

Le Président

Ref : D-22-011840

Paris, le 10 mai 2022

Monsieur le Directeur général,

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 sollicitait 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.
- 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.

Le HCSP a rendu le 11 avril 2022 un avis relatif à l'utilisation d'Evusheld® en prophylaxie pré-exposition de Covid-19 (<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1176>) et a reporté à une date ultérieure sa réponse concernant l'utilisation de sotrovimab, en raison d'une part d'un manque de données sur l'activité et l'efficacité de sotrovimab sur les variants Omicron BA.2 du SARS-CoV-2 et d'autre part de l'expertise en cours sur cette question par le groupe MAbTher de l'ANRS|MIE d'une part, par la HAS d'autre part.

Le groupe MAbTher, dans son avis du 12 avril 2022, a considéré qu'il n'y avait pas d'arguments scientifiques solides pour recommander un doublement des doses de sotrovimab, a recommandé de ne plus utiliser cet anticorps monoclonal dans une situation épidémiologique où la quasi-totalité des virus SARS-CoV-2 circulant en France appartiennent au sous-lignée BA.2, et a proposé des alternatives thérapeutiques hiérarchisées¹.

Monsieur le Pr Jérôme Salomon
Directeur général de la santé (DGS)
Ministère des solidarités et de la santé
14 avenue Duquesne
75007 Paris

¹ révision des recommandations de traitement anti SARS-CoV-2 par anticorps monoclonaux ; groupe MAbTher ANRS MIE, 12 avril 2022

Le 29 avril 2022, la HAS a précisé le cadre d'utilisation de sotrovimab. La HAS a maintenu l'autorisation d'accès précoce pour ce traitement, mais uniquement sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 à sotrovimab, ce qui exclut les patients atteints par le sous-lignage BA.2 du variant Omicron et a précisé que le schéma posologique de Xevudy® reste actuellement inchangé, à savoir une dose unique de 500 mg, par voie intraveineuse (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3336409/fr/covid-19-la-has-precise-le-cadre-d-utilisation-de-xevudy). La HAS a également fait un point sur les autres traitements disponibles :

- nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) pour le traitement curatif, rendu plus facilement accessible à une prescription en médecine de ville après l'inscription de ce médicament au remboursement
- tixagévimab/cilgavimab (Evusheld®), pour le traitement préventif chez les patients faiblement ou non répondeurs à la vaccination et à risque de forme grave de la maladie.

Après avoir pris connaissance de ces 2 documents, aux conclusions desquelles le HCSP souscrit, le HCSP considère que la DGS dispose avec ces derniers des réponses aux questions relatives à sotrovimab qui lui étaient posées dans la saisine du 31 mars 2022. Le HCSP ne dispose pas d'élément supplémentaire de nature à modifier ces éléments de réponse.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur général, à l'expression de mes salutations distinguées.

Franck Chauvin
Président du HCSP



Annexe 1 – saisine de la Direction générale de la santé en date du 31 mars 2022

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