

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sotrovimab

XEVUDY 500 mg

solution à diluer pour perfusion

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 5 janvier 2022

- **Maladie : COVID-19**
- **Secteur : Hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « XEVUDY (sotrovimab) est indiqué pour le 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 à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- **Les patients de 80 ans et plus ;**
- **Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :**
 - Chimiothérapie en cours,
 - Transplantation d'organe solide,
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur,
 - Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines,
 - Traitement immunosuppresseur incluant rituximab ;
- **Les patients à risque de complications :**
 - Obèse (IMC > 30 kg/m²),
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
 - Hypertension artérielle compliquée,
 - Insuffisance cardiaque,
 - Diabète (de type 1 et de type 2),

- Insuffisance rénale chronique,
- Autres pathologies chroniques.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique. »

Sommaire

1. Contexte	4
2. Indications	4
3. Posologie et mode d'administration	5
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
4.2 Existence de traitements appropriés	8
4.3 Mise en œuvre du traitement	12
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	13
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	13
5. Conclusions de la Commission	24
6. Recommandations de la Commission	25
7. Informations administratives et réglementaires	26
8. Annexe	26

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de XEVUDY (sotrovimab) 500 mg, solution à diluer pour perfusion 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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament XEVUDY (sotrovimab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 17 décembre 2021 dans l'indication « XEVUDY est indiqué pour le traitement des adultes et 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 présentent un risque accru de développer une forme sévère de la COVID-19 »¹.

Sotrovimab est un anticorps monoclonal IgG1k entièrement d'origine humaine à double action :

- une action neutralisante en empêchant le virus d'infecter de nouvelles cellules ;
- et une action effectrice puissante en tuant les cellules déjà infectées.

Le sotrovimab est issu de l'anticorps parent S309, isolé à partir d'un plasma de patient convalescent infecté en 2003 par le SARS-CoV-1. Son mécanisme d'action ciblant un épitope hautement conservé de la protéine de spicule du SARS-CoV-2 démontre une action neutralisante puissante sur ces souches. La fixation du SARS-CoV-2 au récepteur ACE2 des cellules saines est ainsi bloquée, et l'infection de la cellule par le virus est inhibée.

La liaison à un site hautement conservé du receptor-binding-domain (RBD) semble conférer au sotrovimab une efficacité conservée contre des variants qui confèrent une sensibilité réduite aux autres anticorps monoclonaux, et une barrière de résistance élevée. Des données *in vitro* montrent que sotrovimab reste actif contre les variants du SARS-CoV-2, dits « Alpha », « Beta », « Gamma », « Delta » et « Omicron » avec une augmentation moyenne de la concentration efficace à 50 % (EC50) qui demeure inférieure à 3 pour chacun de ces variants (cf. rubrique 4.5.2. Données disponibles).

Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un délai maximum d'un mois après l'obtention de l'AMM.

2. Indications

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Sotrovimab est indiqué pour le 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. »

A noter que l'indication concernée par la demande d'accès précoce est identique à celle octroyée dans le cadre de l'AMM de XEVUDY (sotrovimab).

→ Indication retenue pour l'autorisation d'accès précoce

XEVUDY (sotrovimab) est indiqué pour le 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

¹ EMA. EPAR XEVUDY (sotrovimab). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy> Consulté le [17/12/2021].

nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- ➔ **Les patients de 80 ans et plus ;**
- ➔ **Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :**
 - Chimiothérapie en cours,
 - Transplantation d'organe solide,
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur,
 - Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines,
 - Traitement immunosuppresseur incluant rituximab ;
- ➔ **Les patients à risque de complications :**
 - Obèse (IMC > 30 kg/m²),
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
 - Hypertension artérielle compliquée,
 - Insuffisance cardiaque,
 - Diabète (de type 1 et de type 2),
 - Insuffisance rénale chronique,
 - Autres pathologies chroniques.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique.

3. Posologie et mode d'administration

« XEVUDY doit être administré dans un établissement de santé dans lequel les patients peuvent être surveillés durant l'administration et pendant au moins 1 heure après l'administration (voir rubrique 4.4 du RCP).

Il est recommandé d'administrer XEVUDY dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Posologie

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg)

La dose recommandée est une perfusion intraveineuse unique de 500 mg administrée après dilution (voir rubrique 6.6 du RCP).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de XEUDY chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2 du RCP). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Pour administration intraveineuse.

Ce médicament doit être dilué avant d'être administré.

Une fois diluée, il est recommandé d'administrer la solution en 30 minutes avec un filtre en ligne de 0,2 µm.

XEUDY ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide ou par injection en bolus.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de XEUDY (sotrovimab) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

Depuis le 31 décembre 2019, l'infection par le SARS-CoV-2, associée à la maladie pandémique COVID-19 (Coronavirus disease-2019) est responsable à la date du 20 décembre 2021 de 270 326 572 cas et 5 315 891 décès dans le monde, dont respectivement 65 597 186 cas et 1 123 619 décès en Europe. **En France, 7 420 237 cas de COVID-19 confirmés et 118 555 décès due à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés par Santé publique France en date du 22 novembre 2021².**

En semaine 51 (30 décembre 2021), selon les données de Santé Publique France (SPF), la circulation du SARS-CoV-2 s'est fortement accélérée (+50 %) en lien avec la progression rapide du variant Omicron qui est maintenant majoritaire. Le 27 décembre, 62,4 % des tests de criblage indiquaient un profil

² Santé Publique France. COVID-19 : tableau de bord de l'épidémie en chiffres. Disponible sur : <https://www.santepublique-france.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde#block-266151> [Consulté le 23/11/2021].

compatible avec Omicron. **Le taux de reproduction effectif est de 1,22. Au niveau national, le taux d'incidence était de 833 cas pour 100 000 habitants.**

En France, comme dans de nombreux autres pays, il est difficile d'estimer le taux d'attaque réel de la COVID-19 car de très nombreux patients n'ont pas été testés et les cas suspectés par l'approche syndromique n'ont pas été déclarés. Il en va de même pour le taux de létalité (nombre de décès par rapport au nombre de personnes infectées), estimé entre 0,3 et 0,6 % pour l'ensemble de la population, donc très inférieur à celui de la grippe espagnole (2 à 4 %), mais supérieur à celui de la grippe saisonnière (0,1 %)³.

Comme pour les autres coronavirus humains, le SARS-CoV-2 est transmis lors de contacts étroits par l'inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors d'éternuements ou de toux par le patient. L'infection transmise par voie respiratoire est principalement responsable d'une infection respiratoire haute et/ou basse dont 81 % des personnes développent une forme pauci-symptomatique et restent ambulatoires alors que 14 % des sujets sont hospitalisés pour une pneumopathie requérant une supplémentation en oxygène, et 5 % requièrent des mesures réanimatoires du fait du développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Des symptômes prolongés au décours de la COVID-19 peuvent survenir même chez des personnes ayant fait des formes peu graves. Ces symptômes sont polymorphes, et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois⁴.

La transmission interhumaine étant très répandue, la mise en œuvre des mesures barrières ou la réduction des interactions sociales, ainsi que la vaccination jouent un rôle majeur dans la lutte contre la propagation du virus.

Depuis le dernier trimestre de 2020, de nouveaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 ont émergé dans plusieurs régions du monde : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon) et B.1.617.2 (Delta). La propagation de ces variants plus transmissibles est préoccupante en raison de leur impact sur l'évolution de l'épidémiologie^{5,6}. Au dernier trimestre 2021, la souche circulante dominante, le variant Delta, était environ 60 % plus contagieux que le variant Alpha⁷.

Plus récemment, le variant B.1.1.529 (Omicron) portant de nombreuses mutations a été identifié et est devenu rapidement la souche circulante dominante en France (62,4 % des tests criblés à la semaine 52)⁸. Les connaissances sur ce variant sont à ce stade encore incomplètes et des travaux sont en cours pour les approfondir⁹.

Depuis juin 2021, la surveillance des variants menée par Santé publique France s'appuie sur :

³ Académie Nationale de Médecine : communiqué de l'Académie : « Covid-19 : Interprétation des données de morbidité et mortalité ». Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/COVID-19-interpretation-des-donnees-de-morbidite-et-mortalite/> [Consulté le 23/07/2021].

⁴ HAS. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Mis en ligne le 12 févr. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge [Consulté le 29/11/2021].

⁵ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

⁶ Chiara E. et al. Estimated date of dominance of VOC-202012/01 strain in France and projected scenarios Report #26 Rapport INSERM disponible sur : https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-voc_dominance-20210116.pdf

⁷ Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 15 11 June 2021. Disponible sur : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/993879/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_15.pdf

⁸ Santé Publique France. Point épidémiologique N°96. 30 décembre 2021. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-30-decembre-2021> [Consulté le 03/01/2022].

⁹ Santé Publique France. Point sur le variant du SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529). Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/point-sur-le-variant-du-sars-cov-2-omicron-b.1.1.529> [Consulté le 30/11/2021].

- ➔ une stratégie globale intégrant le criblage des tests positifs permettant de suspecter de manière réactive les variants préoccupants (*variants of concern* ou VOC) connus ;
- ➔ une cartographie des types de virus circulant en France et la détection de nouveaux variants via le séquençage ;
- ➔ une surveillance épidémiologique renforcée afin de repérer tout signal épidémiologique (hausse de l'incidence, par exemple) qui pourrait constituer une alerte, compte tenu de la forte suspicion de transmissibilité accrue de ces nouveaux variants.

L'évolution de la stratégie de criblage consiste non plus à assigner l'infection à un variant spécifique mais à rechercher des mutations d'intérêt. Actuellement, trois d'entre elles sont qualifiées de mutation d'intérêt : E484K, E484Q et L452R. Les mutations E484K, E484Q et L452R ont été sélectionnées car elles sont associées à une possible augmentation de transmissibilité (L452R) ou à un possible échappement immunitaire (L452R, E484K et E484Q)¹⁰.

Le variant Omicron possède un nombre important de mutations, mais aucune des trois mutations incluses dans la stratégie de criblage déployée en France jusqu'au 20 décembre 2021. Depuis cette date, le criblage repose sur une stratégie qui intègre une combinaison de mutations spécifiques à Omicron (comme la délétion 69/70 et les substitutions K417N, S371L-S373P et Q493R)¹¹.

La spécialité est destinée à traiter une maladie non rare pouvant être grave et invalidante dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce et dans les populations à haut risque telles que définies par l'ANRS-MIE.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{12,13} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme grave de la maladie.

Le 28 décembre 2021, l'estimation de la couverture vaccinale à partir de vaccin COVID-19 était de 78,7 % pour une vaccination complète et de 34,4 % pour la dose de rappel. Parmi les 12 ans et plus, 89,6 % étaient complètement vaccinés.

Chez les 65 ans et plus, la couverture vaccinale de la dose de rappel s'élevait à 70,6 %.

Pour les sujets cas contacts ou infectés, un protocole sanitaire doit être respecté et repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

Par ailleurs, en date du 29 avril 2021, la HAS a recommandé que les personnes immunodéprimées, chez lesquelles le risque de forme grave et de décès par la COVID-19 est important, soient vaccinées de façon prioritaire contre le SARS-CoV-2¹⁴. En raison d'une réponse immunitaire à la vaccination souvent diminuée chez ces sujets, une stratégie de *cocooning* (vaccination de l'entourage) doit être mise en place autour des personnes immunodéprimées adultes et enfants. Les données actuelles concernant la réponse vaccinale de ces sujets sont parcellaires. Il semble toutefois que cette stratégie de *cocooning* doit cibler actuellement en priorité :

¹⁰ Santé Publique France. Circulation des variants : nouvelle stratégie de criblage par la recherche de mutations d'intérêt. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/circulation-des-variants-nouvelle-strategie-de-criblage-par-la-recherche-de-mutations-d-interet> [Consulté le 23/11/2021].

¹¹ Santé Publique France. Variant Omicron : quelle surveillance mise en place ? Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/variant-omicron-quelle-surveillance-mise-en-place> [Consulté le 03/01/2022].

- les personnes transplantées d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques,
- les personnes sous chimiothérapie lymphopénisante,
- les personnes recevant un traitement par anti-CD20,
- les personnes dialysées chroniques.

Les données récentes montrent que, les vaccins contre la COVID-19 utilisés en France ont fourni une très bonne protection contre les formes graves de la maladie et les décès, mais également contre les infections, symptomatiques ou non. Toutefois, si l'efficacité de la vaccination contre les formes graves reste à un niveau élevé, y compris pendant la période de circulation du variant Delta, une diminution de l'efficacité des vaccins contre l'infection (symptomatique ou non) est observée dans la plupart des études en comparaison à la période où le variant Alpha était majoritaire. **Six mois après la vaccination, cette efficacité varie entre 30 à 70 % selon les études.** La protection contre les infections asymptomatiques et les maladies symptomatiques bénignes diminue en effet plus rapidement avec le temps, comparativement à la protection contre les formes graves et les décès¹⁵. Bien que la prévention du COVID-19 grave soit l'objectif principal de la stratégie vaccinale, la prévention de l'infection joue également un rôle majeur dans la lutte contre la pandémie en réduisant le risque global d'infection par le SARS-CoV-2 dans la population. Ainsi, l'administration d'une dose de rappel permet également une protection indirecte contre les formes graves de COVID-19 dans les populations les plus vulnérables. En effet, il apparaît que la vaccination induirait une excrétion moins longue du virus (doué d'une infectivité amoindrie), et que l'induction d'une réponse muqueuse efficace pourrait s'accompagner d'une moindre transmissibilité du virus chez les vaccinés. De plus, une étude a mis en évidence sur un faible effectif, l'association entre une dose de rappel et une diminution statistiquement significative de la charge virale en comparaison à celle des personnes primovaccinées qui n'avaient pas reçu leur dose de rappel, suggérant ainsi que l'administration d'un rappel diminuerait la contagiosité des personnes développant une infection par le SARS-CoV-2¹⁶. Par ailleurs, si les personnes les plus à risque de forme grave de COVID-19 ou de décès sont les plus âgés ainsi que celles souffrant de comorbidités¹⁷, les personnes âgées de 40 à 49 ans présentent un risque certes plus faible, mais non nul, de développer une forme grave de la maladie. En outre, bien que la baisse progressive de la protection constatée au cours des 6 mois suivant la primo-vaccination soit plus marquée chez les plus âgés, certaines études rapportent qu'elle est constatée dans tous les groupes d'âge¹⁸.

Ainsi, une 3ème dose de vaccin est désormais recommandée par la HAS pour tous les adultes de plus de 18 ans. La HAS considère également que le contexte épidémique préoccupant justifie une accélération de la campagne vaccinale et recommande que l'administration d'une dose de rappel puisse être réalisée dès 3 mois après la primovaccination. Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50 % des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3ème dose de vaccin^{19,20,21}.

A noter que les données préliminaires du Royaume-Uni (Pr Ferguson) relatives au variant Omicron²², actuellement prédominant, suggèrent que l'efficacité de deux doses du vaccin COMIRNATY contre les formes symptomatiques de la maladie pourrait être réduite comparativement à son efficacité contre les autres variants. L'efficacité contre les formes sévères pourrait toutefois être maintenue à un niveau

élevé mais cela doit être confirmé. Les premières données d'efficacité vaccinale en vie réelle disponibles (*test negative case-control design*), issues d'une publication en pré-print²³, suggèrent un maintien de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques non graves d'infection à SARS-CoV-2 dues au variant Omicron à 80 % à 1-2 mois, avec toutefois une chute de l'efficacité vaccinale à 34 % à partir du 4^{ème} mois après la deuxième dose d'un vaccin COMIRNATY, et une remontée à 75 % deux semaines après une dose de rappel. Les données permettant de conclure formellement sur ces niveaux d'efficacité ne pourront pas être disponibles avant plusieurs semaines. **Dans ce contexte, il est recommandé de mettre en œuvre toutes les mesures permettant de freiner la circulation du virus, en particulier le renfort de gestes barrières et des mesures de distanciation physique ainsi que l'augmentation de la couverture vaccinale des personnes n'ayant pas encore pu bénéficier d'une dose de rappel.**

L'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce ou l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)²⁴.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de XEVUDY (sotrovimab) 500 mg sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le 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.

4.2.2.1 Médicaments

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{25,26} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus, l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19, et de réduire la progression de la maladie vers l'hospitalisation ou le décès.

A noter que des associations d'anticorps monoclonaux : casirivimab/imdevimab et bamlanivimab/étésevimab **bénéficient actuellement d'une ATUc dans le traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif chez les patients âgés de 12 ans et plus, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes.** Pour être éligibles au traitement, les patients doivent être en capacité de recevoir le traitement dès que possible après l'obtention du test RT-

²⁴ DGS-URGENT N°2022-03 : MAJ utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19

²⁵ Les mesures dites « barrières » sont définies par le Ministère des solidarités et de la santé et consistent par appliquer ces actions : aérer les pièces le plus souvent possible ; respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres ; porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée ; limiter au maximum ses contacts sociaux ; tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir ; se moucher dans un mouchoir à usage unique ; se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique ; saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades ; éviter de se toucher le visage ; utiliser les outils numériques (TousAntiCovid). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/les-gestes-barrieres> [Consulté le 22/07/2021].

²⁶ Grange Z. et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. The Lancet. Published Online. October 28, 2021.

PCR au SARS-CoV-2 positif et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes^{Erreur ! Signet non défini.,Erreur ! Signet non défini.}

A ce jour, seuls le RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) et le REGKIRONA (regdanvimab) disposent d'une AMM dans le traitement des formes légères à modérés de la COVID-19 chez les sujets (à partir de 12 ans pour l'association casirivimab/imdevimab et 18 ans pour le regdanvimab) à risque de développer une forme grave²⁷. A noter que le REGKIRONA (regdanvimab) ne dispose pas encore de dispositif de prise en charge en France.

A noter que les données actuelles concernant le variant Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante in vitro importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab qui est faiblement impacté^{28,29,30,31}.

Les données d'activité *in vitro* disponibles des anticorps monoclonaux sur le variant Omicron montrent³² :

- ➔ RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) et l'association bamlanivimab/étésevimab : une perte totale d'activité neutralisante ;
- ➔ REGKIRONA (regdanvimab), non disponible à ce jour en France : une perte totale d'activité neutralisante ;
- ➔ EVUSHELD (tixagevimab/cilgavimab) : conserve une activité neutralisante malgré une perte partielle d'activité ;
- ➔ XEVUDY (sotrovimab) : conserve une activité neutralisante.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 doivent suivre un protocole sanitaire qui repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

La prise en charge des patients atteints de formes symptomatiques de la COVID-19 est principalement symptomatique. La mise en place d'un traitement de support adapté à l'état du patient constitue la référence.

Le standard de soins consiste en une prise en charge hospitalière des patients symptomatiques avec des formes graves de la COVID-19, comportant un traitement de soutien (*supportive care*), principalement pour prévenir la détérioration de la fonction respiratoire des patients. Ce traitement de soutien peut inclure : une oxygénothérapie, une ventilation mécanique, une oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), des stratégies de ventilation protectrice du poumon, l'utilisation de drogues

²⁷ EMA. COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines. 11/11/2021. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-two-mono-clonal-antibody-medicines> [Consulté le 24/11/2021].

²⁸ Aggarwal A. et al. SARS-CoV-2 Omicron: evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. medRxiv 2021.12.14.21267772. This article is a preprint and has not been certified by peer review.

²⁹ Cao Y. et al. B.1.1.529 escapes the majority of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies of diverse epitopes. bioRxiv 2021.12.07.470392. This article is a preprint and has not been certified by peer review.

³⁰ Planas D. et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 variant Omicron to antibody neutralization. bioRxiv 2021.12.14.472630. This article is a preprint and has not been certified by peer review.

³¹ Van Blargan L.A. et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by several therapeutic monoclonal antibodies. bioRxiv 2021.12.15.472828; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.15.472828>

³² DGS-Urgent N°2022-03. Mise à jour des informations relatives à l'utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19 liée au SARS-CoV-2 : impact de la diffusion du variant Omicron. 04/01/2022. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> Consulté le [05/01/2022].

inotropes, d'un traitement antibiotique pour prévenir ou traiter les infections secondaires et l'hémodialyse. Elle inclut désormais les corticoïdes dans les formes graves et critiques de la COVID-19.

Le HCSP a précisé que le traitement de soutien constituant le standard de soins actuel, dit *standard of care* (SOC), demeure le traitement de référence, quelle que soit la gravité de la COVID-19³³.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents au XEVUDY (sotrovimab) 500 mg au regard des connaissances médicales avérées, à savoir les associations d'anticorps monoclonaux : casirivimab/imdevimab et bamlanivimab/étésevimab dans le traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif chez les patients âgés de 12 ans et plus, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie. REGKIRONA (regdanvimab) ne dispose pas encore de dispositif de prise en charge en France.

Toutefois, dans le contexte du variant Omicron, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à XEVUDY (sotrovimab) 500 mg.

4.2.3 Traitements appropriés

Les comparateurs cliniquement pertinents de XEVUDY (sotrovimab) 500 mg sont les thérapeutiques disponibles en ATUc dans le traitement curatif de la COVID-19 à savoir les associations d'anticorps monoclonaux casirivimab/imdevimab et bamlanivimab/étésevimab. A noter que l'ATUc de l'association bamlanivimab/étésevimab est suspendue depuis le 31 décembre 2021 compte tenu de l'émergence du variant Omicron et de l'activité non optimale sur le variant Delta.

Le REGKIRONA (regdanvimab) n'étant **pas encore disponible, ni pris en charge en France, il ne peut être considéré comme un traitement approprié.**

Par ailleurs, du fait des données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles³⁴, de l'évolution de l'épidémie, de la sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire³⁵, **aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients.**

A noter que les données actuelles concernant le variant Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante in vitro importante de la plupart des anticorps monoclonaux actuellement accessibles.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce et dans les populations à haut risque telles que définies par l'ANRS-MIE.

³³ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab). 28 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdo-main?clefr=980> [Consulté le 24/11/2021].

³⁴ Kreuzberger N et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Sep 2;9(9):CD013825.

³⁵ Ministère des Solidarités et de la Santé. Etablissements administrant le traitement par anticorps monoclonaux contre la COVID-19. Disponible sur : <https://www.sante.fr/cf/lieux-traitement-covid-anticorps-monoclonaux.html> [Consulté le 10/08/2021].

4.3 Mise en œuvre du traitement

S'agissant d'une maladie infectieuse aigue non rare, pouvant être grave et invalidante, et dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce et dans les populations à haut risque telles que définies par l'ANRS-MIE. Le traitement doit être administré dans les 5 jours suivants l'apparition des symptômes.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

XEVUDY (sotrovimab) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité en date du 17 décembre 2021¹.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

XEVUDY (sotrovimab) 500 mg représente une nouvelle modalité de prise en charge de la COVID-19 qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité, de tolérance et d'impact sur l'organisation des soins dans l'indication considérée par la demande d'accès précoce.

4.5.2 Données disponibles

Pour cette évaluation, le laboratoire a fourni le rapport clinique de l'étude COMET-ICE. Les résultats de l'analyse finale de cette étude sont disponibles en *preprint* (article non revu par les pairs) au moment de l'évaluation³⁶.

L'efficacité et la tolérance de XEVUDY (sotrovimab) 500 mg ont été évaluées dans une étude de phase II/III (COMET-ICE), multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et stratifiée. Les critères de stratification à la randomisation ont été :

- l'âge (≤ 70 ; > 70 ans)
- la durée des symptômes (≤ 3 jours ; 4-5 jours)
- la région (Amérique du Nord, Amérique du Sud et Europe).

A noter que cette étude a été arrêtée après une analyse intermédiaire pré-spécifiée ayant rapporté que le seuil de supériorité prédéfini sur le critère de jugement principal avait été atteint.

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les sujets non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination contre la COVID-19 en raison de leur immunodépression ou d'un traitement immunomodulateur (receveurs de greffe d'organe solide, greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, patients atteints d'hémopathies lymphoïdes, patients traités par chimiothérapie ou immunothérapie ou patients atteints d'un déficit immunitaire primitif).

A noter que ces études n'ont pas été réalisées dans le contexte épidémiologique actuel avec la circulation de nouveaux variants pouvant avoir un impact sur l'efficacité du traitement. Bien que les données *in vitro*, fournies par le laboratoire, suggèrent que les variants circulants préoccupants sont sensibles au sotrovimab : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon), B.1.617.2 (Delta) et B.1.1.529 (Omicron), l'efficacité clinique n'a pas encore été établie vis-à-vis de ces variants

³⁶ Gupta A. et al. Effect of the Neutralizing SARS-CoV-2 Antibody Sotrovimab in Preventing Progression of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2021.11.03.21265533 ; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.03.21265533>

qui sont pertinents au regard des indications concernées et du contexte épidémiologique actuel dominé par le variant Omicron (62,4 % des tests criblés)³⁷.

4.5.2.1 Efficacité

➔ Etude COMET-ICE :

L'étude COMET-ICE réalisée dans plusieurs centres aux Etats-Unis, au Canada, au Brésil et en Espagne, a inclus des patients âgés de 18 ans et plus non hospitalisés ayant une infection à SARS-CoV-2 confirmée dont les symptômes étaient d'intensité légère à modérée, âgés de moins de 55 ans mais à haut risque³⁸ de développer une forme sévère de la COVID-19 ou âgés d'au moins 55 ans (cible 15 % > 70 ans). Les symptômes devaient être présents depuis 5 jours ou moins, et une saturation en oxygène en air ambiant ≥ 94 %. Les critères de non-inclusion comportaient les sujets vaccinés, ainsi que les sujets ayant une immunodépression sévère, notamment ceux ayant un cancer recevant une chimiothérapie ou une immunothérapie immunosuppressive, une greffe d'organe solide ou une allo-greffe de cellules souches au cours des 3 derniers mois ou ceux nécessitant une corticothérapie systémiques équivalents à $\geq 0,5$ mg/kg de poids corporel par jour de prednisone dans les 6 semaines de randomisation.

Ils ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir une perfusion unique par voie intraveineuse (IV) de sotrovimab 500 mg ou du placebo.

A noter qu'au moment de l'analyse finale de l'étude, environ 99 % (1037/1049) des patients ont complété le suivi post-traitement à 29 jours (analyse du critère principal d'efficacité), 68 % (717/1049) des patients ont été suivis pendant plus de 85 jours après le traitement et seulement 9 % (98/1057) ont complété le suivi jusqu'à 24 semaines. La majorité des patients (88,3 %) était toujours en cours de suivi de l'étude jusqu'à 24 semaines (fin de l'étude).

Le critère de jugement principal était la **proportion de patients dont la maladie a progressé vers une forme sévère au jour 29**. La progression était définie comme une hospitalisation de plus de 24 heures pour la prise en charge aiguë de la maladie ou le décès.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

- ➔ la proportion de patients ayant une progression de la COVID-19 définie par une admission aux urgences, une hospitalisation ou un décès toutes causes au jour 29,
- ➔ la réduction de la charge virale du SARS-CoV-2 à 8 jours (test RT-qPCR),
- ➔ la proportion de patients développant une forme sévère ou critique de la COVID-19 nécessitant une oxygénothérapie,
- ➔ la sévérité et la durée des symptômes cliniques de la COVID-19, définie par la variation moyenne du score total FLU-Pro Plus³⁹ (aire sous la courbe) jusqu'à 7 jours,
- ➔ la mortalité toute cause au jour 29.

³⁷ Santé publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 30 décembre 2021 Disponible sur : <https://www.santepublique-france.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-30-decembre-2021> [Consulté le 03/01/2022].

³⁸ Selon le protocole de l'étude COMET-ICE, les facteurs de risque d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 sont : le diabète (nécessitant un traitement), l'obésité (IMC > 35kg/m²), la maladie rénale chronique (DFGe < 60 mL/min selon MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)), l'insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA \geq II), la bronchopneumopathie chronique obstructive (antécédents de bronchite chronique, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'emphysème avec dyspnée d'effort), et l'asthme modéré à sévère (traitement par corticostéroïde inhalé afin de contrôler les symptômes / prescription de corticostéroïde par voie orale datant de moins d'un an).

³⁹ Questionnaire FLU-PRO Plus : auto-questionnaire évaluant la présence et la gravité des symptômes de COVID-19. Les patients rempliront le questionnaire une fois par jour avec un rappel de 24 heures, du jour 1 au jour 21, au jour 29, à la semaine 8 et à la semaine 12.

Un total de 1 057 patients a été randomisé : 528 dans le groupe sotrovimab et 529 dans le groupe placebo ; et a constitué la population d'analyse principale (population en intention de traiter).

Principales caractéristiques des sujets à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 53 ans (min-max : 17 – 96 ans), dont 20 % ≥ 65 ans et 46 % étaient des hommes. La quasi-totalité des patients (99,4 %) avait au moins un facteur de risque de COVID-19 sévère prédéfini par le protocole de l'étude (cf. tableau 1) et 43,2 % au moins deux facteurs de risque ; les principaux facteurs de risques étaient l'obésité (63,5 %), l'âge ≥ 55 ans (47,2 %), le diabète (21,6 %) et l'asthme modéré à sévère (16,8 %). La durée des symptômes était inférieure ou égale à trois jours pour 59 % des patients et de 4 à 5 jours pour 41 % des patients, avant l'administration du traitement.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Sotrovimab (n = 528)	Placebo (n = 529)	Total (n = 1057)
Patients avec au moins un facteur de risque, n (%)	525 (99,4)	526 (99,4)	1051 (99,4)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	330 (62,5)	341 (64,5)	671 (63,5)
Âge ≥ 55 ans	243 (46,0)	256 (48,4)	499 (47,2)
Diabète nécessitant un traitement	119 (22,5)	109 (20,6)	228 (21,6)
Asthme de forme modérée à sévère	90 (17,0)	88 (16,6)	178 (16,8)
BPCO	34 (6,4)	27 (5,1)	61 (5,8)
Insuffisance rénale chronique (eGFR < 60 ml/min selon MDRD)	5 (0,9)	8 (1,5)	13 (1,2)
Insuffisance cardiaque congestive (NYHA classe II ou supérieure)	4 (0,8)	3 (0,6)	7 (0,7)
Nombre de facteur de risque par patient, n (%)			
0a	3 (0,6)	3 (0,6)	6 (0,6)
1	290 (54,9)	304 (57,5)	594 (56,2)
2	178 (33,7)	153 (28,9)	331 (31,3)
3	50 (9,5)	55 (10,4)	105 (9,9)
> 3	7 (1,3)	14 (2,6)	21 (2,0)
Début des symptômes en jours, n (%)			
≤ 3	314 (59,5)	310 (58,6)	624 (59,0)
4-5	213 (40,3)	219 (41,4)	432 (40,9)
> 5	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)

BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive ; eGFR selon MDRD = taux de filtration glomérulaire selon Modification of Diet in Renal Disease ; IMC = indice de masse corporelle ; NYHA = New York Heart Association

^a Ceux-ci ont été inclus en tant que déviation au protocole ; cependant, aucun des patients n'a atteint les critères de progression clinique.

Résultats

Dans la population ITT, la proportion de patients atteints d'une forme légère à modérée de COVID-19 à l'inclusion s'aggravant vers une hospitalisation de plus de 24 heures ou le décès au jour 29 a été plus faible dans le groupe ayant reçu sotrovimab que dans le groupe placebo : 1,1 % (6/528) *versus* 5,7 % (30/529) ; RR = 0,21 ; IC_{95%} [0,09 ; 0,50] (p < 0,001), soit une réduction relative du risque de 79 % ; IC_{95%} : [0,50 ; 0,91] par rapport au placebo. Le nombre de sujet à traiter (NST) avec 500 mg de sotrovimab pour prévenir au jour 29, une hospitalisation > 24 heures ou un décès supplémentaire que dans le groupe ayant reçu le placebo est de 16.

Les résultats ont été cohérents avec ceux de l'analyse de sensibilité (considérant les données manquantes comme progression) : 2 % (13/528) *versus* 7 % (35/529) ; OR = 0,38 ; IC_{95%} [0,20 ; 0,70] (p = 0,003), soit une réduction relative du risque de 62 % par rapport au placebo. A noter que la principale raison d'hospitalisation a été la pneumonie associée COVID-19 (3 [<1 %] patients dans le groupe sotrovimab *versus* 19 patients dans le groupe placebo). Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Principaux résultats de l'étude COMET-ICE (population ITT)

	Sotrovimab (N = 528)	Placebo (N = 529)	RR [IC _{95%}]	p-value	RRR [IC _{95%}]
Critère de jugement principal					
Hospitalisation > 24 heures pour COVID-19 ou décès, n (%)	6 (1,1)	30 (5,7)	0,21 [0,09 ; 0,50]	<0,001	0,79 [0,50 ; 0,91]
– Hospitalisation > 24 heures	6 (1,1)	29 (5,5)	-	-	-
– Décès	0 (0,0)	2 (0,4)	-	-	-
Critères de jugement secondaires hiérarchisés					
Admission aux urgences ou hospitalisations ou décès toutes causes, n (%)	13 (2,5)	39 (7,4)	0,34 [0,19 ; 0,63]	<0,001	-
– Hospitalisations ^e	7 (1,3)	29 (5,5)	-	-	-
– Admission aux urgences	6 (1,1)	10 (1,9)	-	-	-
Charge virale (CV en log ₁₀ copies/mL) dans les sécrétions nasales mesurée par RT-qPCR entre J1 et J8					
A l'inclusion, n ^d	369	385			

CV moyenne (ET) à l'inclusion	6,535 (1,6331)	6,645 (1,6632)			
A J8, n ^d	316	323			
Variation moyenne (ET) de la CV à J8	-2,610 (0,0593)	-2,358 (0,0589)	-0,251 ^a [-0,415 ; -0,087]	0,003	-
Forme respiratoire sévère ou critique de la COVID-19 nécessitant une oxygénothérapie à J29, n (%)	7 (1,3)	28 (5,3)	0,26 [0,12 ; 0,59]	0,002	-
– Forme critique ^c	0 (0,0)	4 (<1)	-	-	-
Variation moyenne (EC) du score total FLU-Pro Plus ^b jusqu'à J7					
A l'inclusion, n ^d	412	399			
	-3,05 (0,111)	-1,98 (0,112)	-1,07 ^a [-1,38 ; -0,76]	<0,001	-
Mortalité toute cause à J29, n (%)	0 (0,0)	2 (0,4)	-	-	-

CV = charge virale ; ET = écart-type ; RRR = réduction relative du risque ; N' = nombre de sujet pour lequel la charge virale était disponible.

^a Différence moyenne

^b Sévérité et durée des symptômes cliniques de la COVID-19 mesurée à l'aide du score total FLU-Pro Plus (aire sous la courbe)

^c Forme critique définie par le recours à une ventilation mécanique ou oxygénation membranaire extracorporelle (ECMO).

^d nombre de sujets inclus dans l'analyse.

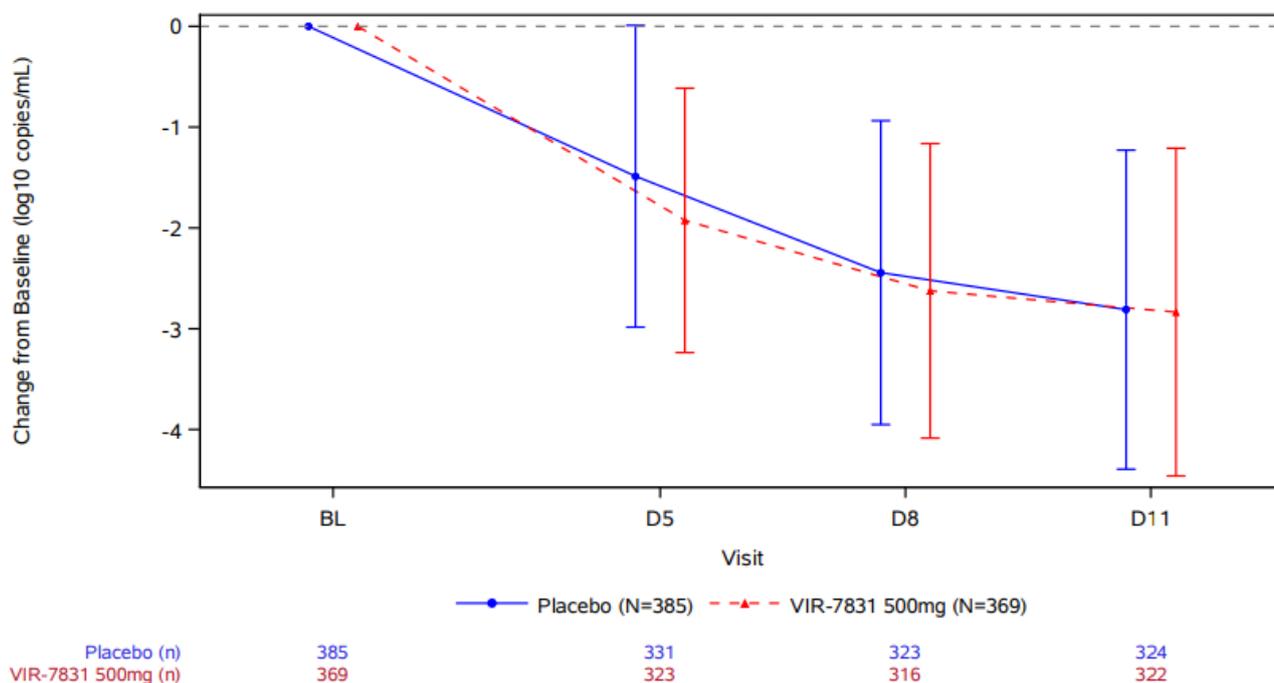
^e Hospitalisation pour toute maladie et pour toute durée.

Cependant, le faible nombre de décès (2 patients dans le groupe placebo) ou de patients ayant progressé vers une forme critique (ventilation mécanique ou ECMO) de la COVID-19 (4 dans le groupe placebo), ne permet pas de conclure sur l'impact sur la réduction des formes critiques de COVID-19 ou des décès. Par ailleurs, l'absence de patients vaccinés ou immunodéprimés inclus dans cette étude, ainsi que la transposabilité de l'étude en termes de cinétique de l'épidémie et des variants circulants sont également des limites à l'interprétation des résultats.

A noter que les différences observées sur la réduction de la charge virale dans les sécrétions nasales aux différentes périodes d'évaluation sont faibles (tableau 2 et figure 1).

Figure 1. Variation moyenne de la charge virale (log₁₀ copies/mL) SARS-CoV-2 dans les sécrétions nasales entre J1 et J11 (étude COMET-ICE)

Figure 2.6
Plot of Mean (+/- SD) Change from Baseline in Nasal SARS-CoV-2 Viral Load



➔ Activité antivirale :

Selon le RCP actuellement en vigueur :

« Le sotrovimab a neutralisé *in vitro* le virus SARS-CoV-2 de type sauvage, avec une concentration efficace à 50 % (CE₅₀) de 100,1 ng/mL.

Les essais sur particules pseudovirales (PPV) ont indiqué des modifications dans les valeurs de la CE₅₀ du sotrovimab inférieures à un facteur 3 par rapport au type sauvage, contre les protéines de spicule des variants suivants : Alpha (B.1.1.7 ; 2,30 fois la valeur de la CE₅₀) ; Beta (B.1.351; 0,60 fois la valeur de la CE₅₀); Gamma (P.1; 0,35 fois la valeur de la CE₅₀) ; Epsilon (B.1.427/B.1.429; 0,70 fois la valeur de la CE₅₀); Iota (B.1.526; 0,6 fois la valeur de la CE₅₀) ; Kappa (B.1.617.1; 0,7 fois la valeur de la CE₅₀) ; Delta (B.1.617.2; 1 fois la valeur de la CE₅₀), Lambda (C.37; 1,5 fois la valeur de la CE₅₀), Delta Plus (AY.1; 1,1 fois la valeur de la CE₅₀, AY.2; 1,3 fois la valeur de la CE₅₀), Mu (B.1.621 ; 1,3 fois la valeur de la CE₅₀) et Omicron (B.1.1.529; 2,7 fois la valeur de la CE₅₀).

Les données de microneutralisation sur variant authentique du virus SARS-CoV-2 ont indiqué les modifications suivantes dans les valeurs de la CE₅₀ du sotrovimab par rapport au type sauvage : Alpha, 3 fois la valeur de la CE₅₀ ; Beta, 1,2 fois la valeur de la CE₅₀ ; Gamma, 1,6 fois la valeur de la CE₅₀ ; Kappa, 0,9 fois la valeur de la CE₅₀ et Delta, 0,4 fois la valeur de la CE₅₀. »

➔ Résistance antivirale :

Selon le RCP actuellement en vigueur :

« Aucune émergence virale n'a été observée après 10 passages du virus (34 jours) en présence d'une concentration fixe d'anticorps, à la plus faible concentration testée (~ 10x la CE₅₀). Forcer l'émergence de variants résistants grâce à une méthode de sélection de concentration croissante a identifié la mutation E340A comme étant une mutation résistante à l'Acm sotrovimab. Une substitution E340A a

émergé en culture cellulaire par sélection de virus résistant et celui-ci avait une réduction d'activité >100 fois lors d'un test sur des PPV.

L'évaluation des PPV en culture cellulaire a montré que les polymorphismes de séquence de l'épitope K356T, P337H/L/R/T et E340A/K/G conféraient une sensibilité réduite au sotrovimab sur la base de l'augmentation observée de la valeur de la CE₅₀ (indiquée entre parenthèses) : E340K (>297), P337R (>276), P337L (180), E340A (>100), E340G (27), P337H (7,50), K356T (5,90) et P337T (5,438). La présence du variant D614G très répandu, seul ou en association, n'a pas altéré l'activité de neutralisation du sotrovimab.

Dans l'essai clinique COMET-ICE, des variants des épitopes ont été détectés post-inclusion chez 20 patients dans le bras sotrovimab (A344V [6,2 %] ; R346G [5,2 %] ; K356R [7,5 %] ; E340A [99,0 %]; E340V [73,1 %]; P337L/E340K [49,4 %/54,8 %]; 2 patients avec S359G [12,2 % et 8,3 %] ; 5 patients avec E340K [8,0 %-99,9 %]; 7 patients avec C361T [5,0 %-15,7 %]). Parmi les variants détectés à l'inclusion et après l'inclusion dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, 14 (L335F, L335S, P337L, G339C, E340A, E340K, A344V, R346I, R346G, K356N, K356R, R357I, I358V et S359G) ont été évalués phénotypiquement à l'aide d'un système de PPV. Le sotrovimab conserve son activité contre le variant L335F (0,8 fois la valeur de la CE₅₀), L335S (0,9 fois la valeur de la CE₅₀), G339C (1,2 fois la valeur de la CE₅₀), A344V (1,1 fois la valeur de la CE₅₀), R346I (1,7 fois la valeur de la CE₅₀), R346G (0,9 fois la valeur de la CE₅₀), K356N (1,1 fois la valeur de la CE₅₀), K356R (0,8 fois la valeur de la CE₅₀), R357I (1 fois la valeur de la CE₅₀), I358V (0,7 fois la valeur de la CE₅₀) et S359G (0,8 fois la valeur de la CE₅₀). Les variants P337L, E340A et E340K confèrent une sensibilité réduite au sotrovimab (>180 fois, >100 fois et >297 fois la valeur de la CE₅₀, respectivement), mais leur effet sur la réponse clinique au traitement n'est pas connu. »

4.5.2.2 Tolérance

➔ Etude COMET-ICE

La population d'analyse de tolérance comportait 523 patients dans le groupe sotrovimab *versus* 526 dans le groupe placebo.

L'incidence des événements indésirables (EI) a été de 21,8 % (114/523) dans le groupe sotrovimab *versus* 23,4 % (123/526) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : la pneumonie liée à la COVID-19 (< 1,0 % [5/523] *versus* 4,2 % [22/526]), les céphalées (0,8 % [4/523] *versus* 2,1 % [11/526]), les nausées (< 1,0 % [5/523] *versus* 1,7 % [9/526]) et la diarrhée (1,5 % [8/523] *versus* 0,8 % [4/526]).

L'incidence des EI considérés comme liés au traitement a été comparable entre les deux groupes (environ 2 %).

Aucun EI entraînant l'arrêt définitif du traitement n'a été rapporté dans chacun des deux groupes de traitement.

L'incidence des événements indésirables graves (EIG) a été de : 2,1 % (11/523) *versus* 6,1 % (32/526).

Aucun EI conduisant au décès n'a été rapporté dans le groupe sotrovimab, contrairement au groupe placebo où 4 EI conduisant au décès ont été rapportés. Aucun de ces événements fatals n'a été considéré comme lié au traitement à l'étude.

L'incidence des réactions liées à la perfusion a été comparable entre les deux groupes (environ 1 %).

➔ Autres données de sécurité

Se rapporter au RCP actuellement en vigueur pour plus de précisions sur les risques identifiés, les contre-indications et les mises en garde et précautions d'emploi (cf. Annexe 1. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) XEVUDY (sotrovimab)).

Les risques identifiés dans le programme clinique sont bien reportés dans le RCP, notamment :

- ➔ Hypersensibilité, dont l'anaphylaxie,
- ➔ Réactions liées à la perfusion.

Les informations manquantes dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR) version 1.0 en date du 10/12/2021 de XEVUDY (sotrovimab) sont :

- ➔ Utilisation chez les femmes enceintes,
- ➔ Utilisation chez les enfants de 12 à 18 ans.

4.5.3 Plan de développement

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le plan de développement de sotrovimab comporte une étude de tolérance, pharmacodynamie et pharmacocinétique (COMET-PEAK), une étude d'efficacité et de tolérance (COMET-TAIL) détaillées dans le tableau ci-après, ainsi qu'un projet d'étude indépendante.

A noter qu'une étude (BLAZE-4) dont le laboratoire Lilly est le promoteur, a évalué le sotrovimab en association avec le bamlanivimab chez des patients présentant une COVID-19 légère à modérée. A la date de soumission du dossier, seuls les principaux résultats de diminution de la charge virale sont disponibles au travers d'un communiqué de presse.

Etudes	Description de l'étude	Disponibilité des résultats
COMET-PEAK (NCT04779879)	<p>Etude de phase II, de sécurité, de tolérance, de pharmacocinétique, et de pharmacodynamie, multicentrique, randomisée, en groupes parallèles évaluant le sotrovimab chez des patients non hospitalisés atteints de formes légères à modérées de la COVID-19, âgés de 18 ou plus.</p> <p>Cette étude est divisée en trois parties, A, B et C.</p> <p>Partie A : Etude en double aveugle, randomisation 3 :1 qui évalue sotrovimab de première génération versus sotrovimab de deuxième génération administré par perfusion intraveineuse (IV).</p> <p>Partie B : Etude en ouvert, randomisation 1 :1 qui évalue l'administration d'une dose de 500mg de sotrovimab de deuxième génération par voie IV ou par injection intramusculaire (IM).</p> <p>Partie C : Etude en ouvert, randomisation 1 :1 qui évalue l'administration d'une dose de 500mg de sotrovimab de deuxième génération par voie IV ou une dose de 250mg de sotrovimab de deuxième génération par voie IM.</p>	Septembre 2021
COMET-TAIL (NCT04913675)	Etude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert qui évalue l'efficacité, la sécurité et la tolérance	Données intermédiaires : février 2022

de l'anticorps monoclonal XEVUDY (sotrovimab) administré par voie intramusculaire comparativement à une administration par perfusion intraveineuse pour le traitement des formes légères à modérées de la COVID-19 chez les patients non hospitalisés et à risque élevé d'aggravation de la maladie.

Données complètes :
mai 2022

De plus, un projet d'étude indépendante est en cours de discussion entre l'industriel et le Groupe FILO (French Innovative Leukemia Organization) avec le support de l'ANRS-MIE. L'objectif de cette étude est de déterminer la durée de la protection sérologique par le sotrovimab chez des patients immunodéprimés (leucémie lymphoïde chronique et greffe de rein). Le suivi de chaque patient est de trois mois. Il est prévu d'inclure 40 patients.

4.5.4 Conclusion

Les vaccins contre la COVID-19 utilisés en France ont fourni une très bonne protection contre les formes graves de la maladie et les décès, mais également contre les infections, symptomatiques ou non. Si l'efficacité de la vaccination contre les formes graves reste à un niveau élevé, y compris pendant la période de circulation du variant Delta, une diminution de l'efficacité des vaccins contre l'infection (symptomatique ou non) est observée dans la plupart des études en comparaison à la période où le variant Alpha était majoritaire. Six mois après la vaccination, cette efficacité varie entre 30 à 70 % selon les études. La protection contre les infections asymptomatiques et les maladies symptomatiques bénignes diminue en effet plus rapidement avec le temps, comparativement à la protection contre les formes graves et les décès⁴⁰. **Ainsi, une 3ème dose de vaccin est recommandée par la HAS pour tous les adultes de plus de 18 ans. La HAS considère également que le contexte épidémique préoccupant justifie une accélération de la campagne vaccinale et recommande que l'administration d'une dose de rappel puisse désormais être réalisée dès 3 mois après la primovaccination.** Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50 % des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3ème dose de vaccin.

A noter que les données préliminaires du Royaume-Uni (Pr Ferguson) relatives au variant Omicron⁴¹, actuellement prédominant, suggèrent que l'efficacité de deux doses du vaccin COMIRNATY contre les formes symptomatiques de la maladie pourrait être réduite comparativement à son efficacité contre les autres variants. L'efficacité contre les formes sévères pourrait toutefois être maintenue à un niveau élevé mais cela doit être confirmé. Les premières données d'efficacité vaccinale en vie réelle disponibles (*test negative case-control design*), issues d'une publication en pré-print⁴², suggèrent un maintien de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques non graves d'infection à SARS-CoV-2 dues au variant Omicron à 80 % à 1-2 mois, avec toutefois une chute de l'efficacité vaccinale à 34 % à partir du 4ème mois après la deuxième dose d'un vaccin COMIRNATY, et une remontée à 75 % deux semaines après une dose de rappel. Les données permettant de conclure formellement sur ces niveaux d'efficacité ne pourront pas être disponibles avant plusieurs semaines. **Dans ce contexte, il est recommandé de mettre en œuvre toutes les mesures permettant de freiner la circulation du**

⁴⁰ HAS. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la HAS relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/fr/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-ladefinition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-completetecontre-la-covid-19

⁴¹ <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-variants-identified-in-the-uk>

⁴² Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.14.21267615>

virus, en particulier le renfort de gestes barrières et des mesures de distanciation physique ainsi que l'augmentation de la couverture vaccinale des personnes n'ayant pas encore pu bénéficier d'une dose de rappel.

Au vu du risque potentiel d'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les autres traitements préventifs et curatifs par anticorps monoclonaux permettant de contribuer à réduire le risque de développer les formes graves de la maladie, les hospitalisations et les décès constituent une arme complémentaire à celle de la vaccination pour lutter efficacement contre la pandémie.

Dans ce contexte, l'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce ou l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc). **Cependant, les données récentes concernant le variant Omicron suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab.**

Aussi, compte tenu :

- ➔ du besoin médical non satisfait chez des patients atteints d'une forme légère à modérée de la COVID-19 et à risque d'évolution vers une forme sévère, qui ne nécessitent pas une supplémentation en oxygène ;
- ➔ de la qualité de la démonstration en termes de réduction du risque de progression de forme sévère de la COVID-19 (hospitalisation > 24 heures ou décès) d'environ 80 % (étude COMET-ICE) ;
- ➔ des données limitées suggérant un impact sur la réduction des formes sévères ou critiques (7/528 [1,3 %] patients dans le groupe sotrovimab *versus* 28 [5,3 %] patients dans le groupe placebo) ;
- ➔ des données limitées suggérant un profil de tolérance favorable dans les études cliniques, sous réserve du respect des mises en garde et des précautions d'emploi concernant les risques identifiés : hypersensibilité (dont l'anaphylaxie) et réaction liée à la perfusion ;
- ➔ de son mécanisme d'action ciblant un épitope hautement conservé de la protéine de spicule du SARS-CoV-2 et des données *in vitro* suggérant un intérêt particulier du sotrovimab contre les variants circulants préoccupants avec une barrière génétique de résistance élevée.

Et malgré :

- ➔ l'absence de démonstration de l'impact du sotrovimab sur la négativation attendue de la charge virale ;
- ➔ l'absence de données cliniques sur le variant Delta et sur le variant Omicron bien que les données *in vitro* suggèrent une activité conservée du sotrovimab vis-à-vis des variants circulants préoccupants ;
- ➔ l'absence de données cliniques chez les sujets séropositifs ou vaccinés, ainsi que les sujets ayant une immunodépression sévère,
- ➔ l'utilisation en monothérapie et la longue demi-vie du sotrovimab pouvant faire craindre la sélection de variants résistants, surtout chez les patients ayant une excrétion virale prolongée (immunodéprimés).

Cependant, le profil d'efficacité de cet anticorps monoclonal dépendra de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France. Aussi, l'intérêt de ce traitement pourra évoluer selon le contexte épidémiologique.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de tolérance
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance.

Au regard des critères satisfaits, XEVUDY (sotrovimab) est susceptible d'être innovant dans l'indication octroyée : « XEVUDY (sotrovimab) est indiqué pour le 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 à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

➔ **Les patients de 80 ans et plus ;**

➔ **Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :**

- Chimiothérapie en cours,
- Transplantation d'organe solide,
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
- Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur,
- Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines,
- Traitement immunosuppresseur incluant rituximab ;

➔ **Les patients à risque de complications :**

- Obèse (IMC > 30 kg/m²),
- BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
- Hypertension artérielle compliquée,
- Insuffisance cardiaque,
- Diabète (de type 1 et de type 2),
- Insuffisance rénale chronique,
- Autres pathologies chroniques.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique. »

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ➔ XEVUDY (sotrovimab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant.

Considérant le contexte épidémique actuel de la 5ème vague de la COVID-19, le potentiel impact du variant Omicron sur les options thérapeutiques existantes pour les patients à haut risque de forme grave de la COVID-19 et en tenant compte du profil d'efficacité et de tolérance de cet anticorps monoclonal et son activité virologique qui semble stable vis-à-vis des variants préoccupants du virus SARS-CoV-2 :

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de XEVUDY (sotrovimab) dans l'indication « XEVUDY (sotrovimab) est indiqué pour le 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 à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- ➔ **Les patients de 80 ans et plus ;**
- ➔ **Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :**
 - Chimiothérapie en cours,
 - Transplantation d'organe solide,
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - Lupus systémique ou vasculaire avec traitement immunosuppresseur,
 - Traitement par corticoïde > 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines,
 - Traitement immunosuppresseur incluant rituximab ;
- ➔ **Les patients à risque de complications :**
 - Obèse (IMC > 30 kg/m²),
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
 - Hypertension artérielle compliquée,
 - Insuffisance cardiaque,
 - Diabète (de type 1 et de type 2),
 - Insuffisance rénale chronique,
 - Autres pathologies chroniques.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandations de la Commission

Demande d'autorisation d'accès précoce

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements par anticorps monoclonaux, ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et que **XEVUDY (sotrovimab) n'est pas destiné à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.**

La Commission relaye la demande de l'ANRS-MIE et des associations de patients sur la nécessité de rendre accessible en ville les anticorps monoclonaux.

Demandes de données

Compte tenu de l'utilisation en monothérapie et la longue demi-vie du sotrovimab pouvant faire craindre la sélection de variants résistants, surtout chez les patients ayant une excrétion virale prolongée (immunodéprimés), la Commission recommande la mise en place d'une cohorte de suivi de ce traitement anti-COVID-19. Elle aura pour objectif d'évaluer l'efficacité immuno-virologique et clinique dans ces divers groupes de patients et de suivre le risque d'émergence de résistance potentielle. La Commission souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée permettant de réévaluer l'intérêt de ce traitement.

Par ailleurs, la Commission souhaite que des essais cliniques sur ce traitement en association puissent être prochainement mis en place.

Autres demandes

La Commission regrette que les études cliniques avec ces antiviraux n'aient pas inclus des sujets à haut risque (immunodéprimé sévère) pour lesquels ces traitements sont particulièrement destinés.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 06/09/2021 Date d'examen et d'adoption : 05/01/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Audition : l'ANRS-MIE, la SPILF et l'association Renaloo
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	XEVUDY 500 mg, solution à diluer pour perfusion B/1 Flacon (verre) de 8 mL (Code CIP : 34009 550 864 5 1)
Demandeur	GlaxoSmithKline
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 17/12/2021
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	Non encore attribué

8. Annexe

Annexe 1. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) XEVUDY (sotrovimab)

XEVUDY 500 mg, 5 janvier 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr