

## REUNION GROUPE AVATHER

### Positionnement thérapeutique stratégique Plasmas de convalescents COVID19 et Sotrovimab

24 janvier 2022

#### Participants

**AVATHER** : Alexandre Duvignaud, Jeremie Guedj, Maya Hites, Xavier de Lamballerie, Vincent Levy, Guillaume Martin-Blondel, Mathieu Molimard, Franck Touret, Lionel Piroth, Astrid Vabret, Hervé Watier, Laurence Weiss.

**Invités permanents** : Alban Dhanani (ANSM), Clotilde Latache (MSS)

**ANRS MIE** : Inmaculada Ortega Pérez

#### Introduction

Le groupe AVATHER s'est réuni le 24 janvier 2023 afin de discuter de l'impact des données récentes concernant la possibilité d'un positionnement dans la stratégie thérapeutique du COVID19 en phase précoce :

- du plasma de convalescents COVID19 (PC),
- du sotrovimab (Xevudy®),

dans la stratégie thérapeutique du COVID19 en phase précoce dans le contexte épidémique actuel, comme alternative de troisième ligne après le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) et le remdesivir (Veklury®), chez les personnes à fort risque d'évolution vers une forme grave de la COVID-19.

#### Place du plasma de convalescents dans le traitement précoce de l'infection par SARS-CoV-2

Les données de la littérature montrent des résultats divergents quant à l'efficacité du traitement de la COVID-19 avec du PC.

En ce qui concerne l'administration du PC en phase précoce de la COVID-19, qui fait l'objet du présent avis, les résultats de 5 essais randomisés et de 2 méta-analyses sont aujourd'hui disponibles :

- Libster R, et al. NEJM 2021 – traitement dans les 72 h suivant l'apparition des symptômes. Population cible : sujets âgés (> 65 ans), avant la vaccination.  
→ Bénéfice sur la progression vers des formes sévères (RR : 0,52 (0,29-0,94), avec un effet plus net lorsque le plasma présente un titre élevé d'anticorps neutralisants.  
Biais possible : plus de patients de ≥75 ans dans le groupe placebo que dans le groupe PC (60 % vs 50 %).
- Sullivan DJ, et al. NEJM 2022 – traitement dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Population majoritairement non vaccinée, peu de sujets âgés. Pas d'immunodéprimés.  
→ Diminution du risque d'hospitalisation (2,9 % vs 6,3%, p= 0,005) mais risque faible de progression vers des formes de la maladie nécessitant hospitalisation, notamment chez les non vaccinés (80 % de la population est vaccinée).

- Korley FK, et al. NEJM 2021 – traitement dans les 3-4 jours suivant l'apparition des symptômes. Population : sujets à risque de progression de la maladie vers des formes plus graves (patients âgés ou avec comorbidités mais pas d'immunodéprimés), majoritairement pas ou partiellement vaccinés. Limite : pas d'indication sur le titre en anticorps neutralisants du PC administré (même s'il est probable que les critères FDA soient appliqués, avec un taux de NAb  $\geq 1/640$ ).  
→ Aucune différence dans le critère principal d'évaluation (hospitalisation, accès aux urgences ou décès sans hospitalisation) entre le groupe traité et le groupe placebo.
- Alemany A, et al. Lancet Resp Med 2022 – traitement dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes. PC traité avec du méthylène, titre en ELISA EUROIMMUN  $\geq 6$  (mais titre neutralisant non connu). Population : patients à risque de formes sévères ; 50 % fumeurs, 24 % obèses ; pas d'immunodéprimés.  
→ Aucune différence dans le critère principal d'évaluation (hospitalisation dans les 28 j) entre le groupe traité et le placebo.
- Gharbharan et al. Clin Microbiol Infect 2022. Etude avec comparateur : plasma de non convalescents dans le bras contrôle. Traitement dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes. Patients avec au moins un facteur de risque de progression vers une forme grave (dans les faits patients majoritairement non vaccinés, 30 % avec maladies pulmonaires ou cardiaques). Titre neutralisant minimal du PC = 1/160  
→ Pas de bénéfice démontré (même si tendance à plus d'amélioration du score clinique chez les patients traités dans les 5 premiers jours). Essai arrêté prématurément du fait de la mise à disposition de traitements par anticorps monoclonaux et de la difficulté à obtenir des plasmas de personnes non infectées et non vaccinées pour le groupe contrôle.
- Millat-Martinez P, et al. Nat Comm 2022. Méta-analyse des 2 essais thérapeutiques randomisés CoV-Early et COV-ert qui ont été poolés. Critère principal : délai de résolution des symptômes et de l'hospitalisation. 7 % des participants séronégatifs à l'inclusion. Pas d'impact du PC.

Un méta-analyse disponible en preprint (Levine AC, et al. medRxiv 2022) suggère un bénéfice en termes de réduction du risque d'hospitalisation si le traitement est administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et à condition que le taux d'anticorps neutralisant du PC soit élevé. Toutefois, ces résultats sont essentiellement le reflet des résultats de l'étude Sullivan qui comportait un effectif beaucoup plus grand que les autres études (n= 590/bras).

Aucune des études n'incluait de population fortement immunodéprimée et la description du PC utilisé n'indiquait pas clairement les titres en anticorps neutralisants sur les principaux variants d'intérêt au moment de l'intervention.

Par ailleurs, concernant l'utilisation du PC à un stade plus tardif de la maladie, les données de la littérature montrent des résultats divergents mais suggèrent globalement l'absence de bénéfice clinique chez les patients hospitalisés, en dehors d'un signal positif chez des patients traités du fait d'une répllication virale persistante au-delà de la phase aiguë de la maladie.

- Arrêt précoce du bras PCC dans RECOVERY<sup>1</sup> (patients admis en soins intensifs) pour futilité (RECOVERY Collaborative Group, Lancet 2021)
- Succès relatif chez les patients avec une répllication virale persistante : bénéfice chez les patients avec hémopathies lymphoïdes B (Hueso T, et al. Leukemia 2022)
- Diminution de la mortalité (HR,0.52 ;95% CI, 0.29-0.92) dans une cohorte rétrospective de patients atteints d'hémopathies malignes ayant reçu du PC par rapport aux patients non traités, et ce quel que soit le délai entre le début des symptômes et l'intervention (Thompson MA, et al. JAMA Oncol 2021)

<sup>1</sup> <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>  
PariSanté Campus | 2 rue d'Oradour-sur-Glane | 75015 Paris  
Tél. : +33 (0)1 53 94 60 00

## Avis du groupe

Considérant que :

- les preuves scientifiques disponibles font apparaître des signaux divergents quant à l'efficacité du PC administré à la phase précoce de la COVID-19 (même s'il persiste un doute quant à l'éventuel bénéfice de l'administration précoce de PC avec un titre élevé d'anticorps neutralisants) ;
- l'absence d'assurance quant à la disponibilité, dans un délai compatible avec une administration précoce, de lots de PC disposant d'un titre d'anticorps neutralisants élevé vis à vis des variants d'intérêts circulant à l'instant « t » ;
- l'activité neutralisante réduite des lots de PC présélectionnés et directement disponibles sur les variants majoritaires en France en ce début d'année 2023, qui impliquerait d'administrer des volumes de plasma très importants afin d'obtenir une activité antivirale suffisante *in vivo* ;

le groupe AVATHER ne recommande pas l'utilisation de PC pour le traitement précoce de la COVID-19, y compris chez les patients immunodéprimés et/ou à haut risque de COVID-19 grave. Cet avis pourra être actualisé si des nouvelles données sont disponibles.

Cependant, le groupe AVATHER admet qu'en **dernier recours et à titre exceptionnel** l'utilisation du PC en traitement précoce pourra être discuté de manière collégiale sur une base individuelle, lorsqu'aucune autre option thérapeutique n'est envisageable. Le cas échéant, tout devra être mis en œuvre pour s'assurer que le lot de PC utilisé dispose d'une activité neutralisante significative sur le variant en cause chez le patient concerné ou, à défaut, sur les principaux variants en circulation à ce moment-là en France.

## L'utilisation de sotrovimab (Xevudy®) dans le contexte épidémique actuel pour le traitement de la COVID-19

Les données disponibles dans la littérature mettent en évidence :

- Etudes *in vitro* avec du virus entier : activité modeste mais réelle du sotrovimab sur les souches SARS-CoV-2 en circulation notamment BQ1, BQ1.1 et XBB.1 (Touret F, et al. BioRxiv 2022)
- A noter que lorsque l'on utilise des pseudovirus ou des lignées cellulaires sur-exprimant ACE-2, une activité neutralisante artificiellement faible est mesurée, à l'exception d'une étude récente où le sotrovimab est le seul anticorps monoclonal à conserver une activité neutralisante *a minima* sur XBB.1 (quoique réduite d'un facteur 10 par rapport à la souche ancestrale B.1) (Arora P, et al. Lancet Infect Dis 2023). Des études de neutralisation avec du plasma de patient ayant reçu du sotrovimab seraient souhaitables pour compléter ces études *in vitro*.
- Etudes *in vivo*: une activité neutralisante du sotrovimab est également mise en évidence (baisse de charge virale dans les poumons) dans le modèle hamster (Driouich JS, et al. bioRxiv 2023) ainsi que dans le modèle souris K18/hACE-2 (Addetia A, et al. bioRxiv 2023)
- De plus le sotrovimab conserve également sa capacité de liaison à la protéine spike de BQ.1.1 et XBB.1 ainsi que sa capacité induire la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).

Des études en vie réelle avaient montré également une certaine efficacité du sotrovimab contre les variants Omicron en circulation (Mazzota V, et al. J Med Virol. 2023) notamment BA.2 alors même que l'activité neutralisante *in vitro* était fortement réduite (Bruel T, et al. Nat Med. 2022). Ainsi l'étude britannique en situation réelle OpenSAFELY conclut à une efficacité équivalente entre le sotrovimab et le nirmatrelvir/ritonavir en traitement précoce (Zheng B et al. MedRxiv 2023). Toutefois, ces études ont des limites méthodologiques.

Le sotrovimab reste donc le seul anticorps monoclonal disponible à conserver une certaine activité contre les souches Omicron en circulation en ce début d'année 2023, bien que cette activité soit bien plus faible que celle des premiers anticorps monoclonaux contre les souches virales plus anciennes.

### **Avis du groupe**

Les preuves d'activité préclinique du sotrovimab sur les sous-variants d'Omicron en circulation en France en ce début d'année 2023 restent limitées et demandent à être étayées.

Néanmoins, à la différence du PC :

- Il existe des données de neutralisation *in vitro et in vivo* contre des souches circulantes ;
- la reproductibilité de cette activité dans le traitement administré au patient est garantie ;
- les conditions d'utilisation et la disponibilité du produit sont connues et maîtrisées.

Le Groupe AVATHER considère donc que, lorsqu'il est totalement impossible de recourir aux solutions thérapeutiques de première et deuxième ligne que sont le nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) et le remdesivir (Veklury®), et uniquement dans ce cas, le recours au sotrovimab (Xevudy®) peut être envisagé en troisième intention chez les patients immunodéprimés à risque.

### **Synthèse du groupe AVATHER sur la stratégie thérapeutique en phase précoce de la COVID-19**

Le groupe réaffirme sa recommandation du 16 janvier 2023 et les précédentes recommandations du Groupe MAbTher sur :

- La priorisation du nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) comme traitement de première ligne
- L'utilisation du remdesivir (Veklury®) comme traitement de deuxième ligne en cas d'impossibilité de recourir au nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)
- Le retrait de la combinaison d'anticorps monoclonaux tixagevimab+cilgavimab (Evusheld®) comme option thérapeutique (curative et prophylactique) dans le contexte épidémique actuel, du fait de l'absence d'activité de cette combinaison contre les variants majoritaires actuellement.

Le groupe recommande donc en plus :

- L'utilisation de sotrovimab (Xevudy®) comme option de troisième ligne dans le traitement précoce de l'infection SARS CoV-2 chez les personnes immunodéprimées à haut risque de forme grave, si et seulement si les options de premier et deuxième choix ne sont absolument pas envisageables.

A ce jour le groupe AVATHER ne recommande pas l'utilisation du PC en traitement précoce de la COVID-19. Cette position pourra être actualisée en cas de nouvelles données.

## Bibliographie

Addetia A, et al. Therapeutic and vaccine-induced cross-reactive antibodies with effector function against emerging Omicron variants. bioRxiv 2023.01.17.523798; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.01.17.523798>

Alemay A, et al. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with COVID-19: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022

Arora P, et al. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 XBB.1 lineage. *Lancet Infect Dis*. 2023 Feb;23(2):147-148. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00831-3. Epub 2023 Jan 5.

Bruel T, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022 Jun;28(6):1297-1302. doi: 10.1038/s41591-022-01792-5. Epub 2022 Mar 23.

Driouich JS, et al. In vivo activity of Sotrovimab against BQ.1.1 Omicron sublineage. bioRxiv 2023.01.04.522629; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.01.04.522629>

Gharbharan A, et al. Outpatient convalescent plasma therapy for high-risk patients with early COVID-19: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Feb;29(2):208-214. doi: 10.1016/j.cmi.2022.08.005. Epub 2022 Aug 23.

Hueso, T et al. Convalescent plasma improves overall survival in patients with B-cell lymphoid malignancy and COVID-19: a longitudinal cohort and propensity score analysis. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1025-1034. doi: 10.1038/s41375-022-01511-6. Epub 2022 Feb 1.

Korley FK, et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Nov 18;385(21):1951-1960. doi: 10.1056/NEJMoa2103784. Epub 2021 Aug 18.

Levine AC, et al. COVID-19 Convalescent Plasma Outpatient Therapy to Prevent Outpatient Hospitalization: A Meta-analysis of Individual Participant Data From Five Randomized Trials. *MedRxiv* 2022.12.16.22283585; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.16.22283585>

Libster R, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):610-618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700. Epub 2021 Jan 6.

Mazzotta V, et al. Viral load decrease in SARS-CoV-2 BA.1 and BA.2 Omicron sublineages infection after treatment with monoclonal antibodies and direct antiviral agents. *J Med Virol*. 2023 Jan;95(1):e28186. doi: 10.1002/jmv.28186. Epub 2022 Oct 7.

Millat-Martinez P, et al. Prospective individual patient data meta-analysis of two randomized trials on convalescent plasma for COVID-19 outpatients. *Nat Commun*. 2022 May 11;13(1):2583. doi: 10.1038/s41467-022-29911-3.

RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. 2021 May 29;397(10289):2049-2059. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7. Epub 2021 May 14.

Sullivan DJ, et al. Early Outpatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma. *N Engl J Med*. 2022 May 5; 386(18):1700-1711. doi: 10.1056/NEJMoa2119657. Epub 2022 Mar 30.

Thompson MA, et al. Association of Convalescent Plasma Therapy With Survival in Patients With Hematologic Cancers and COVID-19. *JAMA Oncol*. 2021 Jun 17;7(8):1167-1175. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1799. Online ahead of print.

Touret F, et al. Enhanced neutralization escape to therapeutic monoclonal antibodies by SARS-CoV-2 Omicron sub-lineages. bioRxiv 2022.12.22.521201; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.22.521201>

Zheng B et al. Comparative effectiveness of sotrovimab and molnupiravir for prevention of severe COVID-19 outcomes in non-hospitalised patients: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *medRxiv* 2022.05.22.22275417; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.22.22275417>

Bruel T, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022 Jun;28(6):1297-1302. doi: 10.1038/s41591-022-01792-5. Epub 2022 Mar 23.