

AVIS

relatif à l'utilisation d'Evusheld® en prophylaxie pré-exposition de Covid-19

11 avril 2022

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel en date du 31 mars 2022 [annexe 1].

La DGS sollicite l'expertise du HCSP afin d'obtenir des recommandations relatives à l'utilisation d'Evusheld® (bithérapie d'anticorps monoclonaux associant tixagévimab et cilgavimab) dans le Covid-19 en prophylaxie pré-exposition à la fois pour les primo-injections chez les patients relevant des indications de l'accès précoce et pour les patients ayant déjà reçu une administration de 300 mg.

Dans la même saisine, un avis est également demandé sur les modalités d'utilisation de sotrovimab (Xevudy®) en traitement curatif du Covid-19, dans le contexte actuel de circulation majoritaire des sous-variants BA.1 et BA.2 d'Omicron. La réponse à cette demande relative à sotrovimab fera l'objet d'un deuxième avis.

Afin de répondre à la saisine, un groupe de travail a été constitué, auquel ont été associés des membres du HCSP, des représentants du groupe MabTher de l'ANRS|MIE, des membres de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), de la Haute autorité de santé (HAS), de la mission COREB (Coordination opérationnelle risque épidémique et biologique). Ont également été auditionnés des représentants de plusieurs sociétés savantes : Société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire, Société francophone de transplantation, Société française de rhumatologie, Société Française d'Hématologie, Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR).

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

1) L'efficacité suboptimale de la vaccination dans la prévention des formes graves de Covid-19 des sujets à risque

La prévention des formes symptomatiques de Covid-19 pouvant évoluer vers une forme grave est assurée par les mesures « barrières » et la vaccination. L'efficacité protectrice de la vaccination vis-à-vis des formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 est corrélée au titre des anticorps neutralisants anti Spike (S) du SARS-CoV-2 [1-4].

Des premiers corrélats immunologiques de protection ont été proposés en 2021 et associent un niveau de protection de 80 % à un taux d'anticorps anti-S de 264 BAU¹/mL après primo-vaccination par le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (vaccin AZD1222, Vaxzevria® d'Astra-Zeneca) contre le variant alpha de SARS-CoV2 [2]. Malgré la primo-vaccination à 2 doses, voire à 3 doses

¹ Binding Antibody Units

chez les sujets immunodéprimés (avis du Conseil d'Orientation de la Stratégie vaccinale (COSV) du 6 avril 2021 [5]), la proportion de sujets immunodéprimés non ou faiblement répondeurs à la vaccination est de 20 % à plus de 50 % [6–13].

2) Les indications des anticorps monoclonaux dans la prise en charge du Covid-19

Dans ce contexte, la HAS, après avis de l'ANSM, a octroyé le 4 août 2021 une autorisation d'accès précoce (AAP) à l'association d'anticorps monoclonaux neutralisants anti-SARS-CoV-2 Ronapreve® (combinant casirivimab et imdevimab) en prophylaxie pré-exposition, pour améliorer la protection contre le Covid-19 chez les patients non ou faiblement répondeurs à la vaccination et à très haut risque d'évolution vers une forme grave de la maladie [14].

La HAS a octroyé le 9 décembre 2021 une deuxième AAP pour l'utilisation en prophylaxie préexposition à l'association d'anticorps monoclonaux Evusheld® [15] composée de 2 AcM à longue durée d'action : le tixagévimab (COV2-2196, AZD 8895) et le cilgavimab (COV2-2130, AZD 1061). Dans l'essai de prophylaxie pré-exposition Provent, l'efficacité protectrice d'Evusheld® pour la prévention des formes symptomatiques de Covid-19 sur une durée de 6 mois est de 77 % (IQR : 46 – 90) [16]. La dose de 300mg (2x150mg de chaque anticorps) par voie intramusculaire utilisée dans cet essai a été retenue dans l'AAP et le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT). Il faut noter que l'essai Provent démontrant l'efficacité protectrice d'Evusheld® a été réalisé avant l'émergence du variant Omicron.

Les indications de ces AAP concernaient dans un premier temps les patients sévèrement immunodéprimés à risque d'évolution vers des formes graves de Covid-19 ET non ou faiblement répondeurs à la vaccination [14]:

- receveurs d'une greffe d'organe solide ou d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
- patients atteints d'hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (*chimeric antigen receptor T cell*) ou d'anticorps thérapeutiques bi- phénotypiques, patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton Tyrosine Kinase) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
- sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif.

Le 17 mars 2022, la HAS a étendu les indications de la prophylaxie pré-exposition par anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV2 par Evusheld® à l'ensemble des patients immunodéprimés non ou faiblement répondeurs à la vaccination, âgés de 12 ans et plus et de plus de 40 kg [17].

Le COSV a recommandé une prophylaxie pré-exposition par anticorps monoclonaux à toute personne éligible n'ayant pas répondu à la vaccination (schémas de primo-vaccination ou doses de rappel) ou non encore éligible aux doses de rappel (Avis du COSV du 19 novembre 2021) [18].

La Société Francophone de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire précise que chez les greffés de moelle osseuse, il n'y a pas lieu de tenir compte du titre des anticorps anti-S pour poser l'indication de traitement par Evusheld®, en raison de la transmission passive d'anticorps provenant du donneur de moelle.

3) Les conséquences de l'émergence du variant omicron et de ses sous-variants BA.1 et B..2 sur l'efficacité protectrice des anticorps monoclonaux

Depuis l'émergence du variant d'échappement immun Omicron, ses sous-lignée BA.1. puis BA.2., sont devenus majoritaires, et l'activité et l'efficacité des anticorps monoclonaux sur ces variants sont considérablement réduites [19–26]. En effet l'ensemble des tests d'activités neutralisantes *in-vitro* ont confirmé la perte totale d'activité de l'association Ronapreve® ce qui a conduit à recommander de ne plus utiliser cette association.

Concernant Evusheld® les données d'activité et d'efficacité vis-à-vis de la souche Omicron sont les suivantes :

- Activité neutralisante *in-vitro* vis-à-vis des sous-variants d'Omicron :
 - BA.1 : absence d'activité de Tixagévimab et activité de Cilgavimab diminuée d'un facteur 50, avec une activité de l'Evusheld® diminuée d'un facteur 26,
 - BA.2 : absence d'activité de Tixagévimab et activité de Cilgavimab diminuée d'un facteur 1,5 avec une activité d'Evusheld® diminuée d'un facteur 2,7 [27].
- Activité neutralisante *in-vivo* d'Evusheld® : Une étude sur modèle hamster montre une relation effet-dose des concentrations d'Evusheld sur le contrôle *in-vivo* de la charge virale en particulier pulmonaire [24]. De plus, des résultats d'analyse des titres neutralisants sériques de patients traités par 300mg d'Evusheld® montrent une diminution de -2 log des taux neutralisants contre le variant Omicron BA.1 et de -1 log contre le variant BA.2 par rapport à Delta ([25]. Ces taux très faibles sont proches du seuil d'efficacité thérapeutique (Xavier de Lamballerie, communication personnelle non référencée). De plus, la décroissance attendue des taux d'anticorps suggère une perte d'efficacité clinique plus rapide que les 6 mois anticipés au vu des résultats de l'essai Provent. La fréquence et la date de survenue des échecs cliniques de la prophylaxie pré-exposition par anticorps monoclonaux pourront être estimées dans la cohorte PRECOVIM de l'ANRS|MIE (ANRS-166s).
- Efficacité clinique en vie réelle d'Evusheld® : quelques cas de Covid-19 graves ont été décrits chez des sujets transplantés ou atteints de maladies auto-immunes sévères non répondeurs aux vaccins et traités par Evusheld® sur plus de 17 000 doses distribuées depuis décembre 2021. En particulier le centre de transplantation rénale de Strasbourg a rapporté 39 (9.4 %) cas de Covid-19 symptomatiques sur 416 transplantés rénaux traités par Evusheld®, dont 14 formes graves (35,9 %) requérant hospitalisation ou réanimation, (dont 2 décès). Pour 15 sujets, la souche de SARS-CoV-2 a pu être séquencée : dans 14 cas, il s'agissait du variant BA.1 et aucune activité neutralisante n'a pu être détectée dans le sérum de 12 de ces 14 patients [26].

Les données de pharmacocinétique sont les suivantes : la demi-vie d'élimination terminale médiane est de 89 jours pour le tixagévimab et de 84 jours pour le cilgavimab. Les études en cours dans la cohorte PRECOVIM devraient apporter des précisions sur la cinétique de décroissance des titres d'anticorps neutralisants après administration d'Evusheld®.

On peut résumer les connaissances acquises sur le sujet à la fin du mois de mars 2022 de la façon suivante :

- l'activité d'Evusheld® est significativement réduite vis-à-vis des variants Omicron.
- l'efficacité d'Evusheld® à la dose de 300 mg est vraisemblablement insuffisante vis-à-vis des variants Omicron.
- on manque de données sur la durée du maintien de titres d'anticorps neutralisant les variants Omicron.
- il n'y a pas eu de signal de sécurité communiqué par les promoteurs sur les 2 essais cliniques en cours dans lesquels la dose de 600 mg est utilisée chez des patients atteints de Covid-19 : Tackle (administration intramusculaire (IM)) et Discovery (administration intraveineuse).

Analysant l'ensemble de ces données et prenant en compte les réflexions d'autres groupes d'experts dans d'autres pays, le groupe MAbTher de l'ANRS|MIE a préconisé dès le 28 février 2022 de doubler la dose d'Evusheld® (600 mg, soit 300 mgx2) en IM pour les patients non encore traités et de réadministrer le plus rapidement possible une dose de 300 mg d'Evusheld® aux patients

traités depuis décembre 2021, quelle que soit la date de 1^{ère} administration d'Evusheld® (Réponse à la saisine de la DGS du 28 février 2022).

Enfin, l'ANRS | MIE prépare un amendement du protocole de la cohorte PRECOVIM ANRS-166 afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'Evusheld® en analysant l'activité neutralisante *in-vivo* d'une dose de 600mg (2x300mg de chaque anticorps) d'Evusheld®, la cinétique à moyen et court terme de l'activité neutralisante face aux nouveaux variants et de définir le meilleur rythme d'administration.

4) L'avis d'agences du médicament et d'autorités de régulation

- La *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis a recommandé de doubler les doses d'Evusheld® en prophylaxie de pré-exposition, passant de 300 à 600 mg IM en primo-injection et de renouveler une injection de 300mg le plus rapidement possible après la 1^{ère} injection [28].
- La *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) au Royaume-Uni a recommandé d'utiliser une dose de 600 mg d'Evusheld face aux variants Omicron BA.1, Omicron BA.1.1 notamment du SARS-CoV-2 variants [29].
- L'ANSM a actualisé le schéma posologique d'Evusheld® dans le cadre de l'accès précoce, rendant possible l'administration d'une dose de 600 mg (300 mg de tixagévimab/300 mg de cilgavimab) ou une ré-administration plus rapprochée d'une dose de 300 mg pour optimiser l'efficacité du produit sur les sous-variants Omicron (24 mars 2022). Il faut cependant noter que dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne délivrée le 25 mars 2022 pour Evusheld® en prophylaxie pré-exposition, c'est la dose de 300 mg qui est préconisée à ce stade. Néanmoins, une mise en garde sur le risque de résistance figure dans le résumé des caractéristiques du produit de l'AMM, soulignant la perte d'activité sur les sous-variants Omicron, avec un renvoi aux données pharmacodynamiques précisant l'amplitude de cette perte d'activité sur des virus authentiques : BA.1 (12-30 fois) ; BA.1.1 (176 fois) et BA.2 (5,4 fois).

Prenant en compte l'ensemble de ces éléments, le HCSP souligne l'absence de données d'efficacité clinique robustes, les données disponibles provenant principalement d'études de séro-neutralisation *in-vitro* et *ex-vivo*. Dans ces conditions, afin de prendre en compte le besoin de protéger les patients les plus vulnérables, non ou insuffisamment répondeurs à la vaccination, vis-à-vis de variants contre lesquels les options thérapeutiques s'amenuisent, le HCSP recommande, à titre provisoire, dans l'attente de données cliniques plus robustes :

- pour les patients relevant des indications d'Evusheld® et recevant une première-dose : l'administration d'une dose de 600 mg (300mg de tixagévimab/300mg de cilgavimab)
- pour les patients ayant déjà reçu une injection d'Evusheld® : l'administration d'une deuxième dose de 300 mg (150 mg de tixagévimab/150 mg de cilgavimab) dans la mesure du possible et, le cas échéant, le plus rapidement possible
- de favoriser l'inclusion des patients recevant Evusheld® dans des cohortes observationnelles et d'examiner les données disponibles de ces cohortes autant que de besoin
- pour les modalités d'injection : se référer au RCP du produit : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld>
- d'effectuer une surveillance et la déclaration des effets indésirables du traitement dans le cadre de la surveillance renforcée de ce médicament.

En l'absence de données disponibles pour les enfants de moins de 12 ans, le HCSP estime qu'il n'est pas possible d'émettre des recommandations pour la prescription d'Evusheld® dans cette tranche d'âge.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 11 avril 2022 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Références

1. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* juill 2021;27(7):1205-11.
2. Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* nov 2021;27(11):2032-40.
3. Dimeglio C, Herin F, Martin-Blondel G, Miedougé M, Izopet J. Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection. *J Infect.* févr 2022;84(2):248-88.
4. Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott AB, Fong Y, Benkeser D, Deng W, et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. *Science.* 7 janv 2022;375(6576):43-50.
5. Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale. Avis du 6 avril 2021 : Elargissement des priorités d'accès à la vaccination antiCovid-19 - mise à jour du 7 mai 2021 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_6_avril_2021pdf.pdf
6. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA.* 1 juin 2021;325(21):2204-6.
7. Griffiths EA, Segal BH. Immune responses to COVID-19 vaccines in patients with cancer: Promising results and a note of caution. *Cancer Cell.* 9 août 2021;39(8):1045-7.
8. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 10 juin 2021;137(23):3165-73.
9. Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, Vaitekėnaitė V, Čekauskienė R, Kryžauskaitė L, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol.* août 2021;8(8):e583-92.
10. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis.* oct 2021;80(10):1330-8.
11. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 12 août 2021;385(7):661-2.
12. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, Olagne J, Cognard N, Fafi-Kremer S, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA.* 23 juill 2021;
13. Maillard A, Redjoul R, Klemencie M, Labussière Wallet H, Le Bourgeois A, D'Aveni M, et al. Antibody response after 2 and 3 doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 6 janv 2022;139(1):134-7.
14. Haute Autorité de santé. Décision n° 2021.0206/DC/SEM du 4 août 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité RONAPREVE

- [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/dc_2021_0206_ronapreve_pre_expo_cd_20210804_vd.pdf
15. Haute Autorité de santé. Décision n° 2021.0312/DC/SEM du 9 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/dc_2021_0312_aap_evusheld_cd_20211209_vd.pdf
 16. Levin MJ, Ustianowski A, Beavon R, Padilla KW, Psachoulia K, Esser MT, et al. PROVENT: Phase 3 Study of Efficacy and Safety of AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults. *Open Forum Infect Dis.* 2021;S810-S810.
 17. Haute Autorité de santé. Décision n° 2022.0087/DC/SEM du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité EVUSHELD [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/ctap71_evusheld_ap_aut_pre_amm.pdf
 18. Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale. Note du 19 novembre - Recommandations pour la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre le Covid-19 (Vaccination et prophylaxie primaire) Mise à jour du 04 février 2022 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_note_du_19_novembre_2021_mise_a_jour_le_4_fevrier_2022_-_recommandations_pour_la_protection_des_personnes_severement_immunodeprimees_v3.pdf
 19. Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med.* avr 2021;27(4):620-1.
 20. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature.* août 2021;596(7871):276-80.
 21. Dejnirattisai W, Zhou D, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell.* 27 mai 2021;184(11):2939-2954.e9.
 22. Chen RE, Winkler ES, Case JB, Aziati ID, Bricker TL, Joshi A, et al. In vivo monoclonal antibody efficacy against SARS-CoV-2 variant strains. *Nature.* août 2021;596(7870):103-8.
 23. Touret F, Baronti C, Bouzidi HS, de Lamballerie X. In vitro evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 isolate [Internet]. *Microbiology*; 2022 janv [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.01.01.474639>
 24. Driouich J-S, Lingas G, Luciani L, Cochin M, Villarroel PMS, Moureau G, et al. Activity of Tixagevimab/Cilgavimab against the Omicron variant of SARS-CoV-2 in a hamster model [Internet]. *In Review*; 2022 mars [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1399448/v1>
 25. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med.* 23 mars 2022;
 26. Benotmane I, Velay A, Vargas GG, Olagne J, Fafi-Kremer S, Thaunat O, et al. Breakthrough Covid-19 cases despite tixagevimab and cilgavimab (Evusheld™) prophylaxis in kidney

- transplant recipients [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2022 mars [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.03.19.22272575>
27. Touret F, Baronti C, Pastorino B, Villarroel PMS, Ninove L, Nougairède A, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 [Internet]. In Review; 2022 mars [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1415749/v1>
 28. Research C for DE and. FDA authorizes revisions to Evusheld dosing. FDA [Internet]. 24 févr 2022 [cité 10 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-evusheld-dosing>
 29. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Evusheld approved to prevent COVID-19 in people whose immune response is poor [Internet]. GOV.UK. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/news/evusheld-approved-to-prevent-covid-19-in-people-whose-immune-response-is-poor>

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé

Monsieur le Président, Cher Franck,

Le DGS-Urgent n° 2022-03 du 4 janvier 2022 explicitait l'évolution des modalités d'utilisations des anticorps monoclonaux et autres traitements pour la prise en charge du COVID-19, dans un contexte de forte circulation du variant Omicron. Dans ce cadre, les recommandations portaient sur les deux points suivants :

- Concernant la bithérapie AstraZeneca, Tixagévimab + Cilgavimab (Evusheld®) en prophylaxie pré-exposition, la combinaison des deux anticorps conserve une activité neutralisante malgré une perte partielle d'activité sur Omicron.
- Concernant la monothérapie GSK, sotrovimab (Xevudy®), qui a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché le 17 décembre 2021, elle devrait faire l'objet d'un avis pour un accès précoce (HAS et ANSM) courant janvier (en curatif). Les données consolidées in vitro montrent un maintien de l'activité sur Omicron.

L'évolution actuelle des caractéristiques du virus, et des données disponibles en termes d'efficacité de ces deux anticorps monoclonaux sur les sous-variants BA.1 et BA.2, doivent nous conduire à faire évoluer ces lignes directrices. Au vu des enjeux importants pour ces traitements actuellement mobilisés sur un stock Etat et autorisés dans le cadre d'un accès précoce, la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé devrait débattre sur le positionnement respectif de ces traitements, lors de sa séance du 6 avril.

Dans ce cadre, nous sollicitons votre expertise, en lien avec la Haute Autorité de Santé, l'ANSM, l'ANRS-MIE et les sociétés savantes, pour présenter un avis, ciblé sur les questions suivantes au vu des données cliniques et non cliniques disponibles à cette date :

1. Au vu des caractéristiques actuelles de la circulation de l'épidémie, quelles recommandations peuvent être apportées aux professionnels de santé pour les modalités d'utilisation d'Evusheld en prophylaxie pré-exposition, pour accompagner l'évolution du résumé des caractéristiques du produit engagée par l'ANSM le 24 mars comme suit : « *Une dose plus élevée à 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) ou une réadministration plus rapprochée pourrait restaurer l'efficacité sur les sous-variants Omicron.* »
 - ⇒ Quelles sont les recommandations portant sur la dose qu'il convient d'injecter en primo-injections aux patients relevant des indications actuelles de l'accès précoce ?
 - ⇒ Quelle est la démarche à suivre pour ce qui concerne les patients qui ont eu une première injection, notamment pour ce qui concerne l'échéance de réadministration ?
2. Au vu des caractéristiques actuelles de la circulation de l'épidémie, quelles sont les recommandations qui peuvent être engagées pour ce qui concerne les modalités d'utilisation du Xevudy (sotrovimab) en curatif, compte tenu des données actuellement disponibles sur son niveau d'efficacité sur les sous-variants BA.1 et BA.2 ?

Je vous remercie par avance de votre retour dans la mesure du possible d'ici au 10 avril

Amicalement,

Dr Grégory EMERY

Directeur général adjoint de la santé

Ministère des solidarités et de la santé

14, avenue Duquesne – 75007 Paris

www.solidarites-sante.gouv.fr

Annexe 2 : composition du groupe de travail

Lise ALTER, HAS

Brigitte AUTRAN, ANRS/MIE

Agathe BILLETTE DE VILLEMEUR, HCSP, CSMC

Céline CAZORLA, HCSP, Cs MIME

Jean-Marc CHAPPLAIN, mission Coreb

Christian CHIDIAC, HCSP, Cs MIME

Alban DHANANI, ANSM

Alexandre DUVIGNAUD, CHU Bordeaux

Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME, pilote du groupe de travail

Catherine LEPORT, CHU Bichat

Guillaume MARTIN-BLONDEL, CHU Toulouse

Philippe MINODIER, HCSP, Cs MIME

Elisabeth NICAND, HCSP, Cs MIME, copilote du groupe de travail

Henri PARTOUCHE, HCSP, Cs MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME

Matthieu REVEST HCSP, Cs MIME

France ROBLOT, HCSP, Cs MIME

Nadia SAIDANI, CH de Cornouaille

Sylvie Van der WERF, CNR des infections respiratoires (dont la grippe)

Personnes auditionnées ou relectrices

Claire AGUILLAR, hématologie, CHU Necker

Jérôme AVOUAC, Société française de rhumatologie

Gilles BLANCHO, Société francophone de transplantation

Alain DELMER, Société Française d'Hématologie

Marc LEONE, SFAR

Stéphanie NGUYEN, Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire

Marie ROBIN, Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire

Jean François TIMSIT, APHP, Bichat

Laurence WEISS, immunologie, Hôpital Européen Georges Pompidou

Xavier de LAMBALLERIE, Unité des Virus Émergents, Marseille

SG-HCSP

Sylvie FLOREANI, coordinatrice Cs MIME

Avis produit par le HCSP

Le 11/04/2022

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr