

## Décision n°2022.0148/DC/SEM du 28 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité XEVUDY

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 28 avril 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu la décision n° 2022.0001/DC/SEM du 6 janvier 2022 portant autorisation d'accès précoce de la spécialité XEVUDY ;  
Vu les nouvelles données portées à la connaissance de la HAS en date du 12/04/2022 et du 22/04/2022 ;  
Vu le courrier de la HAS du 22 avril 2022 informant le titulaire de son intention de modifier cette autorisation d'accès précoce ;  
Vu les observations transmises par le titulaire le 26/04/2022 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence en date du 27 avril 2022 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

Le médicament XEVUDY a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce 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, 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/m<sup>2</sup>),
  - 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 » le 06/01/2022.

Au regard de la situation épidémiologique actuelle dominée par le sous-lignage BA.2 du variant Omicron et des nouvelles données *in vitro* d'activité neutralisante de XEVUDY (sotrovimab) portées à sa connaissance, la commission de la transparence a conclu dans l'indication considérée que :

- Ce médicament est présumé innovant, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du sotrovimab. En effet des données *in vitro* suggèrent que les variants préoccupants suivants sont sensibles : 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/BA.1 (Omicron). Les résultats de l'étude COMET-ICE ont montré une réduction du risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 (hospitalisation liée à la COVID-19 ou un décès toutes causes à J29) d'environ 80 %. Il s'agit donc d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de tolérance et de parcours de soins sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du sotrovimab. La diminution de l'activité neutralisante *in vitro* du sotrovimab vis-à-vis sous-lignage BA.2 du variant Omicron (souche majoritairement circulante en France actuellement) rendra son utilisation très marginale à la date de l'avis.

Sur ce point, le collège considère que ce médicament est présumé innovant seulement pour les patients atteints par une souche autre que le sous lignage BA.2. En effet, les données *in vitro* du sotrovimab vis-à-vis du sous-lignage BA.2 du variant Omicron ont montré une diminution de l'activité neutralisante suggérant un fort impact sur l'efficacité clinique de ce traitement.

Par conséquent, le collège considère donc qu'il y a lieu de substituer l'indication suivante à l'indication visée dans l'autorisation d'accès précoce susvisée :

« 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 du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évoluer vers une forme grave de la maladie, **sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de XEVUDY (sotrovimab)**. Ceci exclut actuellement les patients atteints par le sous-lignage BA.2 du variant Omicron ».

#### Article 2

L'autorisation d'accès précoce susvisée est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique,

#### Article 3

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 28 avril 2022.

Pour le collège :  
*La présidente de la Haute Autorité de santé,*  
Pr Dominique LE GULUDEC  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****sotrovimab  
XEVDY 500 mg,****Solution à diluer pour perfusion****Modification des conditions de l'autorisation  
d'accès précoce pour une indication disposant  
d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 27 avril 2022**

1

- COVID-19
- Secteur : hôpital

**L'essentiel**

Considérant le contexte épidémique actuel dominé par le sous-lignage BA.2 du variant Omicron (99 % des tests criblés), le profil d'efficacité et de tolérance de cet anticorps monoclonal et malgré une diminution de l'activité neutralisante de XEVDY (sotrovimab) vis-à-vis de la souche circulante du virus SARS-CoV-2 :

la Commission maintient son avis favorable dans l'indication de l'autorisation d'accès précoce du 5 janvier 2022 mais uniquement sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de XEVDY (sotrovimab).

**Avis favorable au maintien de l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :**  
« XEVDY (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 du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évoluer vers une forme grave de la maladie, **sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de XEVDY (sotrovimab).** »

**Recommandations particulières**

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 XEVDY (sotrovimab) n'est pas destiné à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

En raison du contexte épidémique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Indication</b>	<b>5</b>
<b>3. Posologie et mode d'administration</b>	<b>6</b>
<b>4. Conclusions de la Commission</b>	<b>6</b>
<b>5. Recommandations de la Commission</b>	<b>7</b>
<b>6. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>8</b>

# 1. Contexte

Il s'agit de l'examen de modification d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité XEVUDY (sotrovimab) 500 mg indiquée dans le traitement des adultes et des adolescents atteints d'une infection par le SARS-CoV-2 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une COVID-19 sévère. Cette autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée le 6 janvier 2022, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique<sup>1,2</sup>.

XEVUDY (sotrovimab) 500 mg bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 17 décembre 2021 dans l'indication suivante « 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 d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. »<sup>3</sup>

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 lysant 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 activité conservée contre des variants qui confèrent une sensibilité réduite aux autres anticorps monoclonaux, et une barrière de résistance élevée.

En semaine 15 (11-17 avril 2022), le variant Omicron est prédominant en France (99,8 % des tests criblés positifs à Omicron) et le sous-lignage BA.2 est devenu majoritaire à 99 % selon Santé Publique France. La progression de BA.2 au détriment de BA.1 est observée sur l'ensemble du territoire métropolitain et dans les DROM. Ces données confirment l'omniprésence d'Omicron en France<sup>4</sup>.

A noter que les données actuelles concernant le sous-lignage BA.1 du variant Omicron suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab (XEVUDY) qui est faiblement impacté. Pour le RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), une perte totale d'activité neutralisante de chacun des deux anticorps de l'association a été constatée. Aussi, son utilisation n'est plus recommandée en France en prophylaxie dans le contexte actuel dominé par la circulation du variant Omicron<sup>5,6</sup>.

<sup>1</sup> HAS. XEVUDY (sotrovimab) : traitement curatif de la COVID-19. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 7 janvier 2022. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3308138/fr/xevudy-sotrovimab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308138/fr/xevudy-sotrovimab) [Consulté le 25/04/2022].

<sup>2</sup> HAS. Décision n° 2022.0001/DC/SEM du 6 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation de la demande d'accès précoce de la spécialité XEVUDY. Mis en ligne le 07 janv. 2022. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3308222/fr/decision-n-2022-0001/dc/sem-du-6-janvier-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-de-la-demande-d-acces-precoce-de-la-specialite-xevudy](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308222/fr/decision-n-2022-0001/dc/sem-du-6-janvier-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-de-la-demande-d-acces-precoce-de-la-specialite-xevudy) [Consulté le 25/04/2022].

<sup>3</sup> EMA. XEVUDY (sotrovimab) : traitement curatif de l'infection de SARS-CoV-2. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy> [Consulté le 25/04/2022].

<sup>4</sup> Santé Publique France. COVID-19 : Point épidémiologique hebdomadaire / N°112 / Situation au 21 avril 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-21-avril-2022> [Consulté le 25/04/2022].

<sup>5</sup> 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].

<sup>6</sup> ANSM. Point sur l'utilisation des traitements contre le Covid-19 disponibles en accès précoce. Publié le 24/02/2022. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/point-sur-lutilisation-des-traitements-contre-le-covid-19-disponibles-en-acces-precoce> [Consulté le 24/02/2022].

Le sous-lignage BA.2 est porteur de multiples mutations sources d'échappement immunitaire et diffère de BA.1 sur quelques acides aminés de la protéine de surface S (*Spike*) et d'autres protéines. Les mutations suivantes affectent particulièrement les positions clés des épitopes du tixagévimab : K417N, S477N, T478K, E484A, Q493R, du cilgavimab : R346K, N440K, E484A, Q493R, association d'anticorps monoclonaux constituant la spécialité EVUSHELD, et du sotrovimab (XEVUDY) : G339D, R346K, N440K<sup>7</sup>. **Ces mutations ont également conduit à une baisse ou une perte d'activité de nombreux anticorps monoclonaux thérapeutiques, dont XEVUDY (sotrovimab)<sup>8</sup>.**

A noter que le laboratoire GSK a proposé à l'agence européenne du médicament (EMA), en mars 2022, de doubler les doses de XEVUDY (sotrovimab), passant de 500 mg à 1 000 mg chez les patients infectés par le sous-lignage BA.2 du variant Omicron en raison de la baisse d'activité neutralisante *in vitro* du sotrovimab.

Sur la base de nouvelles données *in vitro* d'activité neutralisante sur les variants préoccupants et en l'absence de données cliniques robustes relatives à la dose de 1 000 mg par voie intraveineuse et dans la population de l'indication, le CHMP<sup>9</sup> n'a pas modifié le schéma posologique de XEVUDY (sotrovimab) à savoir une dose unique de 500 mg par voie intraveineuse (cf. RCP).

De plus, le groupe MabTher de l'ANRS-MIE a considéré dans sa recommandation du 12 avril 2022<sup>10</sup> : « qu'il n'y a pas d'arguments scientifiques solides à ce jour pour étayer la proposition de la firme GSK d'un doublement des doses du XEVUDY. Il n'est en effet pas établi à ce jour que ce doublement permette de retrouver des niveaux d'activité justifiant l'utilisation clinique. »

## 2. Indication

### → Indication de l'autorisation d'accès précoce du 5 janvier 2022<sup>1,2</sup>

« 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/m<sup>2</sup>),
- BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
- Hypertension artérielle compliquée,

<sup>7</sup> Case J.B. et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains bioRxiv 2022.03.17.484787; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.17.484787>

<sup>8</sup> Touret F. et al. In vitro evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 isolate. Sci Rep 12, 4683 (2022).

<sup>9</sup> Avis du CHMP relatif à la variation de type II (EMA/H/C/005676/II/0001/G) - 22 avril 2022.

<sup>10</sup> ANRS-MIE. Révision des Recommandations de traitement anti-SARS-CoV-2 par anticorps monoclonaux. Groupe MAbTher – ANRS-MIE. 12 avril 2022. Document actuellement non publié.

- 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

Cf. RCP

### 4. Conclusions de la Commission

Au regard de la situation épidémiologique actuelle dominée par le sous-lignage BA.2 du variant Omicron et des nouvelles données *in vitro* d'activité neutralisante de XEVUDY (sotrovimab) portées à sa connaissance, la Commission de la transparence a conclu dans l'indication considérée que :

- L'indication faisant l'objet de l'autorisation d'accès précoce depuis le 5 janvier 2022 constitue une maladie non rare pouvant être grave et invalidante dès lors que la maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital du fait de complications.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de l'autorisation d'accès précoce. En effet, du fait des données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, de l'évolution de l'épidémie, de la sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et des éventuels variants à venir en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire, aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients. Il est donc nécessaire d'avoir à disposition le plus d'options thérapeutiques possibles, utilisées selon la sensibilité du virus.
- S'agissant d'une maladie infectieuse aiguë 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.
- Ce médicament est présumé innovant, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du sotrovimab. En effet des données *in vitro* suggèrent que les variants préoccupants suivants sont sensibles : 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/BA.1 (Omicron). Les résultats de l'étude COMET-ICE ont montré une réduction du risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 (hospitalisation liée à la COVID-19 ou un décès toutes causes à J29) d'environ 80 %. Il s'agit donc d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de tolérance et de parcours de soins sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du sotrovimab. La diminution de l'activité neutralisante *in vitro* du sotrovimab vis-à-vis sous-lignage BA.2 du variant Omicron (souche majoritairement circulante en France actuellement) rendra son utilisation très marginale à la date de l'avis.

**Considérant le contexte épidémique actuel dominé par le sous-lignage BA.2 du variant Omicron (99 % des tests criblés), le profil d'efficacité et de tolérance de cet anticorps monoclonal**

et malgré une diminution de l'activité neutralisante de XEVUDY (sotrovimab) vis-à-vis de la souche circulante du virus SARS-CoV-2 :

la Commission maintient son avis favorable d'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 du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évoluer vers une forme grave de la maladie, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de XEVUDY (sotrovimab).»

## 5. Recommandations de la Commission

### 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.

En raison du contexte épidémique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

## 6. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'accusé réception de dossier complet : 06/09/2021 Date d'examen et d'adoption : 27/04/2022
<b>Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui : Audition de l'ANRS-MIE et la SPILF
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentation concernée</b>	<b>XEVUDY 500 mg, solution à diluer pour perfusion</b> B/1 Flacon (verre) de 8 mL (CIP : 34009 550 864 5 1)
<b>Demandeur</b>	GlaxoSmithKline
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 17 décembre 2021  Engagements dans le cadre de l'AMM : Plan de gestion des risques européen v 1.0 : 16 décembre 2021 (Ref : MEA/H/C/005676)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH)
<b>Classification ATC</b>	Non encore attribué

XEVUDY 500 mg., 27 avril 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)