

Les anticorps monoclonaux dans la prévention et le traitement du COVID

Jacques-Eric Gottenberg

- * Etat des connaissances
- * A quels patients les proposer ?
- * Comment traiter les patients ?
- * Les prévisions concernant omicron

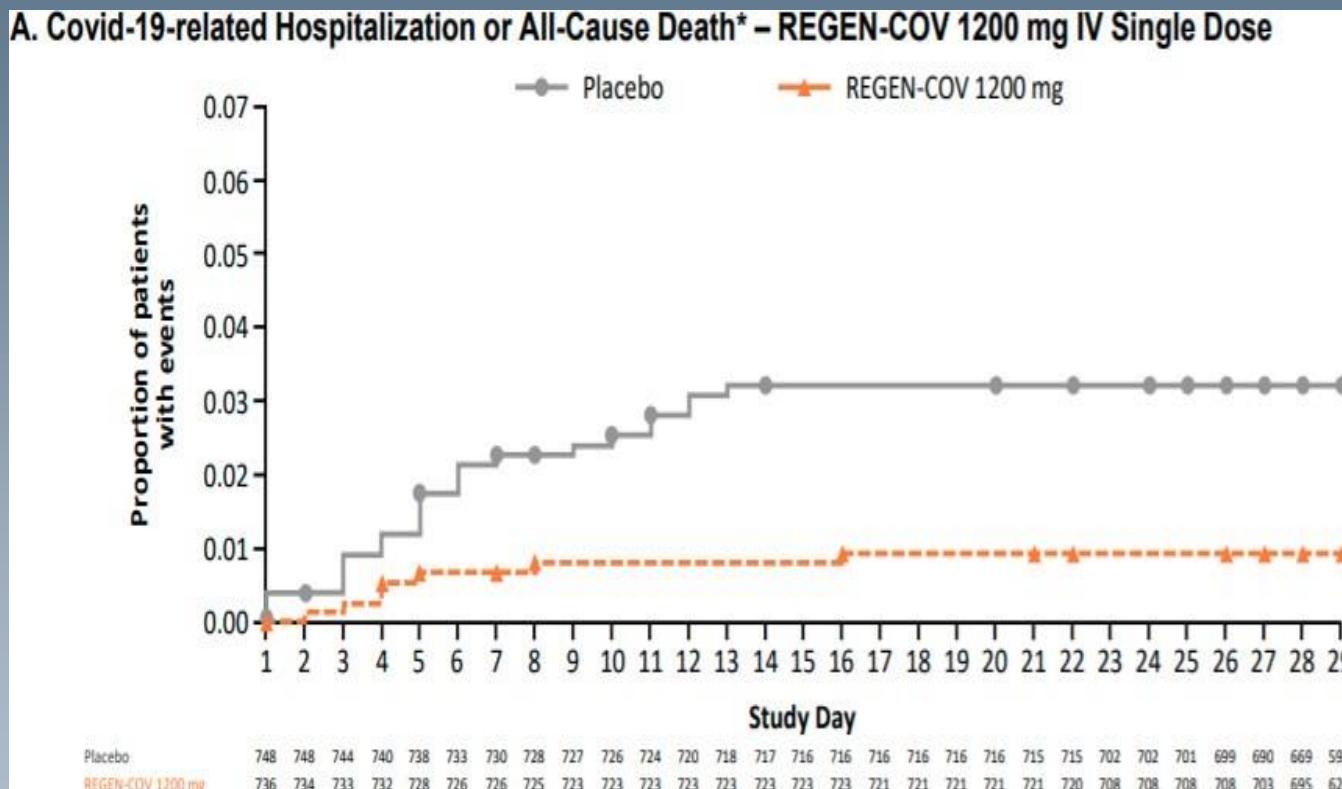
Etat des connaissances

- * Anticorps de synthèse, entièrement humains, qui bloquent l'entrée du virus dans les cellules(sur le site de fixation de la spicule sur son récepteur)
- * Principe de l'immunisation passive
- * Accès précoce aux monoclonaux en février 2021 : 3 types d'anticorps disponibles, un 4^e anticorps en janvier (omicron)
- * Extension progressive des indications (traitement précoce, traitement post-exposition, traitement préventif chez les non répondreurs aux vaccins) avec un accès réservé aux patients à risque de forme grave

Etat des connaissances

- * Efficacité bien démontrée dans plusieurs essais randomisés versus placebo
- * Diminution du risque d'hospitalisation ou décès de 70 à 80%
- * Tolérance excellente (risque très rare de réaction allergique à la perfusion)

Traitements des infections au début des symptômes (Ronapreve)



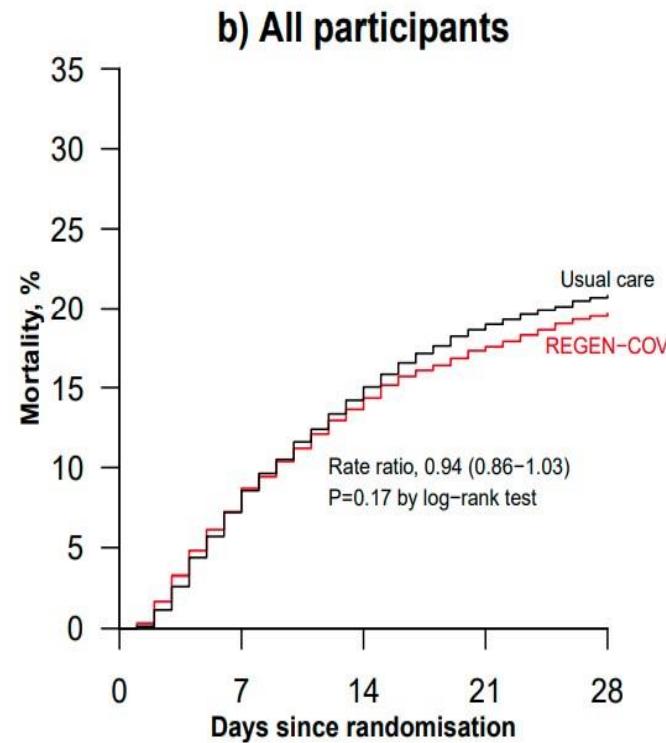
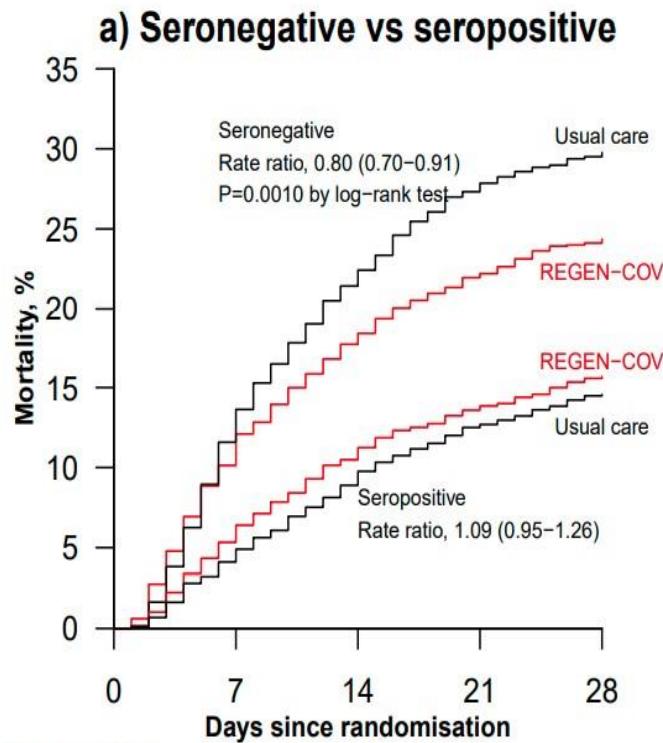
Traitemen~~t~~ des infections au début des symptômes (sotrovimab)

Table 2. Efficacy Outcomes through Day 29 (Intention-to-Treat Population).*

Outcome	Sotrovimab (N = 291)	Placebo (N = 292)
Primary outcome		
Hospitalization for >24 hr for any cause or death from any cause — no. (%)	3 (1)	21 (7)
Hospitalization for >24 hr for any cause	3 (1)	21 (7)
Death from any cause	0	1 (<1)†

Traitements des patients hospitalisés, non ventilés, et encore séronégatifs

Ronapreve



No. at risk, Seronegative

REGEN-COV	1633	1429	1325	1260	1224
Usual Care	1520	1308	1173	1088	1059

No. at risk, Seropositive

REGEN-COV	2636	2452	2322	2252	2201
Usual Care	2636	2503	2375	2292	2243

No. at risk

REGEN-COV	4839	4388	4112	3952	3848
Usual Care	4946	4504	4182	3980	3888

Asymptomatique

Symptomatique ≤ 5

jours

Ne nécessitant pas oxygène du fait COVID-19

(Pas de nécessité de sérologie, sont éligibles séronégatifs ou séropositifs)

Casirivimab + imdevimab
1200 mg/1200 mg

Sans limite de durée de symptômes

Oxygénothérapie non invasive
(incluant OHD / optiflow)
+

Séronégatifs (Anti-S < 30 BUA/mL)

Casirivimab + imdevimab
4000 mg/4000 mg

Âge supérieur à 80 ans

Patients avec comorbidités à risque de complications

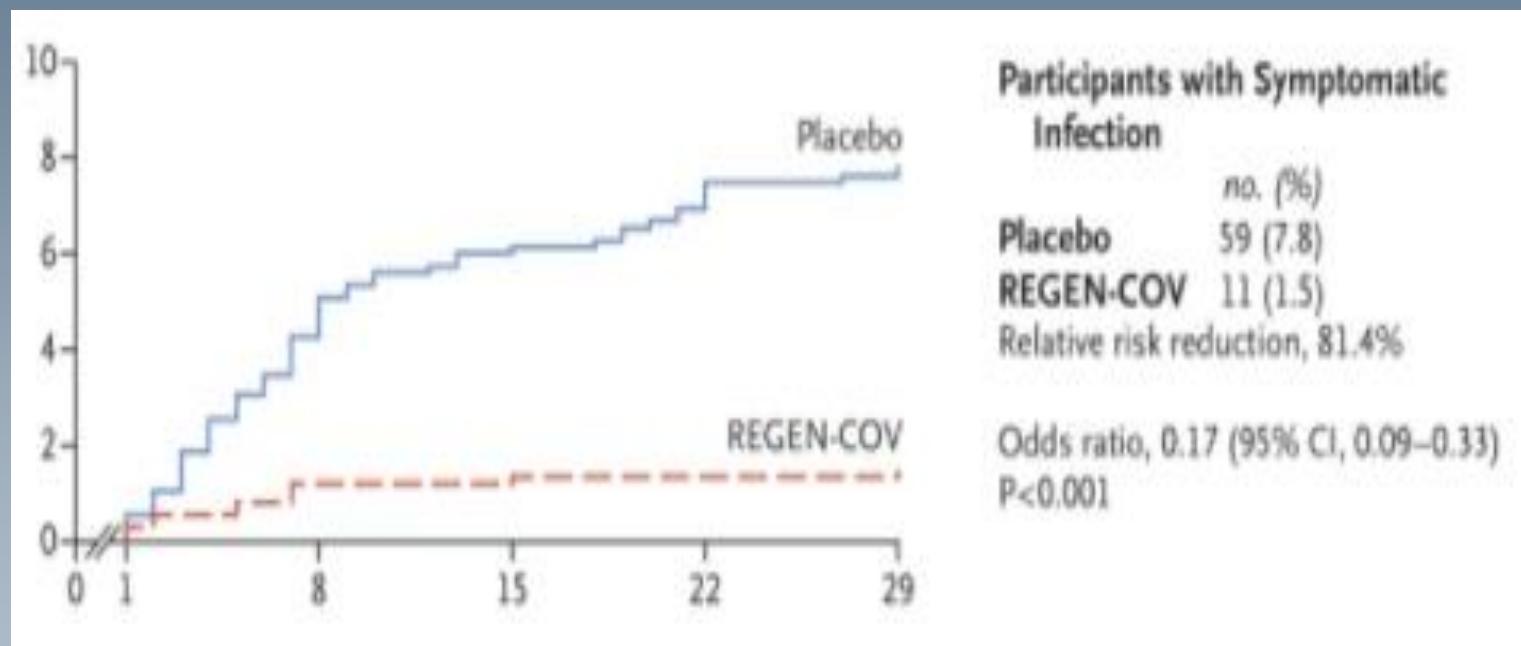
- Obésité (IMC >30)
- BPCO et insuffisance respiratoire chronique
- Hypertension artérielle compliquée
- Insuffisance cardiaque
- Diabète (de type 1 et de type 2)
- Insuffisance rénale chronique
- Trisomie 21
- Autres pathologies rares (FSMR)

Patients immunodéprimés

- 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 immunosuppresseur
- Traitement par corticoïdes > 10 mg/jour pendant ≥ 2 semaines
- Traitement immunosuppresseur incluant rituximab
- Infection VIH non contrôlée ou stade SIDA

Prophylaxie pour un cas contact à risque de forme sévère

Prophylaxie post-exposition avec le Ronapreve



Prophylaxie post-exposition

Patients à très haut risque de COVID-19 sévère
(''immunodépression sévère'')
:

- Transplantés organe solide
- Greffe de cellules souches
- Hémopathies lymphoïdes en cours de traitement
- Anti-CD20, inhibiteurs de BTK, cellcept, endoxan, imurel
- Déficit immunitaire primitif

Penser à faire des sérologies après vaccination à ces patients

+

Pas reçu le schéma vaccinal complet
Ou
< 7 jours après la 3^{ème} dose
Ou
Non répondeur après 3 doses de vaccination (anti-S < 30 BAU/mL)
Ou
Faiblement répondeur après 3 doses (anti-S < 260 BAU/mL)

+

Contact à risque COVID-19 + PCR SARS-CoV-2 négative



Ronapreve

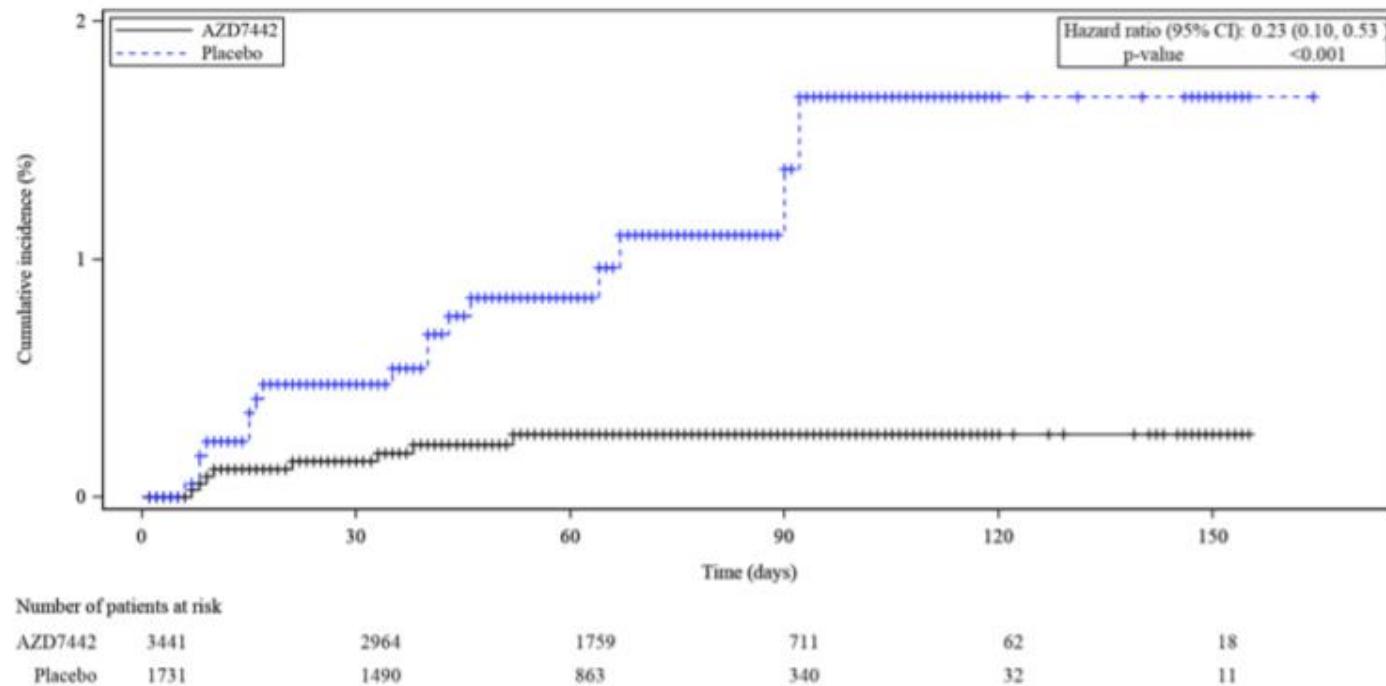
Prophylaxie post-exposition
casirivimab + imdevimab
1 dose en IV
(600 mg/600 mg)

Si PCR SARS-CoV-2 positive, rejoint l'ATUc Traitement Précoce

Prophylaxie chez les non répondeurs au vaccin

Evusheld

Figure 1. Courbes d'incidences cumulatives des infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmées (ensemble complet d'analyse pré-exposition, étude PROVENT)



Tableaux 2. Principaux résultats de l'étude PROVENT (population ITT)

	Tixagévimab /cilgavimab (N = 3 460)	Placebo (N = 1 737)	RRR [IC _{95%}]	P-value
Critère de jugement principal				
Nombre de cas symptomatique virologiquement confirmé, n/N' (%)	8/ 3 341 (0,2)	17/ 1 731 (1,0)	76,73 [46,05 ; 89,96]	<0,001
Critère de jugement secondaire hiérarchisé				
Nombre de cas ayant une réponse post-traitement, n/N'' (%)	21/ 3 123 (0,7)	21/ 1 564 (1,3)	51,07 [10,57 ; 73,23]	0,020
Critères de jugement secondaires non hiérarchisés				
Nombre de cas sévères ou critiques, n (%)	0 (0,0)	1 (0,1)	-	-
Nombre de passages aux urgences liés à la COVID-19, n (%)	58 (1,7)	19 (1,1)	-	-

RRR = réduction relative du risque

Anticorps monoclonaux en prévention du risque de COVID chez les patients à haut risque de forme sévère, non ou insuffisamment répondeurs au vaccin

Patients à très haut risque de COVID-19 sévère
(''immunodépression sévère'')

:

- Transplantés organe solide
- Greffe de cellules souches
- Hémopathies lymphoïdes en cours de traitement
- Anti-CD20, inhibiteurs de BTK, cellcept, endoxan, imurel
- Déficit immunitaire primitif

cf ANSM pour + de précisions

+

Non répondeur après 3 doses de vaccination
=
Titre d'anticorps Anti-S < 30 BAU/mL
ou faiblement répondeurs :
anti-S < 260 BAU/mL



Evusheld

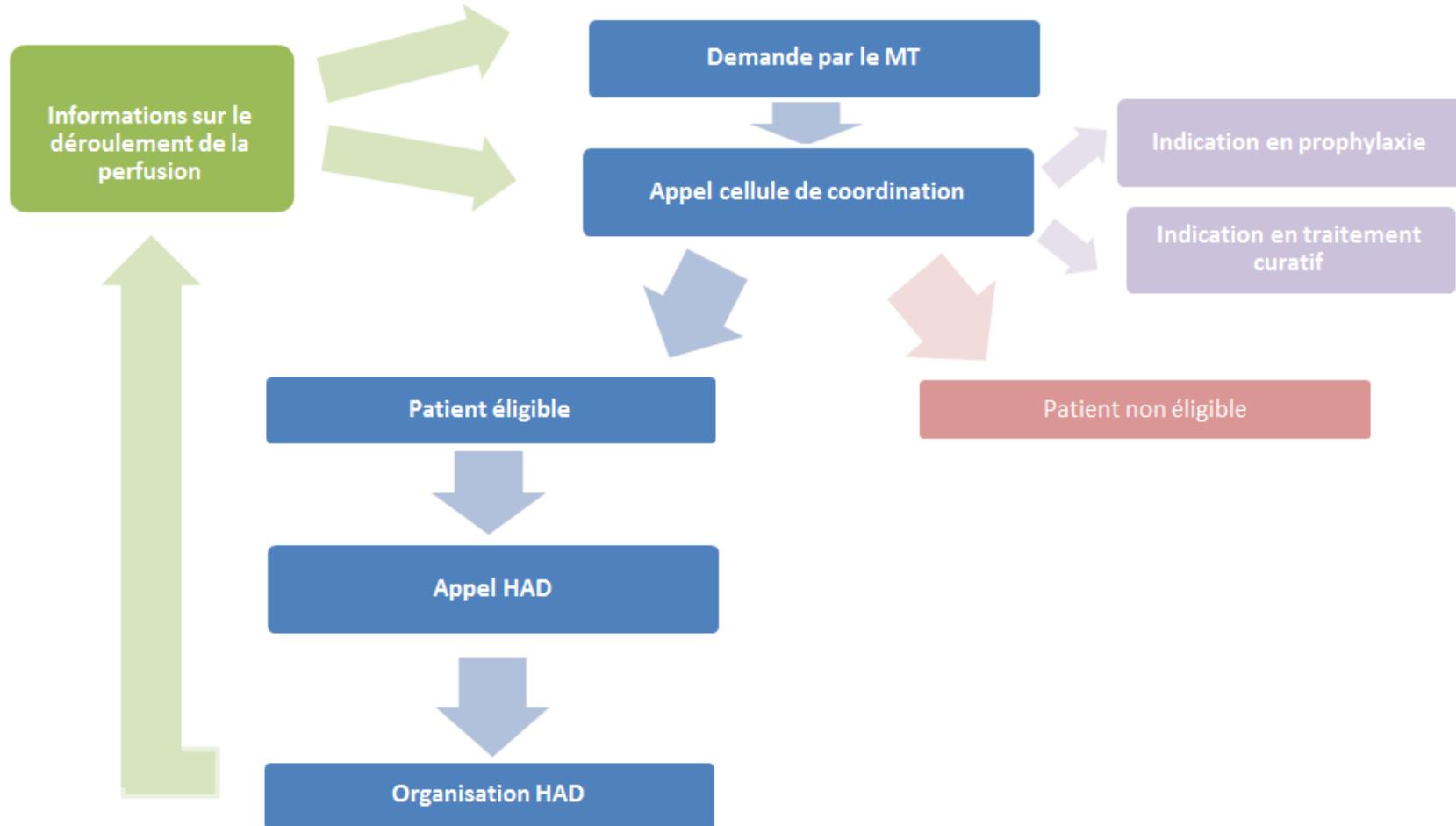
Prophylaxie pré-exposition
tixagévimab + cilgavimab
150 mg/150 mg
1 fois par an en IM

Le défi de l'administration des monoclonaux

- * Réactivité des patients, des MG, de l'hôpital et de la pharmacie pour administrer le traitement précocément après exposition ou au début de l'infection
- * Importance de connaître les patients non répondeurs / faiblement répondeurs
- * Saturation hospitalière
- * Evolution des variants

Proposition de l'ARS d'une cellule de coordination pour le traitement en HAD

- * En complément à l'offre de soins des services de maladies infectieuses
- * En priorisant le traitement curatif et post-exposition (traitement en prophylaxie primaire possible également)
- * Numéro unique en Alsace
- * Contact avec le médecin coordonnateur
- * Si éligibilité, le médecin coordonnateur organise l'HAD avec le médecin d'HAD



Formulaire de demande HAD

Demande d'HAD pour administration de traitement par anticorps dans un contexte de Covid

Date de la demande : ... / ... / ...

Médecin Prescripteur :

Adresse :

☎ :

✉ :

LE PATIENT

Civilité : Mr/ Mme

Nom d'usage :

Nom de naissance :

Prénom : Date de naissance : /

Adresse :

☎ :

✉ :

Si nécessaire, personne à joindre pour préparer l'HAD :

Accord Patient / Entourage : Oui

Non

ELEMENTS CLINIQUES

Infecté : Symptômes : Oui Non Date des symptômes : .../.../...

Date de PCR : .../.../... Criblage Oui Non Variant delta Omicron autre

Nom du laboratoire de biologie :

Fièvre : Oui Non Dyspnée : Oui Non

Encombrement : Oui Non Nausées/vomissements : Oui Non

Diarrhée : Oui Non Perte goût/odorat : Oui Non

Cas contact : Date du contact : .../.../... Date PCR : .../.../...

Non répondeur : Nombre de vaccins : Date dernière dose : .../.../... Sérologie (BAU) :

Risque de complications :

- Thrombopénie (taux des plaquettes.....) Diabète
 Traitement anticoagulant HTA
 Dyslipidémie Tabagisme
 Obésité Sujet Agé

CRITERES D'ELIGIBILITE

Patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :

- Chimiothérapie en cours pour les patients pour les patients de neuro-oncologie ou hématologie Lupus systémique vascularites avec traitement immunosupresseur
 Transplantation d'organisme Traitement par corticoïde > 10 mg/j d'équivalent Prednisone pendant plus de 2 semaines
 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Traitement immunosupresseur incluant rituximab
 Maladie rénale avec DFG > 30 ml/min ou dialyse

Et omicron ?

mAb	Developer	IC ₅₀ (ng/mL)			Fold-change
		Ancestral (A.2.2)	Omicron (B.1.1.529) ¹		
Sotrovimab	Vir Biotechnology / GSK	372	1059	2.8	
Casirivimab	Regeneron	27	nn (to 1ug/mL)	N/A	
Imdevimab	Regeneron	25	nn (to 1ug/mL)	N/A	
Bamlanivimab	AbCellera Biologics / Eli Lilly	32	nn (to 10ug/mL)	N/A	
Cilgavimab	Astra Zeneca	18	nn (to 1ug/mL)	N/A	
Tixagevimab	Astra Zeneca	47	3490	73.8	
Ab-3467	Burnett et al. ²	502	nn (to 10ug/mL)	N/A	

¹nn, non-neutralising at highest concentration tested

Table 2: Neutralisation of SARS-CoV-2 omicron variant by commercially developed monoclonal antibodies and the class 4 Ab-3467.

Prévisions

- * Selon résultats du criblage
 - si delta, ronapreve en curatif et prophylactique, evusheld en prophylactique
 - si omicron, sotrovimab en curatif, evusheld en prophylactique si confirmation qu'il reste actif