

N/Réf. : NL53890/ Cis 6 986 0290

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
XAV-19 150mg (5mg/mL) solution à diluer pour perfusion
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 30 septembre 2021 et complété les 3,17,21 et 22 décembre 2021, 3 janvier 2022, 12 janvier 2022 et 18 janvier 2022

Nom du demandeur : XENOTHERA

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : **XAV-19 150mg (5mg/mL) solution à diluer pour perfusion**

DCI/nom de code : Immunoglobuline G porcine anti-SARS-Cov-2

Indication thérapeutique revendiquée : XAV-19 est indiqué dans le traitement des atteintes pulmonaires modérées due à la COVID-19 chez des patients adultes hospitalisés, ayant un score NEWS < 5, nécessitant une oxygénothérapie à bas débit ne dépassant pas 4L/min.

Avis de l'ANSM :

- L'ANSM ne peut attester d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «XAV-19 150mg (5mg/mL) solution à diluer pour perfusion» dans l'indication thérapeutique revendiquée en l'état des données disponibles. La motivation scientifique du présent avis figure en annexe.

Date : 25 JAN. 2022

Signature : **"Signé" Dr Caroline Semaille**
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

Au plan de la qualité pharmaceutique :

Les données soumises au plan de la qualité pharmaceutique du produit sont satisfaisantes. Au regard des résultats transmis, la durée de conservation de 12 mois à 2-8°C peut également s'appliquer aux lots de produit fini F21220 et suivants.

Toutefois, certains points sont à documenter en cas d'éventuels dépôts ultérieurs de demande d'autorisation :

3.2.S.2.3. Contrôles des matières premières

Aucune donnée permettant de justifier les conditions de conservation revendiquées pour l'antigène dilué n'est disponible à ce jour cependant une étude de stabilité a été initiée en novembre 2021 à cette fin.

Le protocole de stabilité transmis dans le tableau 3.2.S.2 -38 mentionne uniquement l'essai des protéines totales alors que la légende laisse supposer qu'un SDS-PAGE évaluant le profil de dégradation, un test de binding et un essai d'activité neutralisante sont également réalisés. Ces paramètres sont requis.

3.2.S.3 Caractérisation - 3.2.S.4 Contrôle de la substance active et 3.2.P.5 Contrôle du produit fini

Au regard des profils SDS-PAGE en conditions réduites et non réduites transmis pour le lot BMG170-B02, la caractérisation de la substance active devra être complétée, par :

- l'identification et la quantification des formes actives et des formes non actives (product related impurities).
- Le profil glycosidique.

Par ailleurs, les critères d'acceptation des SDS-PAGE en conditions réduites et non réduites devront présenter des limites pour les bandes d'intérêt.

Au plan Non clinique :

Les données soumises sont satisfaisantes

Au plan clinique :

Les données cliniques disponibles relatives à l'efficacité du produit Xav-19 dans la prise en charge des patients présentant une infection par le SARS-COV2 résultent actuellement de la phase 2b d'une étude intitulée Polycor menée chez 398 patients présentant une pneumopathie modérée à Covid 19. Au cours de cette phase, une dose unique de 2 mg/kg a été administrée à J1 ou du placebo. Les patients ont été inclus de septembre 2020 à avril 2021. 20 patients supplémentaires ont reçu une dose unique fixe jusqu'en mai 2021.

Dans cet essai Polycor, le critère d'évaluation principal est la proportion de patients qui meurent ou développent une insuffisance respiratoire dans les deux groupes de traitement entre la baseline et le J15, l'insuffisance respiratoire étant définie comme le besoin d'une ventilation non invasive, d'un dispositif à haut débit d'oxygène ou d'une ventilation mécanique invasive ou d'un supplément d'O₂ supérieur ou égal à 10L/minute avec un masque sans recycleur, masque à oxygène avec poche réservoir.

Un des critères secondaires de l'étude est l'analyse de la charge virale du SARS-CoV-2 au fil du temps (D1-D29, positive ou négative, et quantitativement, y compris les informations sur les variants par séquençage), telle que recueillie par prélèvement nasopharyngé.

La population cible définie par le protocole devait répondre aux critères suivants :

- patients de 18 à 85 ans hospitalisés pour COVID-19,
- supplémentation en O₂ ≤ 6L/min à la visite de sélection,
- supplémentation en O₂ avec SpO₂ ≥ 94% sous oxygénothérapie à la visite de sélection,
- première apparition des symptômes du COVID-19 ≤ 14 jours, avec fièvre et/ou frissons, maux de tête, myalgies, toux, essoufflement, selon ce qui est apparu en premier,
- Preuve d'une atteinte pulmonaire (à l'examen des poumons [râles/crépitements]) et/ou d'une imagerie thoracique (radiographie ou tomographie informatisée),
- RT-PCR positive pour le SRAS-CoV-2 dans tout échantillon corporel (nasopharynx, salive, crachats) ≤ 10 jours avant l'inclusion.

Par contre, les patients ne pouvaient pas être inclus s'ils présentaient :

- la preuve d'une défaillance de plusieurs organes (COVID-19 grave),
- une perfusion d'immunoglobulines ou de tout produit sanguin au cours des 30 derniers jours,
- une maladie rénale en phase terminale (DFGe < 15 ml/min/1,73 m²),
- une cirrhose du foie au stade C selon l'échelle Child-Pugh,
- une insuffisance cardiaque décompensée,
- une infection bactérienne actuelle documentée et non contrôlée.

Plusieurs populations ont ainsi été définies :

- la population ITT : tous les patients randomisés
- la population mITT : exclusion des patients n'ayant pas reçu le traitement à l'essai quel que soit la raison (retrait consentement, décision investigateur, détérioration de l'état respiratoire) et des patients sous tutelle sans consentement signé
- Population Per-protocol (PP): exclusion de la population mITT des patients suivants :
 - Patients n'ayant pas pris le traitement de leur groupe de randomisation,
 - Patients qui ont retiré leurs consentements avant J15,
 - Patients avec violations majeurs des critères d'inclusions et d'exclusions,
 - Patients avec des déviations majeures au protocole.

Analysé dans la population ITT, le critère principal de jugement de l'étude est à plus de 25% sans différence statistiquement significative entre le bras traité et le bras placebo. L'efficacité clinique du XAV-19 ne peut donc pas être établie au vu de ces premiers résultats.

Dans ce contexte, le laboratoire a déposé sa demande d'accès précoce dans une indication plus restreinte que celle définie dans le cadre de l'essai clinique mais pour laquelle XAV-19 montrerait, selon Xénothéra, un intérêt particulier.

L'indication proposée pour l'accès précoce est donc limitée au traitement des atteintes pulmonaires modérées due à la COVID-19 chez des patients adultes hospitalisés, ayant un score NEWS < 5¹, nécessitant une oxygénothérapie à bas débit ne dépassant pas 4L/min. Les patients ayant des scores NEWS <5 sont des patients considérés comme à risque clinique bas.

Les critères d'inclusion de l'essai POLYCOR prévoient que l'« apparition des symptômes cliniques de la COVID-19 ≤ 14 jours » à l'inclusion et par ailleurs la « stratification de la durée entre le début des symptômes et la date de screening (<6 jours, entre 7 et 10 jours et 11 à 14 jours) ». Néanmoins, aucun délai ne semble imposé entre l'inclusion des patients dans l'essai et l'administration du traitement expérimental, ce qui apparaît comme discutable.

Dans les résultats de la sous cohorte score NEWS < 5 dont les résultats appuient la demande d'accès précoce, il est indiqué que les patients présentent des symptômes depuis 8.565 jours en moyenne (SD = 3.357, 9.343 SD=3.029 dans le bras placebo et 7.556 SD= 3.545 dans le bras Xav-19) lors de l'administration du traitement. Les sous-groupes de patients ayant de symptômes depuis 11 à 14 jours (a priori à l'inclusion) regroupent 13 patients (37.1%) dans le bras placebo et 6 patients (22.2%) dans le bras Xav-19. L'indication de la demande aurait du être précisée afin d'intégrer ce critère de délai maximal depuis l'apparition des symptômes (ajout du critère : chez des patients pour lesquels le délai depuis le début des signes cliniques de la covid ne dépasse 14 jours).

¹ Le score NEWS 2.0 est un score qui permet de standardiser de la surveillance des signes vitaux chez l'adulte. Il est constitué de 6 paramètres vitaux recueillis en pratique courante : fréquence respiratoire, tension artérielle, saturation en oxygène, fréquence cardiaque, température et niveau de conscience. La nécessité d'une oxygénothérapie entre également dans le calcul (2 points si patient oxynorequérants).

Les patients susceptibles de répondre à l'indication telle que revendiquée dans le cadre de cette demande d'AP représentent 27 patients dans le bras Xav-19 (13.3%) et 35 patients dans le bras contrôle (17.9%). Suite à une demande d'informations complémentaires, le laboratoire a fourni des données supplémentaires afin d'étayer la comparabilité des populations de chacun des 2 bras dans la sous population score NEWS < 5.

Ses conclusions sont que la taille de la sous-population NEWS<5 (n = 62) ne permet pas de mettre en évidence de différence statistiquement significative quant aux caractéristiques des patients à l'inclusion par rapport à la population globale de l'essai. Plus particulièrement :

- Les tendances observées sur les paramètres d'âge, de genre, sont globalement corrélées aux tendances observées dans la population générale,
- L'administration d'antithrombotiques était plus fréquente dans le bras placebo (11,4%) que dans le bras XAV-19 (3,7%) ce qui n'était pas observé dans la population générale,
- L'administration d'anti-hypertenseurs était plus fréquente dans le bras XAV-19 (29,6%) que dans le bras placebo (20%) mais cette différence était déjà présente dans la population générale (26,6% et 17,5%, respectivement).
- Une tendance à avoir des symptômes plus défavorables dans le bras placebo, dans la sous-population NEWS<5, a été observée. C'est la raison pour laquelle l'analyse statistique prend en compte la durée des symptômes en introduisant une stratification sur ce critère.

L'analyse des résultats chez ce sous-groupe de patients score NEWS inférieur à 5 (n= 62) suggère que le taux de décès ou échec respiratoire était inférieur dans le groupe traité par XAV 19 (7.4%) par rapport à celui traité par placebo (22.9%). Néanmoins, **cette différence reste non statistiquement significative** (p = 0.07). Les conclusions établies dans la population globale de l'essai sont donc les mêmes que celles dans la sous-population présentant un score NEWS <5. Le bénéfice du produit ne peut donc pas être établi à ce stade dans l'indication revendiquée dans le cadre de cette demande d'AP. Une nouvelle RIPH ou des nouvelles données relatives à l'intérêt du produit dans cette indication sont donc encore nécessaires afin d'établir que le rapport bénéfice / risque de XAV-19 est favorable dans cette indication.

Les données de sécurité du XAV-19 présentées dans le cadre de cette demande d'AP reposent sur le rapport annuel de sécurité n°1 (*Development Safety Update Report* n°1 : DSUR 1) de XAV-19 et sur une courte synthèse des données de la phase 2b de l'étude Polycor. Le DSUR 1 préparé par le laboratoire couvre la période du 07/08/2020 au 06/08/2021 et comporte les données de l'étude EUROXAV actuellement en cours. Concernant l'essai Polycor, le laboratoire précise que :

- les résultats de la Phase 2a de l'étude POLYCOR ont été publiés (Gaborit et al, 2021) et sont donc reprises dans le DSUR 1 fourni à l'appui de cette demande d'AP,
- les données complètes de la phase 2b de POLYCOR sont attendues dans le cadre de la soumission du DSUR préparé par le promoteur de cette étude (CHU Nantes) et qu'elles ne figurent pas dans le DSUR 1. Ces données ont en effet été déposées auprès de l'ANSM par le promoteur.

Parallèlement, une étude pivotale de phase 2/3 (essai EUROXAV) internationale (Grèce, Bulgarie, Roumanie et Espagne et une extension est envisagée en Afrique du Sud et au Vietnam), randomisée, contre-placebo, en double aveugle évalue l'efficacité et la sécurité du XAV-19 chez 722 patients avec atteintes pulmonaires nécessitant ou non une oxygénothérapie a été initié en avril 2021 (premier patient inclus le 28 avril) afin d'obtenir plus de données avec le Xav-19.

Il doit être noté qu'il existe des différences notables entre cette population et celle ciblée dans l'essai POLYCOR. Ainsi, dans le cadre d'Euroxav, le traitement doit être administré dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes et les patients doivent présenter une SpO2 > 90 % en air ambiant, au moins 1 des signes de pneumonie suivant : signe à l'auscultation, signes radiologique ou au scanner ou présenter des signes cliniques liés au Covid depuis moins de 10 jours incluant au moins 2 des signes suivants : fièvre, toux, écoulement nasal ou mal de gorge, dyspnée, douleurs thoraciques, ou fatigue, myalgie, anosmie, dysgueusie, diarrhées, nausées.

A ce jour, les données d'efficacité clinique relatives à ce deuxième essai n'ont pas été fournies par le laboratoire mais des données supplémentaires de sécurité ont pu être soumises.

Ainsi, concernant le profil de sécurité proposé par le laboratoire dans son dossier initial reposait donc sur le suivi :

- des 13 patients traités au cours de la phase 2a de l'étude Polycor (données publiées uniquement : 7 patients à 0.5 mg/kg à J1 et J5, 1 patient à 2mg/kg à J1 et J5, 5 patients à 2mg/kg à J1),
- de 47 patients inclus dans l'essai Euroxav (150 mg à J1) qui prévoit un suivi de 15 jours.

Dans la phase 2a de l'essai polycor, aucune réaction d'hypersensibilité ou liée à la perfusion n'a été signalée et aucun arrêt pour événements indésirables n'a dû être effectué. Aucun événement indésirable grave lié au médicament à l'étude n'a été observé. Seul 1 patient a présenté un événement indésirable de grade 1 lié au médicament (éruption ecchymotique transitoire localisée à J 15 dans le groupe 0.5 mg/kg).

Des événements indésirables graves sont survenus chez 5 patients traités par Xav-19 avec 2 événements de grade 4 (aggravation de la détresse respiratoire) et 3 événements de grade 3 (insuffisance respiratoire et deux troubles hépatobiliaires).

Après demande de données complémentaires le laboratoire a fourni les données de sécurité spécifique au patient présentant un score NEWS < 5 à l'inclusion :

- Le taux d'événements indésirables sévères ou mettant en jeu le pronostic vital (Grade 3 et 4) a été plus élevé dans le bras placebo par rapport au bras XAV,
- La fréquence des événements indésirables liés a été plus élevée dans le bras XAV (1 patient) que dans le bras placebo cependant, la sévérité des événements indésirables liés à XAV-19 était modérée ne dépassant pas grade 2.
- Il n'y a aucune différence en ventilation invasive/ décès entre les bras du sous-groupe NEWS<5 : effacement du doute évoqué sur population générale

Ces compléments comportent également une mise à jour des données disponibles dans le cadre de l'essai Euroxav. En effet, le protocole de cette recherche prévoit une analyse à 200 patients inclus ainsi qu'un avis du DSMB prévu dans le cadre de cette recherche.

La présentation des données de sécurité disponibles au 22/11/2021 est celle proposée au Comité de surveillance et de suivi (DSMB) de l'essai. A cette date, 218 patients ont été traités dans le cadre de cet essai avec une randomisation 1:1 entre placebo et Xav-19. 61 effets indésirables (EI) ont été rapportés (dans le bras Xav-19 a priori mais cette information n'est pas clairement précisée dans la présentation). Aucun effet indésirable grave (EIG) n'a été considéré comme lié au Xav-19. Le nombre de patients exact ayant été traité par Xav-19 n'est pas mentionnée dans le document ni le nombre d'EI et d'EIG rapportées dans le bras placebo. Un rapport d'analyse intermédiaire complet aurait pu être déposé.

Le relevé des discussions du DSMB qui s'est réuni le 26/11/2021 n'ont pas été transmises, seules leur conclusions ont été annexées aux réponses du laboratoire : « DSMB members recommend that the researchers should improve the monitoring of the patients in order to increase the completion of data especially for the primary outcome ». Les données présentées au DSMB comprennent également des résultats d'efficacité pour l'ensemble des patients inclus dans la recherche, sans comparaison des résultats entre les deux groupes de traitement. Ces données sont difficilement exploitables.

En conclusion, sur le plan clinique, au vu des données transmises dans le dossier initial et des données complémentaires transmises suite aux demandes d'informations formulées par la HAS, aucun élément objectif ne permet à ce jour de démontrer l'intérêt thérapeutique de Xav-19 dans l'indication revendiquée par le laboratoire et selon le schéma posologique proposé. En effet, comme mentionné précédemment, l'essai clinique Polycor n'a pas réussi à démontrer que Xav-19 diminuait le risque d'échec respiratoire à J15 des patients inclus dans l'essai dans la population ITT ni dans le sous-groupe « score NEWS inférieur à 5 » présenté comme population d'intérêt par le laboratoire.

Des données complémentaires sont donc nécessaires pour objectiver un intérêt de ce traitement dans les atteintes pulmonaires modérées due à la COVID-19 chez des patients adultes hospitalisés, ayant un score NEWS < 5, nécessitant une oxygénothérapie à bas débit ne dépassant pas 4L/min. Les données disponibles n'ont pas mis en évidence de signal de sécurité pour le Xav-19 administré selon les schémas posologiques investigués. Les études complémentaires devront permettre de préciser le profil de tolérance. A ce stade, les données présentées ne permettent pas d'établir un rapport bénéfice-risque (B/R) positif dans cette indication.

La poursuite de ce développement semble d'autant plus pertinent que les résultats préliminaires concernant l'efficacité in vitro de XAV-19 vis à vis du variant Omicron ne semble pas mettre en évidence de diminution d'efficacité comme cela peut être le cas pour d'autres médicaments disponibles actuellement. Il faudra porter une attention particulière sur la définition de la population cible dans le cadre de développements futurs.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM ne peut attester à ce jour d'une forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « **XAV-19 150mg (5mg/mL) solution à diluer pour perfusion** » dans l'indication thérapeutique « XAV-19 est indiqué dans le traitement des atteintes pulmonaires modérées due à la COVID-19 chez des patients adultes hospitalisés, ayant un score NEWS < 5, nécessitant une oxygénothérapie à bas débit ne dépassant pas 4L/min. » en l'état des données disponibles.