

Avis du groupe AvATher sur KAVIGALE® (*sipavibart*)

Réponse à la demande d'avis complémentaire de la HAS du 19 juin 2025 concernant la prise en charge de KAVIGALE® (*sipavibart*) dans le cadre du droit commun

A. Situation épidémiologique actuelle des variants du SARS-CoV-2

En janvier 2025, un nouveau variant du SARS-CoV-2, **NB.1.8.1**, est apparu en Chine. Il s'agit d'un descendant du lignage Omicron. En avril 2025, alors que le variant précédemment dominant **LP.8.1** était en déclin, la circulation de **NB.1.8.1**, classé comme variant sous surveillance (VUM) par l'OMS le 23 mai 2025, a commencé à augmenter. Lors de la semaine épidémiologique 17, il représentait 10,7 % des séquences de SARS-CoV-2 soumises à GISAID dans le monde. En France, sur la période Mai-Juin 2025, **NB.1.8.1** représentait 9.5% des séquences de SARS-CoV-2 soumises à GISAID. Le variant a été détecté dans 22 pays, avec une présence croissante en Europe, dans les Amériques et dans la région du Pacifique occidental¹. Dans l'UE/EEE, **NB.1.8.1** a été ajouté à la liste des variants sous surveillance le 28 mai 2025.

Durant cette période au sein de l'UE/EEE, les variants les plus fréquemment signalés étaient **LP.8.1 (33,2 %)**, **KP.3 (32,8 %)**, **BA.2.86 (19,1 %)** et **XEC (7,8 %)**². Il convient de noter qu'aucune séquence **BA.3.2** n'a été détectée à ce jour en France, selon les données de GISAID. Au 3 juillet 2025, ce sous-lignage reste très rarement rapporté au niveau mondial, avec seulement huit séquences identifiées : quatre en Afrique du Sud, deux aux États-Unis, une en Allemagne et une aux Pays-Bas.

NB.1.8.1 présente plusieurs mutations de la protéine Spike susceptibles d'augmenter sa transmissibilité et sa capacité d'échappement immunitaire, le différenciant des autres sous-lignages d'Omicron. Par rapport au variant **LP.8.1**, **NB.1.8.1** présente les mutations supplémentaires suivantes de la protéine Spike : **T22N, F59S, G184S, A435S, V445H et T478I**. En comparaison avec **JN.1**, **NB.1.8.1** présente les mutations suivantes : **T22N, F59S, G184S, A435S, F456L, T478I et Q493E**³. Néanmoins, le risque pour la santé publique est actuellement considéré comme faible. Aucune donnée ne suggère une sévérité clinique accrue, ni une baisse d'efficacité des vaccins. Dans sa dernière recommandation publiée le 15 mai 2025, le groupe consultatif de l'OMS sur la composition des vaccins contre la COVID-19 (TAG-CO-VAC) a indiqué que les vaccins monovalents JN.1 ou KP.2 restent des antigènes appropriés pour les

¹ https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/epp/tracking-sars-cov-2/23052025_nb.1.8.1_ire.pdf

² <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-week-22-2025.pdf>

³ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.06.16.25329694v1.full.pdf>

vaccins contre la COVID-19; et que le vaccin monovalent LP.8.1 constitue une alternative adaptée⁴.

B. Kavigale® (sipavibart)

KAVIGALE® (sipavibart) est un anticorps monoclonal anti-S ayant reçu une autorisation de mise sur le marché de l'Agence européenne des médicaments le 20 janvier 2025 pour la prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les personnes âgées de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, qui sont immunodéprimées et susceptibles de présenter une réponse insuffisante à la vaccination contre la COVID-19⁵. Lors d'essais cliniques menés auprès de plus de 3 300 participants immunodéprimés, KAVIGALE a montré une réduction d'environ 30 % des cas symptomatiques de COVID-19, avec une efficacité atteignant 35 % contre les variants ne portant pas la mutation **F456L**^{5,6}. **En revanche, aucune activité neutralisante n'a été observée contre les variants porteurs de la mutation F456L**⁵.

Le sipavibart est une IgG1 dont la liaison à FcRn et la demi-vie plasmatique sont augmentées du fait de trois mutations dites « YTE » dans le Fc (M252Y ; S254T ; T256E), d'où l'intérêt en usage prophylactique, mais c'est aussi une IgG1 rendue silencieuse du point de vue de ses fonctions effectrices, du fait de trois autres mutations dans le Fc (L234F ; L235E ; P331S). L'absence de fonctions effectrices est susceptible de pénaliser l'activité du produit s'il se lie moins bien aux variants viraux en circulation.

C. Recommandation du groupe AvATher concernant KAVIGALE® (sipavibart) dans la population cible pour la prophylaxie de la COVID-19

1. Synthèse : absence d'efficacité sur les variants actuellement en circulation

Tous les variants actuellement en circulation, à l'exception de **BA.3.2**, (très peu représenté, cf supra) présentent la mutation **F456L**, associée à une perte d'activité neutralisante de KAVIGALE® (sipavibart). Cette mutation est présente de manière constante dans les sous-lignages récents du SARS-CoV-2, notamment **NB.1.8.1**, désormais majoritaire. En l'absence de démonstration d'une efficacité neutralisante *in vitro* contre les souches actuellement en circulation, la mise à disposition du produit, qui de plus ne présente pas de fonctions effectrices médiées par le Fc, ne se justifie pas dans le contexte épidémiologique actuel, où l'impact sanitaire du SARS-CoV-2 demeure limité. Dans ces conditions, KAVIGALE® (sipavibart) n'est pas susceptible d'apporter un bénéfice clinique, et il ne répond à aucun besoin médical du moment.

⁴ <https://www.who.int/news/item/15-05-2025-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>

⁵ https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/kavigale-epar-medicine-overview_fr.pdf

⁶ Haidar G, Thomas S, Loubet P, Baker RI, Benfield T, Boonyaratanakornkit J, Kiertiburanakul S, Kim AHJ, Longbrake EE, Molina JM, Paredes R, Tucker D, Uriel A, Weinmann-Menke J, Aksyuk AA, Clegg LE, Currie A, Yang H, Flyrin K, Gibbs M, Shroff M, Perez JL, Chang LJ, Cohen TS; SUPERNOVA study group. Efficacy and safety of sipavibart for prevention of COVID-19 in individuals who are immunocompromised (SUPERNOVA): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2025 Jul;25(7):813-826. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00804-1.

2. Conclusion

Au vu de l'absence de variants, à l'heure actuelle, du SARS-CoV-2 sensibles à KAVIGALE®, de l'inefficacité démontrée du produit contre les souches actuellement en circulation et de l'absence de situation d'urgence sanitaire, le groupe AvATher ne considère pas KAVIGALE comme faisant partie de l'arsenal préventif contre la COVID-19 pertinent à ce jour.

Le groupe considère que la démonstration d'une efficacité *in vitro* contre la souche actuellement en circulation constitue un prérequis indispensable à toute réévaluation du médicament.

Une procédure d'accès dérogatoire ou compassionnel pourrait toutefois être envisagée et si besoin mise en place rapidement si un variant sensible venait à réémerger.

Membres du groupe AvATher:

Coordinateurs: Lionel PIROTH (CHU Dijon), Laurence WEISS (Université Paris Cité)

Alban DHANANI (ANSM), Alexandre DUVIGNAUD (CHU Bordeaux), Astrid VABRET (CHU Caen), Brigitte AUTRAN (COVARIS), Claire ANDREJAK (CHU Amiens), François GOERINGER (CHU Nancy), Franck TOURET (IRD), Guillaume MARTIN-BLONDEL (CHU Toulouse), Hervé WATIER (Université de Tours), Jérémie GUEDJ (Inserm), Julie HELMS (CHRU Strasbourg), Mathieu MOLIMARD (Université de Bordeaux), Nathan PIFFER-SMADJA (AP-HP), Robert MANFREDI (MSP/Sous-direction Santé des Populations), Slim FOURATI (APHP), Sophie OHLMANN (CHRU Strasbourg/Sociétés SFNDT et SFT), Vincent LEVY (AP-HP), Xavier DE LAMBALLERIE (Aix-Marseille Université), Yvanie CAILLE (Renaloo).

Soutien de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes : Meena MURMU