

# Guidance pour l'utilisation de

Ronapreve<sup>®</sup>▼  
(casirivimab & imdevimab)

**au Luxembourg**

Produit enregistré par l'EMA le 12 novembre 2021

## Table des matières

<b>QU'EST-CE QUE RONAPREVE?</b>	<b>4</b>
<b>DISPONIBILITÉ DE RONAPREVE</b>	<b>4</b>
<b>POPULATION CIBLE POUR UN TRAITEMENT AVEC RONAPREVE, TELLE QUE PROPOSÉE PAR LE CONSEIL SCIENTIFIQUE</b>	<b>4</b>
<b>RECOMMANDATIONS D'UTILISATION</b>	<b>6</b>
Posologie	6
Dose recommandée	6
Durée de traitement et monitoring	6
Populations particulières	6
Contre-indications	8
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	8
Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	8
Fertilité, grossesse et allaitement	8
Incompatibilités	9
Surdosage	9
Durée de conservation	9
Précautions particulières de conservation	9
<b>DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS</b>	<b>10</b>

## Qu'est-ce que Ronapreve®?

Ronapreve® (casirivimab et imdevimab; REGN-COV-2) est une combinaison d'anticorps monoclonaux neutralisants, casirivimab et imdevimab, ciblant la protéine de spicule SARS-COV-2. Cette association est aussi référencée sous le nom de REGN-COV-2. L'utilisation de cette combinaison d'anticorps contenant deux anticorps neutralisants distincts a pour but de réduire le risque d'émergence de traitements résistants aux mutations du virus. Pour de plus amples informations, veuillez vous référer aux conditions d'utilisation définies dans l'avis du Conseil Scientifique (annexe I) et par l'EMA (annexe II).

<https://conseil-scientifique.public.lu/fr/publications/covid-19/l-utilisation-des-ACMC-dans-prise-en-charge-de-COVID19.html>

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_fr.pdf)

## Disponibilité de Ronapreve®

Ronapreve® est enregistré par l'Agence européenne du médicament (EMA) depuis le 12 novembre 2021. Ronapreve® est disponible au Grand-Duché de Luxembourg uniquement en milieu hospitalier sur base d'une prescription médicale établie par un professionnel de santé exerçant dans un des hôpitaux luxembourgeois et qui est en charge du traitement des patients COVID-19, en accord avec les conditions d'utilisation reprises ci-dessous. Selon l'autorisation ministérielle de 8.12.2021, le Ronapreve® ne pourrait qu'être prescrit pour le traitement de COVID-19.

## Population-cible pour le traitement telle que proposée par le Conseil Scientifique au Luxembourg :

Le Conseil Scientifique envisage un traitement par Ronapreve® (casirivimab/imdevimab) dans les cas suivants :

- Traitement des formes légère à modérée de COVID chez certains patients à risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19 ;
- Traitement de certains patients à risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19, testés positifs au SARS-CoV-2 ou non ;
- Âge  $\geq 12$  ans et poids  $\geq 40$  kg
- Susceptibles d'obtenir un bénéfice tangible en termes de durée de survie et/ou de qualité de vie ;
- Début récent des symptômes ( $\leq 5$  jours) ;
- Non hospitalisés pour une COVID ;
- Ne recevant pas d'oxygène supplémentaire ;
- Non vaccinés ou avec risque important de réponse vaccinale insuffisante ;
- Présentant un risque élevé d'une forme sévère de COVID.

## Critères de gravité

Les patients éligibles devraient vérifier les conditions suivantes, correspondant à ceux des phases de vaccination anti-COVID définies par le Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses (CSMI) début 2021. Les patients à considérer prioritairement sont ceux présentant une des pathologies suivantes (catégorie 2b de la stratégie vaccinale) :

- Greffe d'organe solide, y compris personnes inscrits sur une liste d'attente
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques, au cours des 6 premiers mois ou sous traitement immunosuppresseur
- Cancers et hémopathies malignes sous traitement (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie)
- Traitement par rituximab
- Déficits immunitaires congénitaux
- Adultes avec trisomie 21

Un traitement peut également être proposé, au cas par cas, dans les cas de figure suivants (critères inspirés de la catégorie 3b de la stratégie vaccinale) :

- Age  $\geq 65$  ans
- Obésité (indice de masse corporelle  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>)
- Immunodéficience acquise
  - Médicamenteuse : immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie au long cours à dose immunosuppressive
  - Infection à VIH avec des CD4
  - Asplénie, fonctionnelle ou non
- Affection respiratoire chronique sévère
  - Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère, stade GOLD 3 et 4, groupe D
  - Mucoviscidose
  - Fibrose pulmonaire idiopathique avec altération sévère de la fonction respiratoire
  - Pathologie restrictive extrapulmonaire sévère sous assistance ventilatoire ou non
  - Asthme sévère non contrôlé (niveau 5 selon GINA) corticodépendant (sous corticothérapie orale)
- Maladie cardiovasculaire sévère :
  - Insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV
  - Coronaropathie instable
  - Cardiomyopathie
  - Hypertension artérielle compliquée, avec séquelle d'accident vasculaire cérébral ou cardiopathie associée
  - Diabète avec ou sans insuline, avec complications cardio-neuro-vasculaires
- Déficit neurocognitif majeur (score MMS  $< 20$ )
- Maladie rénale avec DFG
- Cirrhose au stade B ou C de la classification de Child-Pugh
- Maladie neuromusculaire avec répercussions cliniques

## Recommandations d'utilisation

Les produits sont à utiliser selon l'avis du Conseil Scientifique du 24 mars 2021 et ses amendements ultérieurs éventuels. Les autres questions non abordées dans l'avis précité sont traitées selon les consignes figurant dans les recommandations d'utilisation en vigueur émises par l'EMA.

Le traitement par casirivimab et imdevimab doit être instauré et supervisé en milieu hospitalier par un professionnel de santé qualifié. Le traitement doit être administré dans des conditions permettant de prendre en charge immédiatement une réaction sévère liée à la perfusion, telle qu'une réaction allergique (anaphylaxie).

### Limitation chez les patients atteints de COVID19 sévère

Les anticorps monoclonaux, tels que le casirivimab et l'imdevimab, peuvent être associés à des résultats cliniques moins bons lorsqu'ils sont administrés à des patients atteints de COVID19 hospitalisés nécessitant de l'oxygène à haut débit ou une ventilation mécanique.

## Posologie

### Dose recommandée

La dose recommandée de casirivimab et d'imdevimab est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés sous forme d'une seule perfusion intraveineuse.

### Durée de traitement et surveillance

Administrer le casirivimab et l'imdevimab par perfusion intraveineuse au moyen d'un cathéter intraveineux muni d'un filtre stérile d'appoint ou en ligne de 0,2 µm.

La vitesse de perfusion peut être ralentie ou interrompue si le patient développe des signes d'événements associés à la perfusion ou d'autres événements indésirables. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins une heure après la fin de celle-ci.

### Populations particulières

#### Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du casirivimab et de l'imdevimab chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus.

#### Population gériatrique

Aucun ajustement de la dose chez les patients ≥ 65 ans

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

#### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. On ne sait pas si un ajustement de la posologie est approprié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### Mode d'administration

Le casirivimab et l'imdevimab sont destinés à être administrés par perfusion intraveineuse.

La solution pour perfusion Ronapreve doit être administrée par un professionnel de santé qualifié en utilisant une technique aseptique :

- Rassembler le matériel recommandé pour la perfusion :
  - Set de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC), PVC avec revêtement en polyéthylène (PE) ou polyuréthane (PU)

- Filtre en ligne ou d'appoint de 0,2 µm à 5 µm en polyéthersulfone, polysulfone ou polyamide pour administration intraveineuse
- Fixer le set de perfusion à la poche intraveineuse.
  - Amorcer le set de perfusion.
  - Administrer la totalité de la solution pour perfusion contenue dans la poche au moyen d'une pompe ou par gravité via une ligne intraveineuse contenant un filtre stérile en ligne ou d'appoint de 0,2 µm à 5 µm en polyéthersulfone, polysulfone ou polyamide pour administration intraveineuse.
  - La perfusion doit être administrée sur une durée de 20-30 minutes. Il est possible de ralentir, d'interrompre ou d'arrêter la perfusion si le patient développe des signes d'événements associés à la perfusion ou d'autres effets indésirables.
  - La solution pour perfusion préparée ne doit pas être administrée simultanément avec un autre médicament. La compatibilité du casirivimab et de l'imdevimab injectables avec des solutions intraveineuses et des médicaments autres que le chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou le glucose injectable à 5 % n'est pas connue.
  - Une fois la perfusion terminée, rincer la tubulure avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou du glucose injectable à 5 % pour assurer l'administration de la dose requise.

Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver la solution de perfusion diluée de casirivimab et d'imdevimab au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36°F et 46°F) pendant un maximum de 72 heures ou à température ambiante jusqu'à 25 °C (77°F) pendant un maximum de 20 heures. Si elle est réfrigérée, laisser la solution de perfusion s'équilibrer à la température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'administration.

### Posologie recommandée, dilution et instructions d'administration pour 600 mg de casirivimab avec 600 mg d'imdevimab perfusion intraveineuse

Tableau 1: Indication de Traitement (autorisée au Luxembourg)

Indication	Dose de Ronapreve (totale)	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire de chaque flacon et à injecter dans une seule poche pour perfusion de 50-250 mL préremplie de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % pour une administration concomitante
Traitement	600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab	10 mL	2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg de casirivimab 2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg d'imdevimab

Tableau 2 : Indication de prévention (pas autorisée au Luxembourg)

Indication	Dose de Ronapreve (totale)	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire de chaque flacon et à injecter dans une seule poche pour perfusion de 50-250 mL préremplie de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % pour une administration concomitante
Prophylaxie post-exposition (dose unique)*, Prophylaxie pré-exposition (première dose)*	600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab	10 mL	2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg de casirivimab 2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg d'imdevimab
Prophylaxie pré-exposition (dose d'entretien)*	300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab	5 mL	2,5 mL d'un flacon à usage unique de 300 mg de casirivimab 2,5 mL d'un flacon à usage unique de 300 mg d'imdevimab

\* L'autorisation de Ronapreve au Luxembourg ne couvre pas la prophylaxie

## Contre-indications

Hypersensibilité au casirivimab ou à l'imdevimab ou à l'un des excipients.

## Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

### Hypersensibilité, y compris les réactions liées à la perfusion

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, ont été rapportées lors de l'administration du casirivimab et de l'imdevimab. En cas de signes ou de symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou d'anaphylaxie, arrêter immédiatement l'administration et mettre en place les médicaments et/ou les soins de soutien appropriés.

Des réactions liées à la perfusion ont été observées lors de l'administration du casirivimab et de l'imdevimab. Ces réactions peuvent être graves ou engager le pronostic vital. Les signes et symptômes des réactions liées à la perfusion peuvent inclure, mais sans limitation, fièvre, difficultés respiratoires, réduction de la saturation en oxygène, frissons, nausées, arythmie (par ex. fibrillation auriculaire, tachycardie, bradycardie), douleur ou gêne thoracique, faiblesse, altération de l'état mental, céphalées, bronchospasme, hypotension, hypertension, œdème de Quincke, irritation de la gorge, éruption cutanée, y compris urticaire, prurit, myalgie, étourdissements, fatigue et diaphorèse. Si une réaction liée à la perfusion se produit, envisager de ralentir ou d'arrêter la perfusion et administrer les médicaments et/ou les soins de soutien appropriés.

## Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Le casirivimab et l'imdevimab sont des anticorps monoclonaux, qui ne sont pas excrétés par voie rénale ni métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. Par conséquent, des interactions avec des médicaments concomitants qui sont excrétés par voie rénale ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 sont peu probables.

### Réponse immunitaire

L'administration concomitante du Ronapreve et d'un vaccin contre la Covid-19 n'a pas été étudiée.

## Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il existe peu de données sur l'utilisation du casirivimab et de l'imdevimab chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée chez l'animal. Cependant, dans une étude de réactivité croisée tissulaire avec le casirivimab et l'imdevimab utilisant des tissus fœtaux humains, aucune liaison préoccupante sur le plan clinique n'a été détectée (voir rubrique 5.3). Les anticorps humains de type immunoglobuline G1 (IgG1) sont connus pour traverser la barrière placentaire ; par conséquent, le casirivimab et l'imdevimab ont le potentiel d'être transférés de la mère au fœtus en développement. On ne sait pas si le transfert potentiel du casirivimab et de l'imdevimab présente un bénéfice thérapeutique ou un risque pour le fœtus en développement. Le casirivimab et l'imdevimab ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour la mère et le fœtus en tenant compte de tous les facteurs de santé associés.

### Allaitement

Il n'existe pas de données disponibles sur la présence du casirivimab et/ou de l'imdevimab dans le lait maternel ou le lait animal, sur les effets sur le nourrisson allaité ou sur les effets du médicament sur la production de lait. On sait que les IgG maternelles sont présentes dans le lait maternel durant quelques jours suivant la naissance et diminuent rapidement jusqu'à de faibles concentrations. Les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte, ainsi que le besoin clinique de la mère pour le casirivimab et l'imdevimab et tout effet indésirable potentiel du casirivimab et de l'imdevimab ou de l'affection maternelle sous-jacente sur l'enfant allaité. Les femmes qui allaitent doivent suivre des pratiques conformes aux directives cliniques afin d'éviter d'exposer le nourrisson à la COVID-19.

### Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.

## Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## Surdosage

Il n'y a pas d'expérience humaine de surdosage aigu avec le casirivimab et l'imdevimab. Des doses allant jusqu'à 8000 mg (4000 mg de casirivimab et 4000 mg d'imdevimab, soit plus de 3 fois la dose recommandée) ont été administrées dans des essais cliniques sans toxicité limitant la dose. Le traitement du surdosage doit consister en des mesures générales de soutien, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le surdosage de casirivimab et d'imdevimab.

### Liste des excipients :

L-Histidine  
Monochlorhydrate de L-histidine monohydraté  
Polysorbate 80  
Saccharose  
Eau pour préparations injectables

## Durée de conservation

Après ouverture : une fois ouvert, le médicament doit être dilué et perfusé immédiatement.  
Après dilution : la solution diluée peut être conservée jusqu'à 20 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) ou réfrigérée entre 2 °C et 8 °C jusqu'à 72 heures.  
Flacon fermé : 24 mois

## Précautions particulières de conservation

Conserver au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.  
Ne pas congeler.  
Ne pas secouer.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

Dans les cas exceptionnels d'une utilisation de ces médicaments en dehors d'un essai clinique, le Conseil scientifique et la Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la santé au Luxembourg rappellent aux professionnels de santé l'importance d'un suivi étroit de la sécurité de ces traitements. Dans ce contexte, les professionnels de santé sont priés de se tenir aux conditions d'utilisation, qui obligent à :

- notifier tout effet indésirable qu'ils suspecteraient d'être lié à un médicament au/à :  
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
F-54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX  
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél. : (+352) 2478 5592  
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Les effets indésirables peuvent également être rapportés directement au laboratoire Roche à l'adresse suivante : [brussels.drug\\_safety@roche.com](mailto:brussels.drug_safety@roche.com)

Références :

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_fr.pdf)
- <https://conseil-scientifique.public.lu/fr/publications/covid-19/l-utilisation-des-ACMC-dans-prise-en-charge-de-COVID19.html>

- Pour une déclaration initiale d'effet indésirable, les éléments suivants a minima doivent être rapportés :
  - Nom de la molécule (nom commercial et/ou substance active)
  - Indication
  - Numéro de lot
  - Initiales du patient
  - Genre
  - Date de naissance/âge du patient
  - Description du/des effet(s) indésirable(s)/situation spéciale (voir ci-dessous)
  - Evolution du/des effet(s) indésirable(s) (résolu(s) /non résolu(s))
  - Gravité du/des effet(s) indésirable(s) - grave (décès, mise en jeu du pronostic, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, incapacité ou invalidité permanente, anomalie ou malformation congénitale, considéré médicalement significatif) ou non-grave
  - Nom du médecin/pharmacien suivant le patient
  - La patiente est-elle enceinte ?
  - Situations spéciales à notifier : manque d'efficacité, usage hors indication, progression de la pathologie, mésusage, erreur médicamenteuse, toxicomanie, exposition lors de la grossesse, exposition lors de l'allaitement, surdosage, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, plainte/défaut qualité concernant le produit avec ou sans effet indésirable.

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable observé conformément aux modalités de notification susmentionnées.

