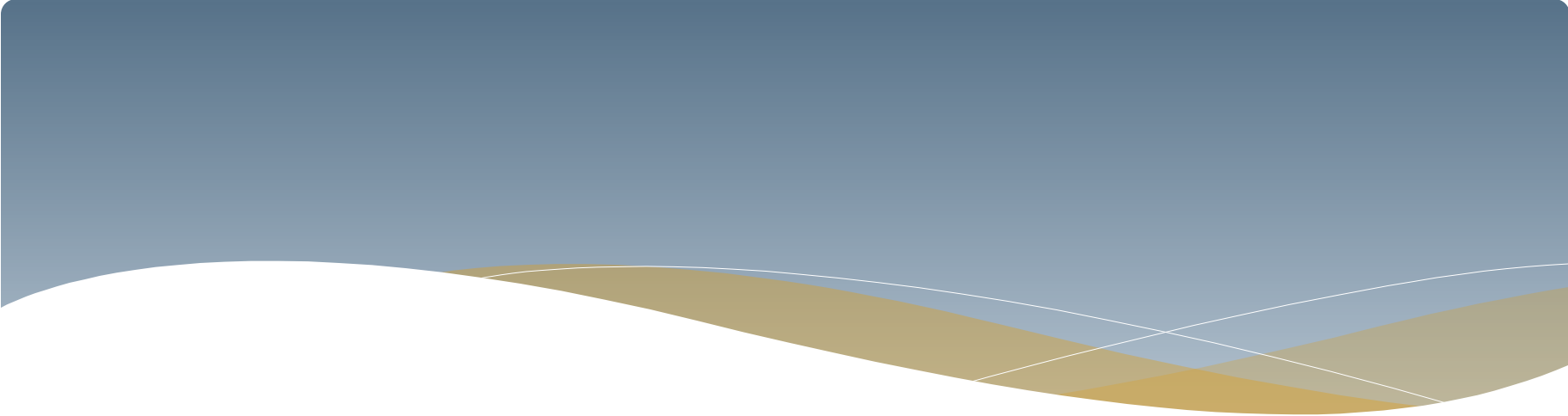


# Les anticorps monoclonaux dans la prévention et le traitement du COVID

Jacques-Eric Gottenberg

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

# Etat des connaissances

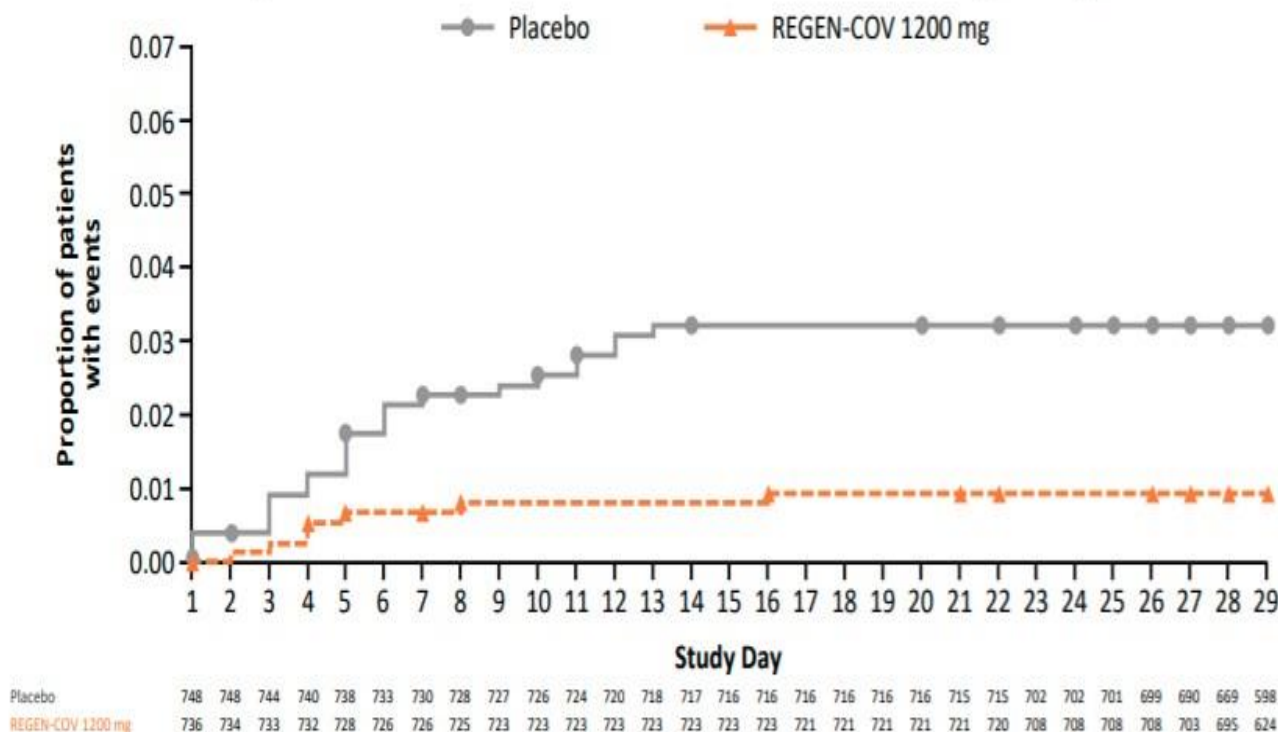
- \* Anticorps de synthèse, entièrement humains, qui bloquent l'entrée du virus dans les cellules (sur le site de fixation de la spicule sur son récepteur)
- \* Principe de l'immunisation passive
- \* Accès précoce aux monoclonaux en février 2021 : 3 types d'anticorps disponibles, un 4<sup>e</sup> anticorps en janvier (omicron)
- \* Extension progressive des indications (traitement précoce, traitement post-exposition, traitement préventif chez les non répondeurs 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)

# Traitement des infections au début des symptômes (Ronapreve)

A. Covid-19-related Hospitalization or All-Cause Death\* – REGEN-COV 1200 mg IV Single Dose



# Traitement des infections au début des symptômes (sotrovimab)

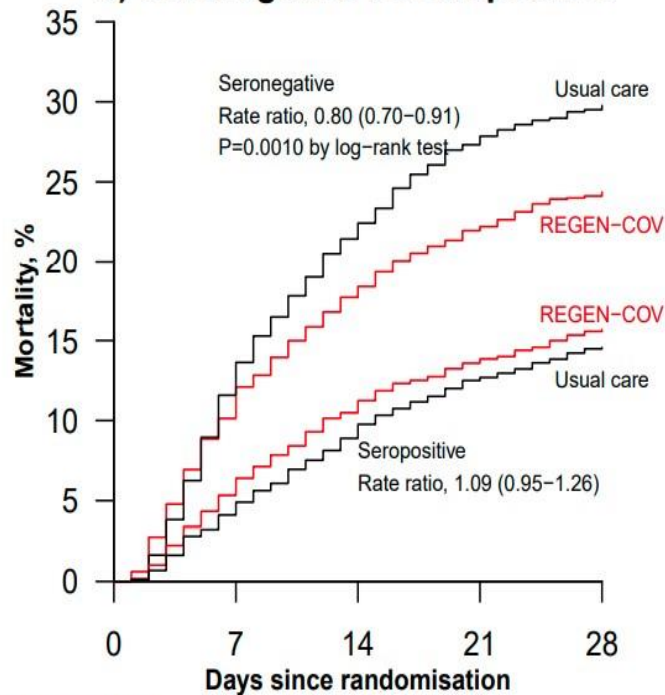
**Table 2.** Efficacy Outcomes through Day 29 (Intention-to-Treat Population).\*

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)†

# Traitement des patients hospitalisés, non ventilés, et encore séronégatifs

Ronapreve

a) Seronegative vs seropositive



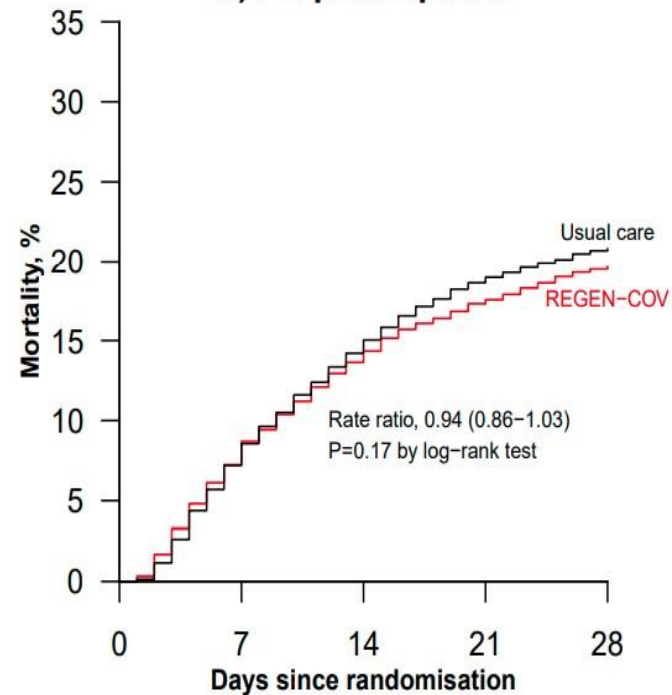
No. at risk, Seronegative

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

b) All participants



No. at risk

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

# ATUc Traitement Précoce Ronapreve

# ATUc « Sous Oxygène »

**Asymptomatique**

**Symptomatique  $\leq 5$   
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)

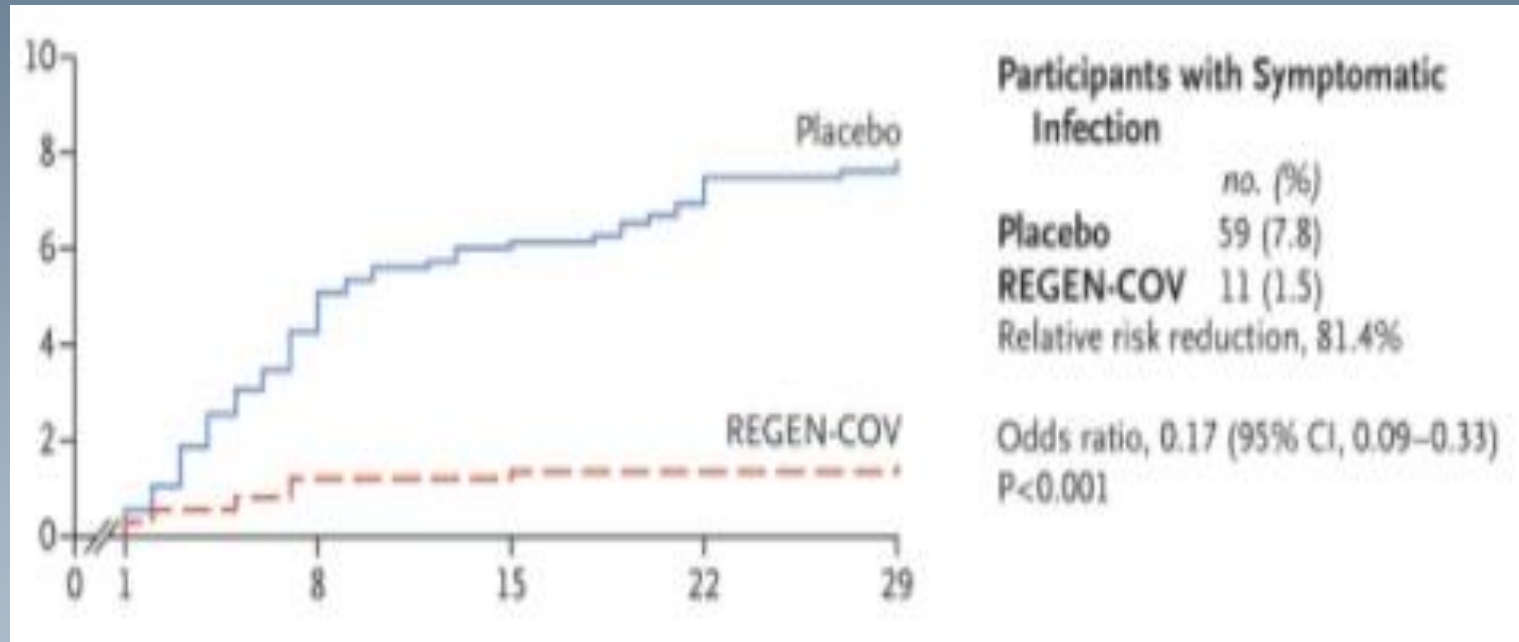
**Patients immunodéprimés**

- 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  $\geq 2$  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



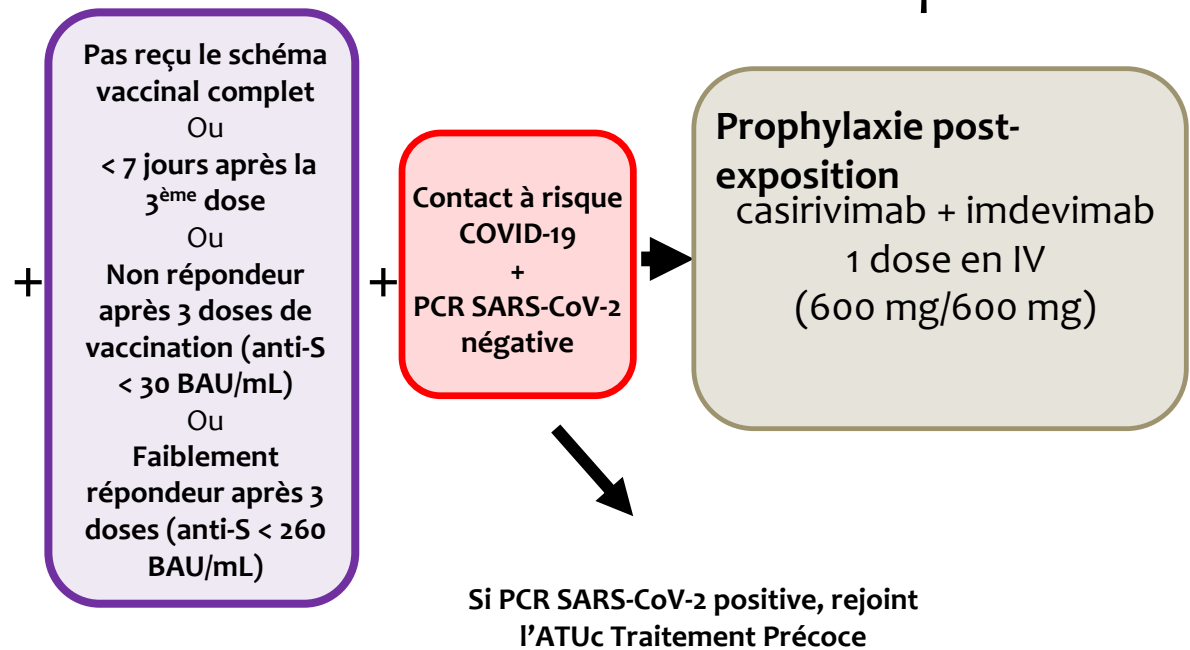
# Prophylaxie post-exposition

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

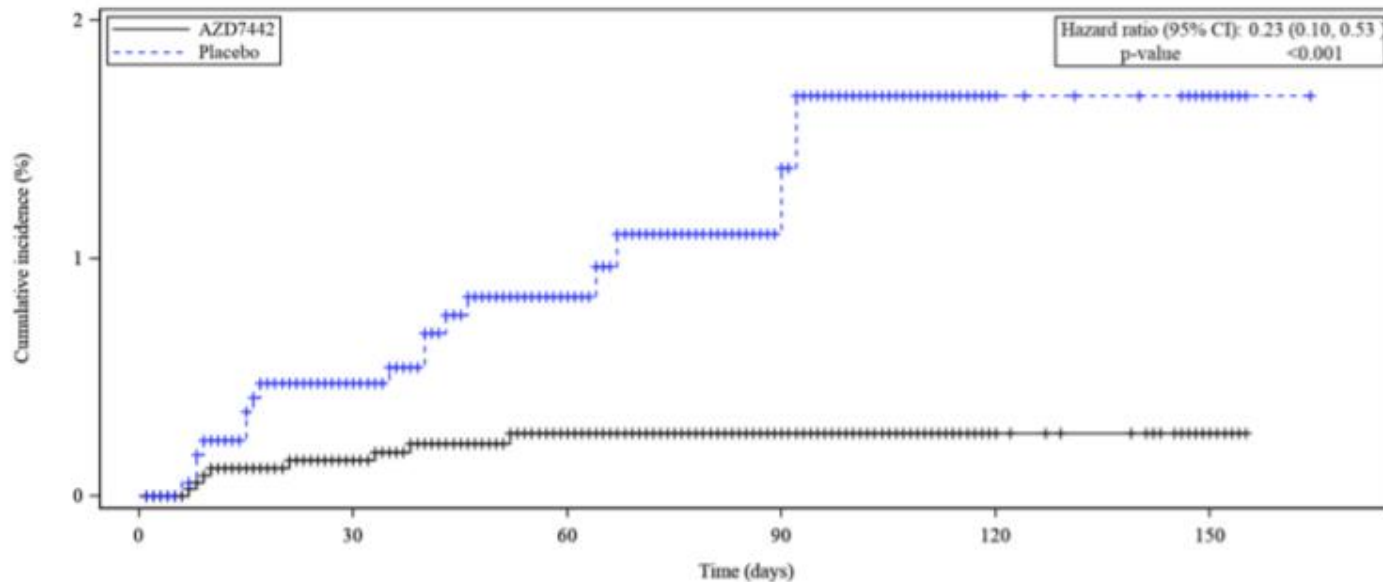
Penser à faire des sérologies après vaccination à ces patients



# 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)**



Number of patients at risk

AZD7442	3441	2964	1759	711	62	18
Placebo	1731	1490	863	340	32	11

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

	Tixagévimab /cilgavimab (N = 3 460)	Placebo (N = 1 737)	RRR [IC <sub>95%</sub> ]	P-value
<b>Critère de jugement principal</b>				
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
<b>Critère de jugement secondaire hiérarchisé</b>				
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
<b>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés</b>				
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

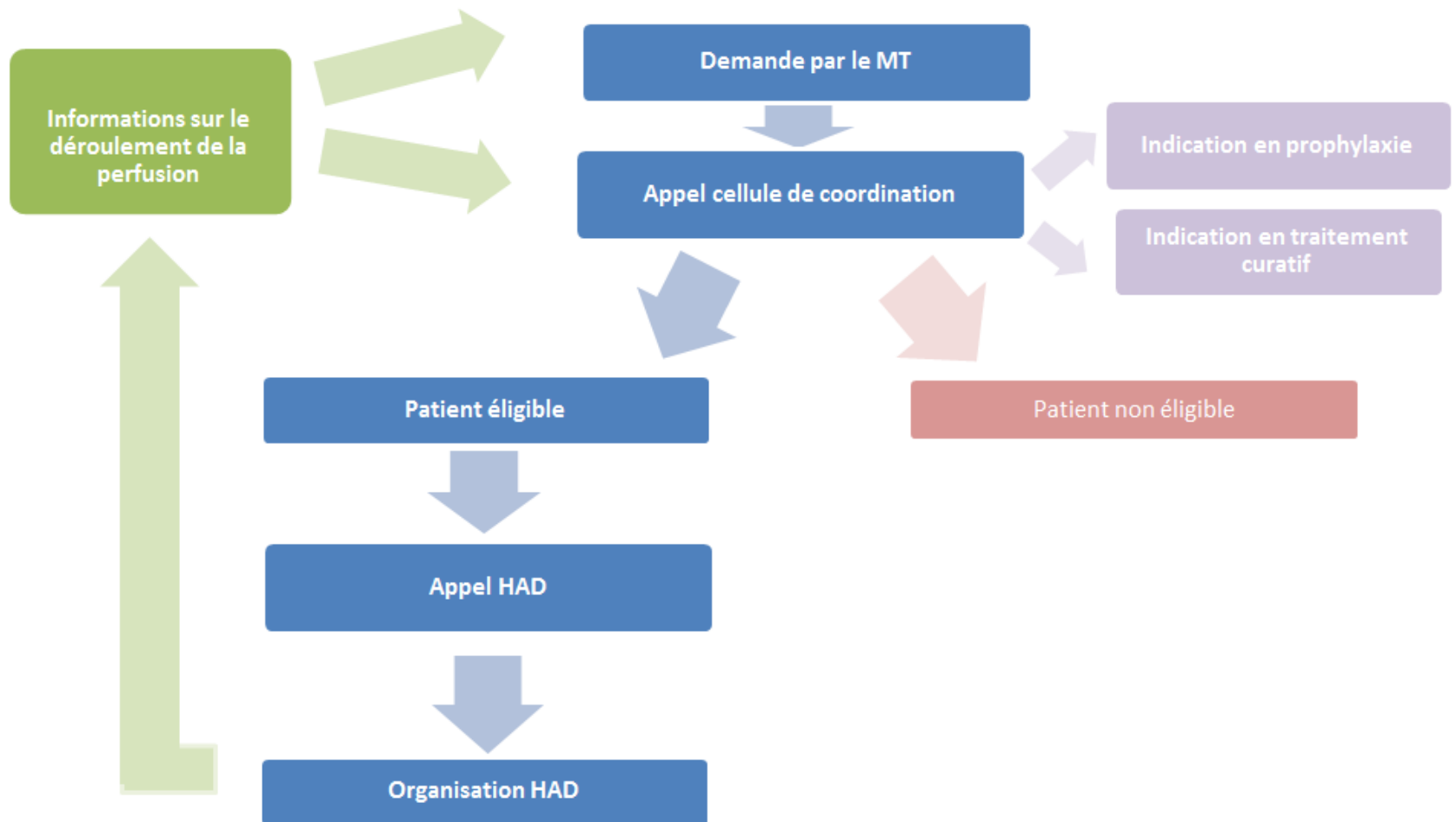
**Prophylaxie pré-exposition**  
tixagévimab + cilgavimab  
150 mg/150 mg  
1 fois par an en IM

# 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 immunosuppresseur

☐ Transplantation d'organisme

☐ Traitement par corticoïde > 10 mg/j d'équivalent

☐ Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Prednisone pendant plus de 2 semaines

☐ Maladie rénale avec DFG > 30 ml/min ou dialyse

☐ Traitement immunosuppresseur incluant rituximab

# Et omicron ?

mAb	Developer	IC <sub>50</sub> (ng/mL)		Fold-change
		Ancestral (A.2.2)	Omicron (B.1.1.529) <sup>1</sup>	
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. <sup>1</sup>	502	nn (to 10ug/mL)	N/A

<sup>1</sup>nn, 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