

## Folia Pharmacotherapeutica janvier 2022

Bon à savoir

### **COVID-19: Anticorps monoclonaux (AcM) neutralisant le SARS-CoV-2 : lesquels sont autorisés et/ou disponibles en Belgique au 1/12/2021, et quelle est leur place actuelle ? [Mise à jour du 6/1/22]**

Cet article fournit des informations sur les **anticorps monoclonaux (AcM) dirigés contre la protéine Spike du virus SARS-CoV-2**. Quels sont les AcM neutralisant le SRAS-CoV-2 autorisés et/ou disponibles en Belgique au 1/12/21, et comment sont-ils positionnés actuellement dans quelques sources importantes ?

#### **Quels sont les AcM neutralisant le SARS-CoV-2 autorisés et/ou disponibles en Belgique au 1/12/21 ?**

- À l'heure actuelle, deux AcM sont autorisés au niveau européen : casirivimab + imdévimab (Ronapreve®) et regdanvimab (Regkirona®).<sup>1-3</sup> Ces AcM ne sont pas disponibles en Belgique actuellement. Ronapreve® a été disponible ces derniers mois en Belgique, à des conditions strictes, mais les stocks sont épuisés (situation au 09/12/21 ; communication avec l'AFMPS). Ronapreve® et Regkirona® sont indiqués en traitement de la COVID-19 chez les patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie mais à risque de développer une forme sévère. Ronapreve® est également indiqué en « prévention de la COVID-19 » [prophylaxie post-exposition (PEP) et prophylaxie pré-exposition (PrEP), voir plus loin dans ce texte].
- Un autre AcM, le **sotrovimab (Xevudy®)**, n'est **pas autorisé**, mais l'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié un avis le 21/05/21 pour soutenir les États membres qui décideraient d'utiliser le sotrovimab avant l'octroi de l'autorisation. L'EMA a publié une sorte de RCP « provisoire », en mentionnant comme groupe cible les patients COVID-19 qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie mais à risque de développer une forme grave. Une demande d'autorisation est en cours d'évaluation à l'EMA. Le sotrovimab est actuellement disponible en Belgique à des conditions strictes, à usage hospitalier [situation au 09/12/21 ; source : communication avec l'AFMPS et arrêté ministériel du 28/09/21 (publié le 04/10/21)]. **[Mise à jour 6/01/22 : le sotrovimab (Xevudy®) a été autorisé au niveau européen le 17/12/21 (EMA : EPAR sotrovimab (Xevudy®)).]**

#### **Quelle est la place actuelle des anticorps neutralisant le SARS-CoV-2 dans le traitement et la prévention de la COVID-19 ?**

Voici comment ces anticorps monoclonaux contre la COVID-19 sont positionnés actuellement dans quelques sources importantes.

- **Traitement de la COVID-19 :**
  - D'après la recommandation belge *Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium (november 2021, version 24)*, disponible sur le site Web de Sciensano, les AcM neutralisant le SARS-CoV-2 (tels que le casirivimab + imdévimab, le regdanvimab, le sotrovimab) peuvent être envisagés sur une base individuelle chez les patients présentant une forme légère à modérément sévère de COVID-19 et étant à haut risque de développer une forme sévère. Ceci à condition que ces médicaments puissent être administrés peu après l'infection et de préférence chez les patients ayant un test sérologique négatif. L'attention est attirée sur le fait que ces médicaments sont peu documentés chez les patients immunodéprimés (ndlr : qui constituent pourtant un groupe cible important) et les patients vaccinés.
  - Voici ce que disent les auteurs de la *Cochrane Review sur les anticorps neutralisant le SARS-CoV2 en traitement de la COVID-19*<sup>4</sup> (version 02/09/21).
    - Chez les patients *non hospitalisés présentant une forme légère de COVID-19*, le casirivimab + imdévimab et le regdanvimab pourraient réduire (*may reduce*) l'incidence des hospitalisations et des décès par rapport au placebo. Le sotrovimab pourrait réduire (*may reduce*) le besoin d'oxygène ; aucune déclaration ne peut être faite quant à l'effet du sotrovimab sur la mortalité.

- Chez les *patients hospitalisés atteints de formes modérées à sévères de COVID-19*, le casirivimab + imdévimab (ajouté aux « soins usuels ») a probablement peu ou pas d'effet sur la mortalité ou le besoin de ventilation artificielle par rapport aux « soins usuels » seuls. La *Cochrane Review* ne dit rien sur le regdanvimab et le sotrovimab dans cette population.
- Les auteurs sont critiques. Le degré de certitude (*certainty of evidence*) concernant l'effet bénéfique des AcM (y compris le casirivimab + l'imdévimab, le regdanvimab et le sotrovimab) sur un certain nombre de critères d'évaluation prédéfinis (mortalité globale aux jours 30 et 60, progression clinique, hospitalisation) est évalué comme étant faible (*low certainty evidence*) chez les patients non hospitalisés, et comme étant très faible à modéré (*very low to moderate certainty evidence*) chez les patients hospitalisés. Les auteurs considèrent **queles preuves actuelles sont insuffisantes pour tirer des conclusions significatives sur l'utilisation de ces médicaments en traitement de la COVID-19**. Des études complémentaires sont nécessaires, ainsi que des données à plus long terme des études existantes, pour confirmer les résultats initiaux d'un effet positif éventuel sur les hospitalisations et les décès, et pour comprendre comment les nouveaux variants du virus influencent l'efficacité de ces AcM. La *Cochrane Review* est accessible gratuitement.



- Au moment de la publication de la *Cochrane Review* (version 02/09/21), les résultats des études de phase III du casirivimab + imdévimab, du regdanvimab et du sotrovimab n'avaient pas encore été publiés. Des versions *preprint* ont été utilisées.

- Concernant le casirivimab + imdévimab, les résultats de l'étude de phase III chez des patients ambulatoires présentant une forme légère à modérée de COVID-19 et à risque de développer une forme sévère, ont été publiés le 29/09/21.<sup>5</sup>

- Concernant le regdanvimab et le sotrovimab, les résultats des études de phase III n'ont pas encore été publiés (situation au 09/12/21).

- Dans la *living WHO guideline on drugs for COVID-19*<sup>6</sup> (update 5, **24 septembre 2021**), l'OMS formule une « recommandation conditionnelle » pour l'utilisation du casirivimab + imdévimab chez les patients COVID non gravement malades présentant « le plus haut » risque d'hospitalisation, tout en soulignant la disponibilité limitée de ces médicaments et le bénéfice très limité obtenu chez les patients à faible risque. En l'absence d'une définition validée des « patients à plus haut risque d'hospitalisation », l'OMS donne comme caractéristiques typiques : le fait de ne pas être vacciné, un âge avancé, l'immunodéficience et/ou une maladie chronique (comme le diabète). Le guideline de l'OMS donne également une « recommandation conditionnelle » pour l'utilisation du casirivimab + imdévimab chez les patients COVID-19 séronégatifs et gravement malades. La *living WHO guideline* ne dit rien sur le regdanvimab ou le sotrovimab.
- **Prévention de la COVID-19 [prophylaxie post-exposition (PEP) et prophylaxie pré-exposition (PrEP)] :**
  - La place des AcM dans la prévention après un contact à haut risque de COVID-19 n'est pas claire.
  - La recommandation belge *Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium* (novembre 2021) ne dit rien sur la place des AcM dans ces indications. La *Cochrane Review* mentionnée plus haut a exclu les études sur la prophylaxie par AcM.
  - Le SWAB néerlandais<sup>7</sup> conclut qu'à l'heure actuelle, la PrEP ou la PEP par anticorps monoclonaux n'est pas conseillée.



- Prophylaxie post-exposition (PEP) : la bithérapie casirivimab + imdévimab (par voie s.c.) a réduit l'incidence de COVID-19 (asymptomatique chez les contacts anticorps négatifs lorsqu'elle était administrée dans les 96 heures suivant un test PCR positif d'un membre du foyer : 1,5 % (casirivimab + imdévimab) contre 7,8 % (placebo) (différence statistiquement significative).<sup>8</sup> Chez les contacts qui étaient déjà anticorps positifs au début de l'étude, l'incidence était de 0,4 % contre 2,3 % (différence statistiquement non significative). Le SWAB conclut que chez les personnes porteuses d'anticorps, le nombre de sujets à traiter est élevé et le bénéfice clinique limité.

- Prophylaxie pré-exposition (PrEP) : Il n'y a pas d'études publiées. Le RCP du casirivimab + imdévimab ne mentionne aucune donnée d'étude clinique dans le contexte de la PrEP. Le SWAB estime que les données disponibles actuellement sont trop peu nombreuses pour pouvoir formuler un avis à ce sujet.

- **Effets indésirables** : des réactions anaphylactiques et des réactions liées à la perfusion ont été rapportées.
- On ne dispose pas de données concernant leur usage chez l'enfant et la femme enceinte.
- **Voie d'administration** : perfusion i.v. Selon le RCP, le casirivimab + imdévimab peut également être administré par injection s.c. lorsque l'administration i.v. n'est pas possible.

## Sources spécifiques

1. EMA: COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines. News 11/11/21
2. EMA: EPAR casirivimab + imdevimab (Ronapreve®)
3. EMA: EPAR regdanvimab (Regkironar®)
4. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL et al. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2. De Cochrane-review zal worden bijgewerkt in functie van nieuwe evidentie
5. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton T. et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2108163
6. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020; 370:m3379. Doi: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379> (Published 04 September 2020). Update 5, 24 september 2021. Zie ook website WHO
7. SWAB. Website SWABhoofdstuk 4.1.5
8. O'Brien M.P., Forleo-Neto E., Musser B.J. et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med 2021; 385:1184-95. DOI: 10.1056/NEJMoa2109682

## Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### Rédacteurs en chef: ([redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be))

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.