease, including asthma
- Type 1 or type 2 diabetes mellitus
- Chronic kidney disease, including those on dialysis
- Chronic liver disease
- Immunosuppressed, based on prescriber's assessment. Examples include: cancer treatment, bone marrow or organ transplantation, immune deficiencies, HIV (if poorly controlled or evidence of AIDS), sickle cell anemia, thalassemia, and prolonged use of immune-weakening medications.

4.1.2.2 Posologie

Bamlanivimab alone

The recommended dose for bamlanivimab in adults and paediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) is a single infusion of 700 mg administered as soon as possible after testing positive for SARS-CoV-2 and within 10 days of symptom onset.

Bamlanivimab administered together with etesevimab

The recommended dose for bamlanivimab and etesevimab in adults and paediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) is a single infusion of 700 mg bamlanivimab and 1,400 mg etesevimab administered as soon as possible after testing positive for SARS-CoV-2 and within 10 days of symptom onset.

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab>

4.1.2.3 Restrictions / Mises en garde

Patients are clinically monitored during administration and observed for at least 1 hour after infusion is complete.

Bamlanivimab and Etesevimab may only be administered in settings in which health care providers have immediate access to medications to treat a severe infusion reaction, such as anaphylaxis.

Monoclonal antibodies, such as bamlanivimab and etesevimab, may be associated with worse clinical outcomes when administered to hospitalized patients requiring high flow oxygen or mechanical ventilation with COVID-19.

Clinical worsening of COVID-19 after administration of bamlanivimab has been reported and may include signs or symptoms of fever, hypoxia or increased respiratory difficulty, arrhythmia (e.g., atrial fibrillation, sinus tachycardia, bradycardia), fatigue, and altered mental status. Some of these events required hospitalization. It is not known if these events were related to bamlanivimab use or were due to progression of COVID-19.

4.1.3 Commentaires concernant la monothérapie par bamlanivimab

Les recommandations d'utilisation de l'EMA sont proches de celles du Paul Ehrlich Institut allemand et de l'ANSM française. Ces dernières sont cependant plus explicites sur certains points (différences par rapport à l'EMA en gras):

En l'absence de disponibilité d'association d'anticorps monoclonaux, le bamlanivimab en monothérapie est indiqué pour le traitement des **formes symptomatiques légères à modérées** de COVID-19 chez les adultes ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19 à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- 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
 - Maladie rénale avec **DFG <30 mL/min** ou dialyse
 - **Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunodépresseur**
 - **Traitement par corticoïde >15 mg/semaine**
 - **Traitement immunodépresseur incluant rituximab**
 - **Fibrose pulmonaire idiopathique**
 - **Pathologies rares du foie**
 - **Myopathies avec capacité vitale forcée <70%**
 - **Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)**

- **Les patients de plus de 80 ans, en ciblant les patients les plus sévères au regard des comorbidités**

Pour être éligibles au traitement, les patients doivent être en capacité de recevoir le traitement dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes.

Dans la mesure où l'administration de cette monothérapie de bamlanivimab implique un suivi virologique renforcé et des mesures d'isolement, elle nécessitera une hospitalisation du patient permettant à ce stade d'assurer la mise en œuvre de ces modalités de suivi.

Dans la mesure où la mutation E484K est péjorative pour l'activité de la monothérapie de bamlanivimab et qu'elle peut être sélectionnée sous traitement, l'utilisation de cette monothérapie nécessite d'être pesée au cas par cas dans l'attente de l'accessibilité d'association d'anticorps monoclonaux.

De plus, cette monothérapie implique un suivi virologique renforcé (à adapter en fonction de la durée de l'excrétion virale à J0, J3, J7, J15 et J30 - post traitement), en cohérence avec l'avis de l'ANRSMIE et des CNR virus respiratoires pour suivre l'excrétion virale et la détection de variants, et déterminer en fonction de ces éléments les mesures d'isolement à mettre en œuvre en collégialité avec cliniciens et virologues en tenant compte des recommandations en vigueur.

Les recommandations françaises mettent en exergue les risques liés à l'utilisation du bamlanivimab en monothérapie. En effet, ce traitement expose à un risque majoré de sélection de souches résistantes, comme le note l'ANRS / Maladies Infectieuses Émergentes dans l'addendum⁶ du 28.02.2021 à sa réponse au Ministère des Solidarités et de la Santé français :

« Le 25/02, les experts ont été informés de la disponibilité de nouvelles données préliminaires indiquant une détection de variants en position 484 plus fréquente sous monothérapie par bamlanivimab que dans le bras placebo. En particulier, pour 9.3 pour cent (4/43) des patients à haut risque recevant 700 mg de bamlanivimab, il était possible de détecter des variants et notamment en position E484 qui représentaient plus de 50% de la population virale excrétée (vs. 0% dans le bras placebo, 0/41). Dans la mesure où les données d'efficacité de la monothérapie bamlanivimab sont encore préliminaires et obtenues sur un faible nombre de patients, ces données virologiques sont extrêmement importantes et appellent à la plus grande attention sur les conditions d'utilisation du médicament afin de ne pas favoriser la diffusion de variants viraux.

Ainsi, les experts considèrent que ces résultats constituent un élément de préoccupation qui impacte à la fois la population cible mais aussi le suivi et les conditions d'administration de monothérapie par bamlanivimab. »

Le variant en position E484 est notamment retrouvé dans la souche SARS-CoV-2 dite « sud-africaine » (B.1.351) et dans la souche dite « brésilienne » (B.1.1.248).

⁶ <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/traitement-par-anticorps-monoclonaux>

Le bamlanivimab utilisé en monothérapie nécessite donc un monitoring thérapeutique beaucoup plus rapproché qu'une bithérapie.

Les réserves concernant l'utilisation du bamlanivimab dans un contexte d'émergence de souches virales résistantes peuvent être complétées par les doutes la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique sur le niveau de preuve des données disponibles :

« (...) Indépendamment de leur inaptitude structurelle à apporter une démonstration compte tenu de la méthodologie utilisée (...), les résultats obtenus ne suggèrent en rien un effet de la monothérapie. Pour la monothérapie, aucune différence nominale statistiquement significative n'a été obtenue sur le critère principal ou le critère le plus cliniquement pertinent (hospitalisation), et ce quelle que soit la dose.

En l'absence de différence statistiquement significative, il est impossible de conclure à un quelconque effet du traitement. (...) Une analyse en sous-groupes, clairement reconnue dans la publication comme post hoc, obtient des résultats numériquement favorables à la monothérapie chez des patients à haut risque défini uniquement par « patients aged 65 years or older or with a BMI of 35 or greater ». Outre le fait que ces comparaisons portent sur un faible nombre de patients, son caractère post hoc augmente davantage le risque de conclure à tort à l'effet du traitement et, raisonnablement, le papier ne rapporte pas de p value nominale pour ces comparaisons.

Au total, compte tenu de ces éléments méthodologiques, les résultats observés ne suggèrent en rien un effet de la monothérapie qui pourrait potentiellement conduire à un bénéfice clinique et qui justifierait la réalisation d'un essai de phase 3. »

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française est également très critique à l'égard des APMC antiviraux, comme en témoigne un communiqué récent⁷ :

« Le groupe recommandations de la SPILF considère que l'utilisation du Bamlanivimab ne doit pas être recommandée en monothérapie, en raison de l'absence d'intérêt clinique démontré dans les essais. Seule une utilisation dans des essais cliniques est pour l'instant concevable.

Plus largement à ce jour il n'existe aucun exemple d'efficacité d'une administration d'anticorps dans le cadre d'une infection virale cliniquement déclarée.

Les essais cliniques contre placebo validés, n'ont pas montré de diminution significative de la charge virale dans le rhinopharynx ni de bénéfice clinique sur l'évolution de la maladie quelle que soit la forme clinique.

Par ailleurs, les données in vitro ne montrent aucune efficacité sur les variants sud-africains ou brésiliens.

Enfin, l'utilisation d'un anticorps monoclonal en monothérapie favorise l'émergence de variants, ce qui peut limiter l'efficacité de futures thérapeutiques combinées (combinaisons d'anticorps monoclonaux ou associations monoclonaux/antiviraux) et des vaccins. »

⁷ https://www.infectiologie.com/fr/actualites/place-du-bamlanivimab_-n.html

4.2 Casirivimab/imdevimab (REGN-COV2) Regeneron

4.2.1 Etude clinique:

On dispose de données intermédiaires d'efficacité et de tolérance pour 799 patients participant à l'essai clinique en double aveugle NCT04425629⁸. Seules les données de phase 1 et 2 sont disponibles. Les patients ont été randomisés en 3 groupes de même taille pour recevoir soit 2400 mg de REGN-COV2, soit 8000 mg REGN-COV-2, soit un placebo, sous forme d'une perfusion IV unique.

Caractéristiques de base : patients âgés d'au moins 18 ans, non hospitalisés, testés positivement au SARS-CoV-2 au cours des 72h précédant la perfusion et présentant des symptômes de COVID-19 depuis moins de 8 jours. Chez tous les patients randomisés, la présence d'anticorps anti-SARS-CoV-2 a été recherchée.

Critère d'évaluation principal virologique : diminution moyenne de la charge virale dans le sérum entre le 1er et le 7e jour du traitement, mesurée par un test PCR naso-pharyngé quantitatif.

Critère d'évaluation clinique : pourcentage de patients nécessitant dans les 29 premiers jours au moins une intervention médicale liée au COVID-19 (téléconsultation ou consultation physique ou visite d'un service d'urgence ou hospitalisation).

Résultats : Sur les 799 patients randomisés, 266 ont été traités dont 90 par REGN-COV-2 à la dose de 8000 mg, 267 à la dose de 2400 mg et 266 par placebo. Leur âge médian était de 42 ans et ils présentaient des symptômes de COVID depuis 3 jours en médiane. La charge virale initiale était nettement plus basse chez les patients séropositifs que chez les patients séronégatifs.

Dans l'analyse d'ensemble des patients, on observe une baisse significative de la charge virale sous REGN-COV-2 par rapport au placebo : -1.68 versus -1.32 log₁₀ copies/mL, soit une différence absolue de -0.36 log₁₀ copies/mL (-0.52, -0.2 ; p<0.0001).

Les analyses de sous-groupe montrent une absence de différence entre les deux dosages de REGN-COV-2 et une diminution d'autant plus marquée que la charge virale est élevée à la base. Chez les personnes séropositives, les baisses obtenues étaient similaires dans les groupes REGN-COV-2 et placebo.

Du point de vue clinique, on observe un moindre recours aux services médicaux dans l'analyse d'ensemble : 12 patients sur 434 (= 2.8%) dans le groupe REGN-COV-2 contre 15 patients sur 231 (= 6.5%) dans le groupe placebo, soit une différence absolue de -3.7%. Dans le sous-groupe des patients séronégatifs, la différence est un peu plus prononcée.

⁸ Weinreich DM et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384:238-51. DOI: 10.1056/NEJMoa2035002

En ce qui concerne les effets indésirables, REGN-COV-2 a induit des réactions modérées liées à la perfusion chez 4 patients (pyrexie, frissons, urticaire, prurit, douleur abdominale, flush), nécessitant l'interruption du traitement dans 2 cas. D'autre part, il y a eu un cas de réaction anaphylactique répondant à l'épinéphrine. Le profil de tolérance était globalement favorable.

Comme pour l'association bamlanivimab/etesevimab, les résultats de l'essai avec REGN-COV-2 doivent être considérés avec beaucoup de circonspection en raison des faiblesses méthodologiques. La limitation majeure est l'absence d'un critère de jugement principal prédéfini. Il n'y a pas eu d'hypothèse principale testée de façon formelle.

4.2.2 Avis de l'EMA⁹

4.2.2.1 Indications

Les indications, restrictions et mises en gardes émises par l'EMA pour l'association casirivimab/imdevimab correspondent à celles de l'association bamlanivimab/etesevimab.

4.2.2.2 Posologie

The recommended dose is 1200 mg of casirivimab and 1200 mg of imdevimab administered as a single intravenous infusion.

4.3 Regdanvimab (CT-P59, REGKIRONA®) Celltrion

4.3.1 Etude clinique:

L'efficacité du regdanvimab a été évaluée dans la 1ère partie de l'étude CT-P59 3.2, un essai clinique randomisé, en double-aveugle, contrôlé versus placebo. On dispose de données intermédiaires d'efficacité et de tolérance pour 307 patients d'âge médian de 51 ans, dont 40.4% présentaient des symptômes légers de COVID-19 et 59.3% des symptômes modérés, depuis 3 jours en médiane. 70.7% des patients étaient considérés à risque d'une forme sévère de COVID-19, selon les critères retenus par l'EMA. Les patients ont été randomisés en 3 groupes de même taille pour recevoir une perfusion IV unique soit d'une dose de 40 mg/kg de regdanvimab, soit une dose de 80 mg/kg, soit d'un placebo.

L'étude était exploratrice et il n'y avait pas de critère d'évaluation principal contrôlé pour une erreur de type 1. Parmi les critères étudiés, il y avait le pourcentage de patients hospitalisés ou mis sous oxygène ou décédés à cause d'une COVID-19, au 28e jour après le traitement, l'excrétion virale et

⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>

le temps de récupération clinique. Le groupe de patients à risque élevé a été défini post-hoc.

Résultats :

On n'a observé aucun décès au cours de l'étude. Les résultats sont repris dans le tableau suivant, extrait de l'avis de l'EMA¹⁰ :

Table 3: Proportion of Patients with Clinical Symptoms Requiring Hospitalisation, Oxygen Therapy, or Experiencing Mortality due to SARS-CoV-2 Infection up to Day 28 in Study CT-P59 3.2 Part 1: Intent-to-Treat Infected Set

	Regdanvimab 40 mg/kg	Regdanvimab 80 mg/kg	All Regdanvimab Doses	Placebo
All patients	4/101 (4%)	5/103 (4.9%)	9/204 (4.4%)	9/103 (8.7%)
Patients at high risk^a	3/70 (4.3%)	5/76 (6.6%)	8/146 (5.5%)	9/71 (12.7%)

^a High risk patients were defined as patients with 1 or more of the following risk factors: Age >50 years; BMI >30 kg/m²; Cardiovascular disease, including hypertension; Chronic lung disease, including asthma; Type 1 or type 2 diabetes mellitus; Chronic kidney disease, including those on dialysis; Chronic liver disease; and Immunosuppressed, based on investigator's assessment. This data was generated by post-hoc analysis.

On a donc observé environ deux fois moins d'hospitalisations et d'oxygénothérapies sous regdanvimab que sous placebo.

Dans le groupe de patients recevant du regdanvimab, on a également observé, par rapport au placebo, une réduction supplémentaire de l'excrétion virale moyenne au niveau de la muqueuse nasale d'environ 39% (-3.184 versus -2.290 log₁₀ copies/mL).

Comme pour l'association bamlanivimab/etesevimab et REGN-COV-2, les résultats de l'essai CT-P59 doivent être considérés avec beaucoup de circonspection en raison des faiblesses méthodologiques, notamment l'absence de critère d'évaluation principal contrôlé pour une erreur de type 1 et la définition post-hoc des critères de gravité.

4.3.2 Avis de l'EMA

En date du 26 mars 2021, l'EMA a publié un avis sur REGKIRONA, avec les conditions d'utilisation suivantes :

- Indications :

Treatment of confirmed covid-19 in adult patients that do not require supplemental oxygen for covid-19 and who are at high risk of progressing to severe covid-19. Risk factors may include but are not limited to:

- *Advanced age*
- *Obesity*
- *Cardiovascular disease, including hypertension*
- *Chronic lung disease, including asthma*
- *Type 1 or type 2 diabetes mellitus*
- *Chronic kidney disease, including those on dialysis*

¹⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19>

- *Chronic liver disease*
- *Immunosuppressed, based on prescriber's assessment. Examples include: cancer treatment, bone marrow or organ transplantation, immune deficiencies, hiv (if poorly controlled or evidence of aids), sickle cell anemia, thalassemia, and prolonged use of immune-weakening medications.*

Ces indications sont identiques à celles de bamlanivimab/etesevimab et casirivimab/imdevimab, sauf en ce qui concerne l'âge. En effet, REGKIRONA est uniquement indiqué chez les patients adultes.

- Conditions d'utilisation
 - Administration en milieu hospitalier exclusivement
 - Initiation du traitement le plus rapidement possible, au plus tard 7 jours après le diagnostic.
- Posologie:
Une dose unique de 40mg/kg, administrée par perfusion IV avec pompe, d'une durée de 90 minutes.
- Surveillance :
Les patients doivent être surveillés pendant la toute la durée de la perfusion et pendant l'heure qui suit.
- Activité antivirale sur les variants :
Selon les informations fournies par l'EMA, les études in vitro ont montré que le regdanvimab conserve un effet neutralisant sur le variant britannique B.1.1.7. mais pas sur le variant sud-africain B.1.351.

5. DISCUSSION

Sur base de ce qui précède, il appert que les données cliniques actuellement disponibles sont à considérer avec beaucoup de prudence, étant donné qu'elles proviennent d'études présentant de nombreuses faiblesses méthodologiques. Leur niveau de preuve est très faible. Ces faiblesses sont accentuées par l'émergence de souches virales mutées, potentiellement résistantes aux ACMC disponibles. La possibilité de sélection de souches résistantes par le traitement est particulièrement inquiétante. Des essais in vitro¹¹ ont montré pour la plupart des ACMC un moindre effet neutralisant sur les certains variants, notamment le B.1.351 (« sud-africain »).

Les membres de GT estiment que, dans l'état actuel des connaissances, l'utilité thérapeutique des ACMC antiviraux n'est pas suffisamment établie chez tous les patients vérifiant les critères de gravité figurant dans les recommandation d'utilisation proposés par l'EMA, critères gardés volontairement assez larges. Une utilisation systématique, à grande échelle des ACMC antiviraux chez ces patients, en dehors d'études cliniques de bonne qualité, ne peut donc pas être recommandée. Une telle utilisation serait d'ailleurs difficile voire impossible à mettre en œuvre d'un point de vue logistique, étant donné

¹¹ Pengfei W et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. bioRxiv 2021.01.25.428137; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>

qu'elle nécessiterait la mise en place d'une filière d'hospitalisation de jour dédiée, avec le personnel et les structures nécessaires pour l'administration des médicaments, la surveillance aiguë des patients ainsi que le suivi à domicile (p.ex. téléconsultation). Du point de vue médico-éthique, il y a lieu de se demander s'il est opportun de proposer un traitement insuffisamment éprouvé à des patients peu symptomatiques présentant un risque individuel difficilement quantifiable de progression vers une forme grave de COVID. Dans ce contexte, l'âge avancé seul ne semble notamment pas constituer un facteur de risque suffisant.

Il y a donc lieu de préciser ces critères pour la pratique clinique. Il est cependant difficile d'identifier les patients les plus susceptibles d'obtenir un bénéfice thérapeutique. De façon générale, il s'agirait plutôt des patients séronégatifs qui se trouvent à un stade précoce de la maladie et qui ne sont pas porteurs d'une souche résistante. Actuellement, les moyens techniques disponibles et les délais d'attente des résultats ne permettent pas d'identifier les patients en temps utile. La fenêtre thérapeutique pour l'administration des ACMC dépend également du type de la pathologie à risque. Ainsi, pour un patient avec une BPCO GOLD4, un bénéfice n'est probable qu'en cas de traitement précoce. Chez un patient présentant un déficit immunitaire profond, peu susceptible de produire des anticorps anti-COVID, un bénéfice est possible même en cas d'administration plus tardive. Ainsi, il semble opportun de limiter l'accès aux ACMC aux patients réunissant certains critères mentionnés ci-dessous.

6. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Après analyse et discussion des informations actuellement disponibles, les membres du GT arrivent aux conclusions suivantes :

6.1 En ce qui concerne les bithérapies bamlanivimab /etesevimab et casirivimab/imdevimab

Les résultats intermédiaires des études dédiées aux bithérapies sont assez encourageants. Ainsi, les bithérapies ont induit dans certains groupes de patients une réduction importante de la charge virale, critère intermédiaire dont la validité dans la Covid reste cependant à démontrer. D'autre part, des données cliniques non publiées de phase 3 semblent montrer une diminution de la mortalité.

En raison des nombreuses faiblesses méthodologiques, ces données sont cependant à considérer avec beaucoup de circonspection. Leur validité est également compromise par l'émergence de variants viraux potentiellement résistants. L'intérêt clinique réel des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV2 reste donc à être établi, ce qui génère des doutes éthiques et des impondérabilités en matière de décision thérapeutique partagée.

Partant, les membres du groupe de travail se voient actuellement dans l'impossibilité de recommander l'utilisation systématique des ACMC chez les patients présentant un risque élevé de COVID sévère.

Ce nonobstant, le groupe de travail estime qu'une bithérapie par bamlanivimab/etesevimab ou par casirivimab/imdevimab peut être envisagée au cas par cas, chez certains patients à risque particulièrement élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19.

La difficulté réside dans la sélection des patients dans un contexte d'incertitude de l'utilité thérapeutique et de ressources humaines et techniques limitées. Il semble opportun de limiter l'accès aux ACMC aux patients réunissant les critères suivants :

- Susceptibles d'obtenir un bénéfice tangible en termes de durée de survie et/ou de qualité de vie ;
- Non vaccinés ou avec risque important de réponse vaccinale insuffisante ;
- Agés de 12 ans au minimum et présentant un poids d'au moins 40kg ;
- Non hospitalisés actuellement pour une COVID ;
- Ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire ;
- Présentant une COVID-19 symptomatique légère à modérée avec un test virologique de détection (test PCR) du SARS-CoV-2 positif ;
- Non inclus dans une étude clinique dédiée aux ACMC ;
- Présentant un risque particulièrement élevé d'une forme sévère de COVID.

Pour ce dernier critère, les membres du GT proposent au corps médical de s'inspirer des phases de vaccination anti-COVID définies par le CSMI¹². Ainsi, les patients à considérer prioritairement seraient 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
- 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 pourrait également être proposé, au cas par cas, dans les cas de figure suivants (catégorie 3b de la stratégie vaccinale) :

- 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

¹²

<https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/covid-19/covid-19-annexes/CSMI-avis-priorisation-vaccin-COVID-19-phases-2-et-suivantes-20210127.pdf>



- 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
- Obésité morbide (indice de masse corporelle > 40 kg/m²)
- Maladie neuromusculaire avec répercussions cliniques

L'identification des patients à haut risque éligibles incombe aux médecins traitants, qui les adresse sans tarder au service hospitalier compétent, si possible dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Le traitement est administré en milieu hospitalier. Le patient doit recevoir au préalable toute information utile, conformément à la législation en vigueur.

Les produits sont à utiliser selon les consignes figurant dans les recommandations d'utilisation émises par l'EMA.

Dans la mesure du possible, le traitement sera choisi en fonction du variant de SARS-CoV-2 que l'on a mis en évidence ou que l'on suspecte chez le patient. En l'absence de données cliniques sur l'efficacité en fonction du variant, le choix peut se baser sur les données de neutralisation in vitro.

Selon les guides de prescription publiés par la FDA¹³, l'association bamlanivimab/etesevimab et la bithérapie casirivimab/imdevimab ont un effet neutralisant inchangé sur le variant britannique (B.1.1.7).

Cependant, l'effet de la bithérapie bamlanivimab/etesevimab semble fortement diminué sur les variants sud-africain (B.1.351) et brésilien (P.1).

Une surveillance appropriée des effets indésirables liés à la perfusion doit être assurée.

RECOMMANDATION FORTE, NIVEAU DE PREUVE FAIBLE

¹³ <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs> Page consultée le 29.03.2021

6.2 En ce qui concerne le regdanvimab (REGKIRONA) en monothérapie

Comme pour les bithérapies, un traitement par regdanvimab semble être associé à une diminution de la charge virale et du risque d'hospitalisation. On n'a observé aucune différence en terme de mortalité. De nouveau, ces résultats sont à considérer avec une grande prudence, vu les faiblesses méthodologiques et l'évolution du contexte viral.

Selon l'EMA, les études in vitro ont montré que le regdanvimab conserve un effet neutralisant sur le variant britannique B.1.1.7. mais pas sur le variant sud-africain B.1.351. L'effet sur le variant brésilien n'est pas connu à l'heure actuelle.

En résumé, les recommandations d'utilisation pour le regdanvimab sont similaires à celles des bithérapies, telles que discutées ci-dessus.

RECOMMANDATION FORTE, NIVEAU DE PREUVE FAIBLE

6.3 En ce qui concerne le bamlanivimab en monothérapie.

Vu l'absence de preuve pour une efficacité tangible et étant donné le risque augmenté de sélection de souches résistantes, rendant nécessaire un encadrement strict en milieu hospitalier, le GT se prononce contre l'utilisation du bamlanivimab en monothérapie, d'autant plus qu'il n'a montré d'effet neutralisant in vitro ni sur le variant sud-africain (B.1.351), ni sur le variant brésilien (P.1).

RECOMMANDATION FORTE, NIVEAU DE PREUVE FAIBLE

6.4 Choix du traitement (ordre de préférence)

Sur base des données actuellement disponibles, il paraît cohérent de considérer la bithérapie casirivimab/imdevimab comme traitement de choix parmi les ACMC contre le COVID, étant donné qu'elle semble agir sur les divers variants circulant au Luxembourg, contrairement à l'association bamlanivimab/etesevimab et à la monothérapie à base de regdanvimab, qui ne neutralisent pas le variant sud-africain. A noter que le regdanvimab est réservé aux patients adultes.

Le bamlanivimab en monothérapie est à éviter pour les raisons évoquées ci-dessus.

RECOMMANDATION FORTE, NIVEAU DE PREUVE FAIBLE

7. BIBLIOGRAPHIE

v. notes en bas de page

8. GROUPE DE TRAVAIL

GT COVID-19 ACMC :

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

Dr Alexandre BISSORFF, coordinateur du GT,
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 Cristina Ioana NICOLAIE, Cellule d'expertise médicale

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 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 | 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