

# RECOMMANDATIONS SFGM-TC D'UTILISATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION COVID-19 EN PERIODE DE VARIANT OMICRON

La DGS a émis le 4 janvier 2022 un Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS, cf. doc joint), récapitulant les médicaments/Anticorps disponibles pour la prise en charge des infections COVID en période épidémique du variant Omicron. Voici quelques informations supplémentaires dont nous disposons pour compléter le document MARS de la DGS.

## 1- En pré exposition : EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab)

### 1-1 Indications

Chez les patients adultes à haut risque de formes sévères, il n'existe à ce jour que l'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) du laboratoire AstraZeneca disponible en accès précoce. Anticorps monoclonal à longue durée d'action (6 à 12 mois) dont les deux sites d'attachement sont situés sur le Receptor Binding Domain de la protéine Spike. Nous ne disposons pas à l'heure actuelle de données d'efficacité clinique en vie réelle sur le variant Omicron. Les données *in vivo* sur modèles animaux sont en attente. Sur les tests de séro-neutralisation *in vitro* l'efficacité est diminuée d'un facteur allant de 12 à plus de 100 envers Omicron mais les concentrations critiques d'anticorps atteintes en modélisation PK/PD sont estimées suffisantes pour le recommander en préexposition. Un seul des 2 anticorps est efficace contre le variant Omicron (cilgavimab) et il s'agit donc d'une monothérapie tronquée, même s'il faut administrer les 2 anticorps.

La dose est de : **150 mg de Tixagevimab et 150 mg de Cilgavimab administrés en 2 injections** intramusculaires **(IM) séparées**

L'avis de l'HAS en date du 9 décembre 2021 est le suivant : Autorisation d'accès précoce octroyée le 9 décembre 2021 à la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans l'indication « en prophylaxie préexposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus :

- Insuffisamment\* ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-MIE (patients ayant reçu une greffe d'organe solide, patients atteints d'hémopathie lymphoïde : LLC traitées ou non, LNH et myélomes sous traitement, y compris les patients recevant des CART ou des Ac thérapeutiques bi-phénotypiques, patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou Aziathioprine, Cyclophosphamide ou MMF, sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif)
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19 »

Avis consultable sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab)

\* le seuil définissant les faibles répondeurs est un taux d'anti S <264 BAU

### 1-2 RCP du produit

Les recommandations du RCP de l'Evusheld (cf. document RCP) portent sur :

#### 1-2a Les risques d'anaphylaxie

Théoriquement cette injection est faisable à domicile, cependant, devant la nécessité surveillance de 30 minutes pour la 1ere injection et les précautions à prendre concernant les risques cardiovasculaires et de coagulation, il semble difficile de faire cette 1ere injection à domicile.

### **1-2b Les risques de la voie intramusculaire**

Il faut prendre les précautions habituelles de la voie IM chez les patients porteurs de thrombopénie et/ou troubles de la coagulation.

### **1-2c Les risques cardio-vasculaires**

Dans l'étude PROVENT évaluant l'intérêt en préexposition de tixagévimab/cilgavimab vs placebo, 3461 participants ont reçu une dose unique de tixagévimab/cilgavimab. La majorité des patients avaient au moins un facteur de risque cardio vasculaire dans les 2 bras. Les participants ayant reçu l'association tixagévimab et cilgavimab ont présenté davantage d'évènements cardiaques (0.7% versus 0.3%), notamment à type d'évènements coronariens (par exemple infarctus du myocarde) et d'évènements thrombo-emboliques (0.8% versus 0.6%) (notamment embolie pulmonaire) (voir rubrique 4.4 du RCP).

Dans l'attente d'analyses complémentaires, et par mesure de prudence, **il est recommandé de ne pas administrer l'association tixagévimab et cilgavimab chez des patients ayant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (dyslipidémie, diabète, obésité, hypertension, tabagisme, sujet âgé) ou un évènement cardio-vasculaire caractérisé récent (insuffisance coronarienne, poussée d'IVG, etc...).**

Les patients devront être avertis des premiers symptômes d'évènements cardiovasculaires (notamment douleur thoracique, essoufflement, malaise,..) et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes

L'ANSM a demandé au laboratoire de fournir la totalité des évènements indésirables survenus au cours de toutes leurs études (et pas uniquement l'étude PROVENT) afin d'évaluer la réalité ou pas du sur-risque cardio-vasculaire. Au final, c'est au médecin prescripteur d'évaluer la balance bénéfices/risques de l'injection d'Evusheld chez son patient immunodéprimé à risque de forme sévère.

### **1-2d Nécessité de renseigner une PCR pré injection**

Il est demandé sur le PUT du produit de renseigner la date d'une PCR avant injection du produit. Même si cette demande est toujours mentionnée sur le PUT, il n'est plus nécessaire de mentionner la date. De plus, une demande est en cours afin d'autoriser les tests antigéniques voire les autotests. Ainsi, nous recommandons de vérifier que le patient n'a pas de test positif avant l'injection d'Evusheld, mais ce test peut être une PCR ou un test antigénique ou un autotest et peut se réaliser le jour même de l'injection, à partir du moment où le résultat est disponible avant l'injection.

## **1-3 Suivi du traitement**

Une cohorte de surveillance est mise en place par l'ANRS-MIE (Precovim) et permettra une surveillance mensuelle renforcée de l'activité neutralisante *in vivo* et de sa durabilité. Le protocole Precovim a été déposé auprès du CPP et de l'ANSM et devrait pouvoir ouvrir dans les jours qui viennent. Ce projet a été présenté au conseil scientifique du 2/12/21 et, devant l'absence de données sur l'efficacité et la *safety in vivo* de cette monothérapie envers le variant omicron, nous encourageons les centres participants d'inclure les patients recevant de l'Evusheld en préexposition. Pour les patients non inclus dans Precovim, nous proposons d'effectuer un suivi des patients recevant Evusheld en préexposition selon le même mode que pour le suivi post vaccinal (un tableau Excel sera envoyé aux centres intéressés).

## **1-4 Autres questions**

**1-3a Ronapreve, puis Evusheld** : Pour les patients ayant reçu du Ronapreve en préexposition, il est possible de prescrire de l'Evusheld, le Ronapreve n'ayant aucune efficacité *in vitro* envers Omicron. Il n'y a pas de délai minimal requis entre l'administration du Ronapreve et Evusheld et il n'est pas nécessaire de renseigner la sérologie post Ronapreve dans la demande d'ATU. Cet item est toujours

proposé dans le PUT mais ne devrait pas être bloquant s'il n'est pas renseigné (en cas de blocage, vous pouvez transmettre la circulaire MARS de la DGS).

**1-3b *Evusheld, puis vaccin*** : Un délai minimal de 15 jours est requis entre evusheld et le début d'une vaccination anti-SARS-COV-2, sachant que les patients ayant une indication à l'Evusheld ne sont généralement pas de bons candidats à la vaccination immédiate. Le risque théorique de vacciner de façon trop rapprochée de l'administration d'Evusheld est que les Anticorps monoclonaux captent l'antigène et rendent la vaccination inefficace.

**1-3c *Fréquence d'injection d'Evusheld*** : Il n'y a pas encore de data suffisantes, surtout vis-à-vis d'Omicron.

**1-4d *Evusheld et pass vaccinal*** : une demande du groupe MAbTher de l'ANRS-MIE a été adressée à la DGS afin que les patients n'ayant pu recevoir de 3<sup>ème</sup> dose du fait d'une inefficacité prévisible ou une contre-indication, et recevant une injection d'Evusheld, puisse valider leur pass vaccinal.

## **2- En Curatif**

Le document DGS/MARS décrit les possibilités thérapeutiques en post-exposition :

***Sotrovimab*** : Une autorisation d'accès précoce a été octroyée le 6 janvier 2022 à la spécialité XEVUDY (sotrovimab) dans l'indication « traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère ». Le sotrovimab est un anticorps à durée d'action standard et dont la cible unique n'est pas située sur la protéine Spike, mais au niveau d'un site relativement conservé.

***Plasmas de convalescents*** : Le COSV a demandé à la DGS de considérer les Plasmas de convalescents vaccinés (minimum 1 dose ou 2 doses) hyper-immuns (haut titres d'Ac neutralisants). Les premières données *in vitro* confirment une activité neutralisante de ces produits sur Omicron (responsables : Pierre Tiberghien [EFS Besançon] et Xavier de Lamballerie [Laboratoire de Virologie, Université Marseille Méditerranée]). Une RCP plasmathérapie existe pour la région Nord : [karine.lacombe2@aphp.fr](mailto:karine.lacombe2@aphp.fr) et pour la région Sud : [florence.ader@chu-lyon.fr](mailto:florence.ader@chu-lyon.fr).