

Edition du 21/06/2022 – Numéro 24

NUMERO SPECIAL : VACCINS ET TRAITEMENTS SPECIFIQUES

1. Quels sont les vaccins disponibles ? :

Offre vaccinale contre le Covid-19 en France ([lien](#)) :

- Vaccin à ARNm : Pfizer-BioNTech et Moderna
- Vaccin à vecteur viral : AstraZeneca et Janssen
- Vaccin à protéine recombinante : Novavax

Quel vaccin selon ma situation :

| Vaccins | Public concerné | Espacement des doses (en primo-vaccination) | Utilisable en rappels | Lieux de vaccination |
|---|--|--|---------------------------------|--|
| ARNm (Pfizer-BioNTech et Moderna) | Dès 5 ans pour Pfizer-BioNTech* Dès 30 ans pour Moderna Tout public | 2 doses espacées de 3 à 7 semaines (3 à 7 semaines pour Pfizer-BioNTech / 4 à 7 semaines pour Moderna) 3 ^e dose possible pour les personnes immunodéprimées | Oui (demi-dose pour Moderna) | En centre de vaccination ou chez un professionnel de santé proche de chez vous |
| Vecteur viral (AstraZeneca** et Janssen) | Dès 55 ans Tout public | 2 doses espacées de plusieurs semaines (9 à 12 semaines pour AstraZeneca, 4 semaines pour Janssen) | Non | Dans les cabinets de ville, et dans les centres de vaccination en outre-mer |
| Protéine recombinante (Novavax) | Dès 18 ans Recommandé pour les personnes ayant une contre-indication à l'ARNm | 2 doses à 3 semaines d'intervalle (entre 18 et 28 jours) Si seule la 2 ^e dose est faite avec Novavax, l'espacement entre les doses est un peu plus long (25 à 35 jours) | Non | En centre de vaccination ou chez un professionnel de santé proche de chez vous |

*Doses pédiatriques pour les enfants de 5 à 11 ans.

**Le vaccin AstraZeneca est dédié à la stratégie de dons de la France à l'international.

2. Quels sont les traitements disponibles ? :

Traitements anticorps monoclonaux :

- RONAPREVE®
- XEVUDY®
- EVUSHELD®

Traitements antiviraux :

- EVUSHELD®
- PAXLOVID®
- Plasma de convalescents

Pour plus d'information sur les traitements, vous trouverez ci-dessous un document de l'ANSM « Point – Activité des traitements antiviraux Covid-19 » :



Point Activité des traitements antiviraux Covid-19

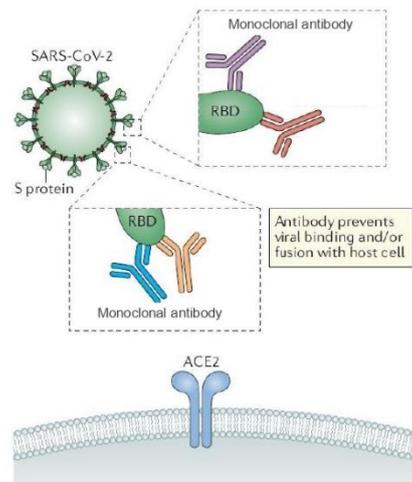
Juin 2022

Traitements antiviraux contre la covid-19

- ◆ En complément du développement et de la mise à disposition rapide des vaccins, disposer de médicaments est indispensable pour traiter les malades de la COVID-19 ou prévenir l'infection, en particulier chez les personnes les plus vulnérables qui ne répondent pas ou de manière insuffisante à la vaccination.
- ◆ Les anticorps monoclonaux, disponibles uniquement par voie injectable, ont été les premiers médicaments à visée antivirale à être largement utilisés d'abord en traitement curatif puis en prophylaxie. Ces premiers médicaments ont ouvert la voie à d'autres molécules antivirales ayant un mécanisme d'action différent et pouvant être administrées par voie orale.

Les anticorps monoclonaux contre la Covid-19

- ◆ Les anticorps monoclonaux sont conçus pour cibler spécifiquement la protéine de spicule ou « *Spike* » située à la surface du SARS-CoV-2, neutralisant ainsi la capacité du virus à se fixer et à pénétrer dans les cellules humaines



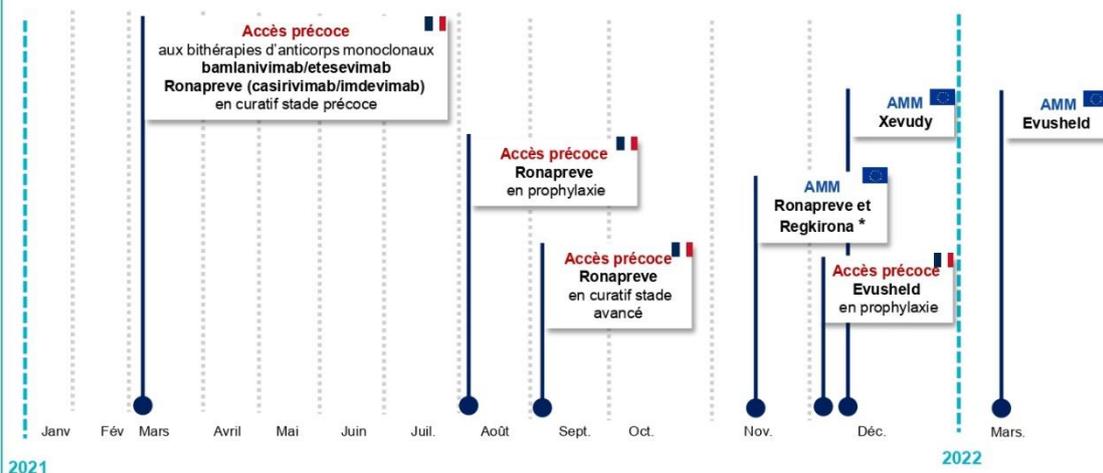
Les anticorps monoclonaux contre la Covid-19

- ◆ En France, avant l'obtention des premières AMM européennes, les premiers anticorps monoclonaux ont été mis à disposition dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), dispositif remplacé en juillet 2021 par les autorisations d'accès précoce (AAP) :
- ◆ En mars 2021, autorisation des 2 premières bithérapies d'anticorps monoclonaux dans l'indication traitement en phase précoce de l'infection :
 - **Bamlanivimab/Etesevimab** (laboratoire Lilly France)
 - **Casirivimab/Imdevimab - RONAPREVE** (laboratoire Roche)
- ◆ Puis dans le courant de l'été 2021: des extensions d'indication en prophylaxie et traitement curatif des patients sévères ont été délivrées pour la bithérapie Ronapreve.
- ◆ Premières AMMs européennes délivrées en novembre 2021 à **Ronapreve** et **Regkirona** (*non disponible en France*) → 8 mois après les premières ATU en France
- ◆ 2 autres médicaments à base d'anticorps monoclonaux ont ensuite obtenu une AMM européenne : **Xevudy** (sotrovimab) et **Evusheld** (tixagévimab/cilgavimab)

ansm

4

L'année 2021 marquée par l'arrivée des vaccins et de nouveaux traitements antiviraux contre la Covid-19



2021

2022

* Regkirona (regdanvimab) n'est pas disponible en France

ansm

Anticorps monoclonaux disponibles en France – Juin 2022

| Anticorps monoclonaux | Indication | Laboratoire | AMM européenne Date | ATU / Accès Précoce en France |
|---|---------------------------|-------------|------------------------|----------------------------------|
| RONAPREVE Casirivimab / Imdevimab | Prévention & Curatif | Roche | 12 novembre 2021 | OUI |
| XEVUDY Sotrovimab | Curatif | GSK | 17 décembre 2021 | OUI |
| EVUSHELD Tixagévimab / Cilgavimab | Prévention & Curatif * | AstraZeneca | 25 mars 2022 | OUI |

* En traitement curatif dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnel

Ces médicaments sont administrés par voie injectable en sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse selon le type d'anticorps monoclonaux utilisés.

Les traitements devront être adaptés afin de prendre en compte l'impact de variants ou de mutations particulières sur l'activité des anticorps monoclonaux.

Point sur la circulation du SARS-CoV-2

◆ Sous-lignage BA.2 majoritaire en France

La dernière analyse de Santé publique France en date du **15/06/2022** confirme :

- la circulation exclusive du variant Omicron (B.1.1.529) et ses sous-lignages dans toutes les régions de France métropolitaine et en Outre-mer ;
 - le sous-lignage d'Omicron BA.2 est toujours majoritaire en France, et ce dans toutes les régions : il représentait 98,7% des cas en S18 et 72% en S22 ;
 - En France, les sous-lignages d'Omicron BA.4 et BA.5 font l'objet d'une surveillance renforcée avec un remplacement progressif de BA.2 par BA.5 : ils représentaient 3,7% des cas (BA.4) et 24,2% (BA.5) en S22 contre 0,3% et 0,5% des cas respectivement en S18 ;
- BA.4 et BA.5 présentent un avantage de croissance par rapport à BA.2.

◆ La cinétique de diffusion du variant Omicron et ses sous-lignages a un impact sur l'activité des traitements disponibles (anticorps monoclonaux) :

- **Ronapreve** (casirivimab / imdevimab)
- **Xevudy** (sotrovimab)
- **Evusheld** (tixagévimab / cilgavimab)

Activité Anticorps monoclonaux

◆ RONAPREVE

- Cette bithérapie (casirivimab / imdevimab) a bénéficié d'une indication en prophylaxie et en curatif dans le cadre des premières autorisations temporaires d'utilisation (ATU) / d'accès précoce (AAP).
- Suite de l'obtention de son AMM, la HAS a réexaminé ce médicament en délivrant en février 2022 une autorisation d'accès précoce dans le traitement curatif de la Covid-19 chez les patients âgés de 12 ans et plus à risque élevé de forme grave et ne nécessitant pas d'oxygénothérapie sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE
- Sur le plan virologique, des mutations péjoratives de la protéine de spicule virale du variant Omicron (B.1.1.529/BA.1) sont associées à une perte totale d'activité neutralisante de RONAPREVE (*casirivimab / imdevimab*).
- Cette combinaison n'est plus recommandée depuis la circulation exclusive du variant Omicron en France.

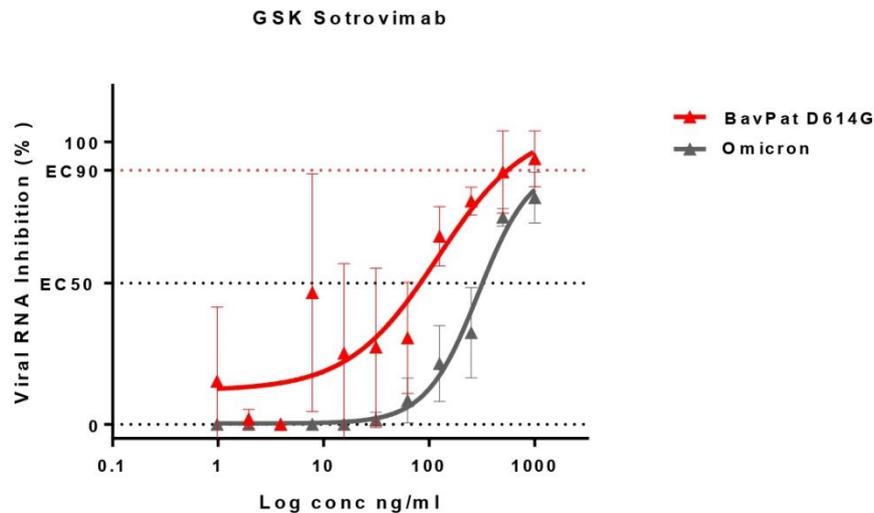
Activité Anticorps monoclonaux

◆ XEVUDY

- Cette monothérapie (*sotrovimab*) indiquée dans le traitement de la Covid-19 chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplément en oxygène et qui présentent un risque accru de développer une forme grave de la maladie :
- conserve une activité neutralisante sur BA.1, mais légèrement diminuée (d'un facteur 5) par rapport au variant Delta et la souche ancestrale (*BavPat D614G...*)
- avec cependant une diminution significative de l'activité neutralisante vis-à-vis de BA.2.
- Ce qui a conduit la HAS à limiter son utilisation aux souches sensibles de SARS-CoV-2. Ceci exclut actuellement les patients atteints par le sous-lignage BA.2 du variant Omicron, soit la très grande majorité des patients compte tenu de la situation épidémique actuelle avec une présence majoritaire du BA.2.

→ Avis de la HAS du 28 avril 2022 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3336409/fr/covid-19-la-has-precise-le-cadre-d-utilisation-de-xevudy

Xevudy (sotrovimab) : activité sur Omicron *



* Touret F, Baronti C, Bouzidi HS, de Lamballerie X, In vitro evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 isolate. Microbiology; 2022 janv. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.01.01.474639>

ansm

10

Activité Anticorps monoclonaux

◆ Accès Précoce : EVUSHELD / Prophylaxie pré-exposition

- Cette bithérapie (tixagévimab / cilgavimab) est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la Covid-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.
- Les données d'activité *in vitro* montrent **une perte de l'activité neutralisante sur le variant Omicron et ses sous-variants, en particulier sur BA.1 et BA.1.1. Cette perte d'activité est beaucoup moins prononcée sur BA.2.**
 - **BA.1** : absence d'activité de Tixagévimab et activité de Cilgavimab diminuée d'un facteur 50, avec une activité de l'Evusheld diminuée d'un facteur 26,
 - **BA.2** : absence d'activité de Tixagévimab et activité de Cilgavimab diminuée d'un facteur 1,5 avec une activité d'Evusheld diminuée d'un facteur 2,7. *
- Ceci a conduit l'ANSM, comme d'autres agences sanitaires (FDA, MHRA...) à préconiser un **doublage de la dose à 600 mg** (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) **ou une ré-administration plus rapprochée** pour maintenir l'efficacité sur les sous-variants Omicron.

➔ Avis du Haut Conseil de santé publique (HCSP) du 11 avril 2022 : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1176>

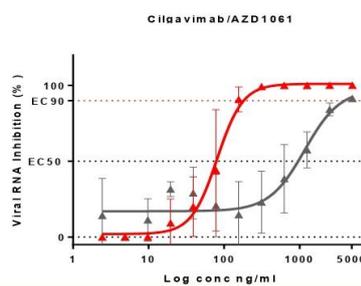
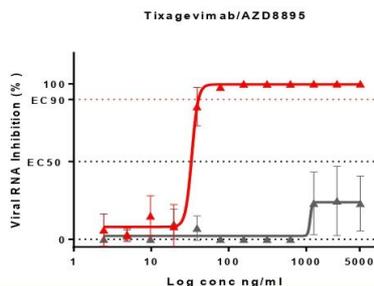
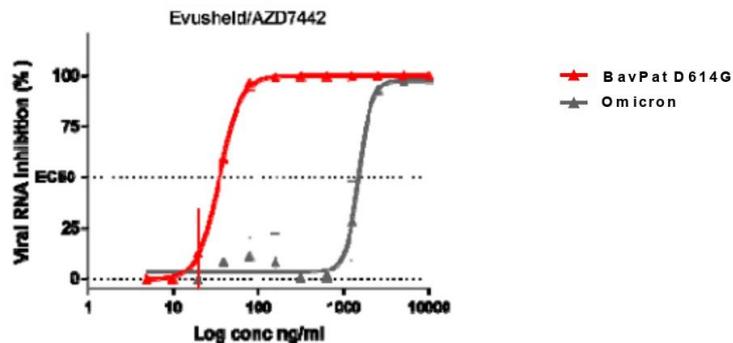
* Touret F, Baronti C, Pastorino B, Villarroel PMS, Ninove L, Nougairède A, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2. 2022 mars. <https://www.researchsquare.com/article/rs-1415749/v1>

ansm

11

Evusheld (tixagévimab/cilgavimab) : activité sur Omicron *

* Touret F, Baronti C, Bouzidi HS, de Lamballerie X. In vitro evaluation of therapeutic antibodies against the SARS-CoV-2 Omicron B.1.529 isolate. Microbiology. 2022;janv. <https://doi.org/10.1101/2022.01.01.474639>



ansm

12

Activité Anticorps monoclonaux

◆ Accès compassionnel : EVUSHELD / Curatif et Prophylaxie post-exposition

- La bithérapie Evusheld a obtenu une autorisation d'accès précoce (AAP) nationale puis une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans l'indication prophylaxie pré-exposition.
- Cependant, Evusheld fait également l'objet d'un développement en **traitement curatif** ou en **prophylaxie post-exposition** dans le cadre d'études académiques (Discovery en France) ou industrielles (Tackle, Storm Chaser...).
- Dans l'attente de l'évaluation des données issues de ces études (*une demande d'extension d'indication en curatif ayant été déposée auprès de l'EMA par le laboratoire*), l'ANSM autorise l'utilisation d'Evusheld en traitement curatif ou en prophylaxie post-exposition dans le cadre d'un **accès compassionnel**.
- Dans ces 2 indications, la dose recommandée d'Evusheld chez l'adulte et l'enfant âgé de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est **une dose unique de 600 mg** (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) en IM ou IV.
- Les demandes d'autorisation d'accès compassionnel doivent être adressées à l'ANSM via la **plateforme e-Saturne**

➔ ANSM / Fiche d'accès compassionnel Evusheld :

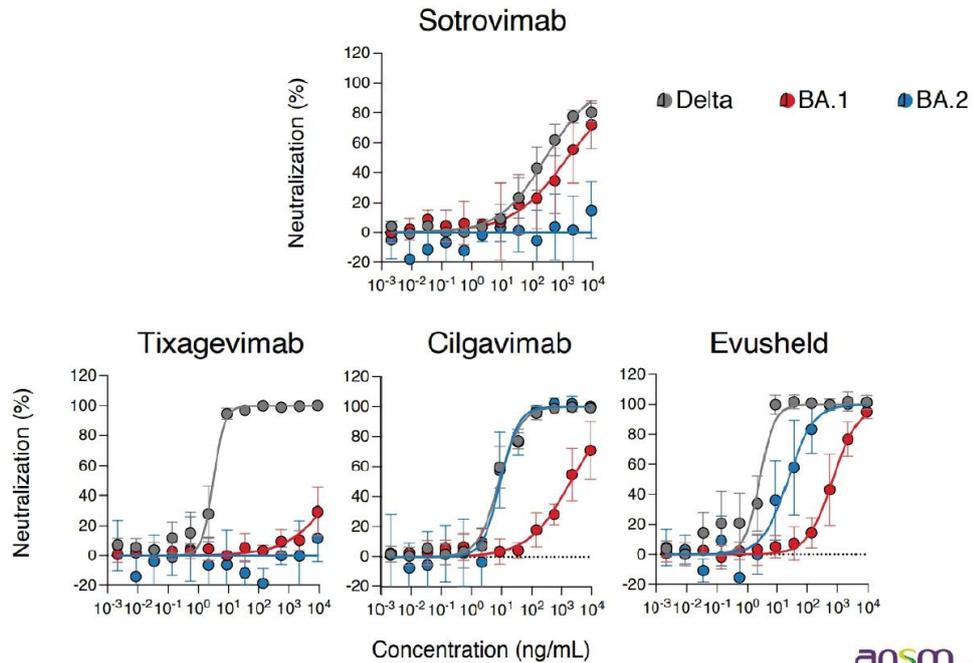
<https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld>

ansm

13

Activité Xevudy / Evusheld sur BA.1 & BA.2 *

* Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. Nat Med. 23 mars 2022;



ansm

14

Activité Anticorps monoclonaux

| Activité (<i>in vitro</i>) des anticorps monoclonaux sur les variants du SARS-CoV-2 | Delta | Omicron BA.1 | Omicron BA.2 |
|---|-------|----------------------------------|----------------------------------|
| RONAPREVE | Actif | Inactif | Perte significative d'activité |
| XEVUDY | Actif | Activité maintenue mais diminuée | Perte significative d'activité |
| EVUSHELD | Actif | Perte significative d'activité | Activité maintenue mais diminuée |

◆ Les données d'activité neutralisante *in vitro* des anticorps monoclonaux sur les sous-lignées BA.4 & BA.5 d'Omicron sont en cours d'analyse

ansm

15

Les autres antiviraux*

A côté des anticorps monoclonaux, d'autres molécules ont été développées pour bloquer la multiplication virale en ciblant certaines étapes clés du cycle de réplication du SARS-CoV-2 une fois qu'il a infecté nos cellules.

◆ Inhibiteur de réplication

La réplication des virus à ARN est pilotée par l'ARN polymérase ARN-dépendante. Les analogues de nucléosides ou de nucléotides sont utilisés comme agents antiviraux pour interférer avec l'ARN polymérase.

Le molnupiravir appartient à cette classe d'antiviraux : il s'agit d'une prodrogue métabolisée en un analogue ribonucléosidique dont l'incorporation dans l'ARN viral par l'ARN polymérase entraîne une accumulation d'erreurs de copie dans le génome viral conduisant à une inhibition de la réplication.

Le médicament LAGEVRIO (molnupiravir) a fait l'objet d'un refus par la HAS de la demande d'accès précoce en décembre 2021. La demande d'AMM est toujours en cours d'instruction au niveau de l'EMA.

→ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304143/fr/lagevrio-molnupiravir

* <https://sfpt.fr.org/covid19-foire-aux-questions>

Les autres antiviraux

◆ Inhibiteur de protéase

Le SARS-CoV-2 possède deux types de protéase virale, la « protéase 3CL » et la « protéase PL ».

Les protéases virales sont essentielles à la production de virions par la cellule infectée car elles participent à une étape de maturation en coupant les poly-protéines virales synthétisées (précurseurs) à des sites bien précis.

L'inhibition de la protéase 3CL du virus, l'empêche de couper les précurseurs polyprotéiques synthétisés par la cellule infectée. Les particules virales ne pourront pas s'assembler dans la cellule, entraînant une inhibition de la réplication virale.

Le nirmatrelvir (PF-07321332) appartient à cette classe d'antiviraux. Associé au ritonavir, ce médicament est commercialisé sous le nom de PAXLOVID par le laboratoire Pfizer.

Le ritonavir est un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 ayant pour rôle de ralentir le métabolisme du nirmatrelvir afin d'augmenter les concentrations plasmatiques du nirmatrelvir car ce dernier a une demi-vie d'élimination courte.

Inhibiteur de protéase : Paxlovid

- ◆ Paxlovid est un médicament antiviral administré par voie orale, composé de nirmatrelvir 150 mg (PF-07321332) et de ritonavir 100 mg.
- ◆ Ce médicament a obtenu une autorisation d'accès précoce le 20 janvier 2022 puis une AMM européenne le 28 janvier 2022.
- ◆ Le 25 avril 2022, la HAS a publié un avis favorable à la prise en charge de Paxlovid dans le traitement curatif de la maladie Covid-19 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334227/fr/paxlovid-pf-07321332-/-ritonavir-covid-19
- ◆ Sur le plan virologique, Paxlovid conserve une activité neutralisante *in vitro* sur les différents variants du SARS-CoV-2 y compris sur Omicron et les sous-lignages BA.1 et BA.2* bien qu'il y n'ait pas actuellement de données sur l'efficacité clinique de Paxlovid vis-à-vis du variant Omicron et ses sous-lignages.
- ◆ Compte tenu du risque majeur d'interactions médicamenteuses liées au ritonavir, en complément des informations disponibles dans l'AMM, la HAS a souhaité la mise à disposition des prescripteurs d'un outil pratique d'aide à la prescription. A ce titre, la SFPT a publié des recommandations thérapeutiques dans le cadre d'associations de médicaments avec le Paxlovid : https://sfpt.fr.org/images/covid19/DDI_Paxlovid_-_20220215.pdf

* Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2. N Engl J Med. 2022;386(15):1475-1477.

ansm

18

En résumé : traitements antiviraux contre la Covid-19

- ◆ Au regard de la situation épidémiologique actuelle, compte tenu des données d'efficacité et d'activité disponibles, partagées par l'ANSM et des recommandations émises par la HAS, le HCSP et l'ANRS-MIE et ce quel que soit le cadre réglementaire (*AMM, accès précoce, accès compassionnel*), les options thérapeutiques antivirales se sont diversifiées mais restent limitées : l'émergence des variants du SARS-CoV-2, en particulier Omicron et ses sous-lignages, porteurs de multiples mutations sources d'échappement immunitaire, a eu un impact sur l'activité neutralisante des anticorps monoclonaux.

◆ **PROPHYLAXIE**

- **Evusheld** est la seule combinaison d'anticorps monoclonaux qui conserve une activité neutralisante sur le sous-lignage BA.2 d'Omicron à la dose de 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab).

Cette activité neutralisante est cependant moins bonne comparée aux autres variants (Delta...) et les données *in vitro* de sero-neutralisation montrent une perte significative d'activité vis-à-vis du sous-lignage BA.1 d'Omicron.

ansm

19

En résumé : traitements antiviraux contre la Covid-19

◆ **CURATIF**

- **Paxlovid** dont l'activité neutralisante est maintenue vis-à-vis des sous-lignages BA.1 et BA.2
De par son mécanisme d'action, Paxlovid semble conserver son activité sur les variants présentant des mutations de la chaîne peptidique de la protéine Spike.

- **Evusheld** à la dose de 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab).

→ Ces traitements antiviraux doivent être administrés de façon précoce après le début des symptômes pour obtenir la meilleure efficacité.

- **Plasma de convalescents**

A noter, le recours possible (*en dehors des essais cliniques en cours*) à l'utilisation de plasma de personnes convalescentes Covid-19 dans la prise en charge de patients hospitalisés, atteints de forme graves de l'infection à SARS-CoV-2.

En particulier, chez les patients présentant un déficit profond de l'immunité humorale, le recours au plasma de convalescents peut être considéré comme une alternative thérapeutique.

→ Voir les informations publiées par l'ANSM concernant le recours possible à l'utilisation de plasma de personnes convalescentes

<https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-lansm-encadre-le-recours-possible-a-lutilisation-de-plasma-de-personnes-convalescentes-pour-des-patients-ne-pouvant-etre-inclus-dans-les-essais-cliniques>

En résumé : traitements antiviraux contre la Covid-19

| Traitements antiviraux recommandés à ce jour | Préventif pré-exposition | Préventif post-exposition | Curatif |
|--|--------------------------|---|---|
| EVUSHELD | OUI | OUI <i>(en accès compassionnel)</i> | OUI <i>(en accès compassionnel)</i> |
| PAXLOVID | NON | NON | OUI |
| Plasma de convalescents | NON | NON | OUI <i>(pour certaines catégories de patients immuno-déprimés selon le cadre fixé par l'ANSM)</i> |



Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis à vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.