

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrSotrovimab pour injection**

Solution pour perfusion, 500 mg/8 mL (62,5 mg/mL) dans un flacon uniservice

Classification ATC : immunoglobuline spécifique  
(anticorps monoclonal ciblant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2)

SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE MÉDICAMENT CONTRE LA COVID-19 SUR LA BASE DE DONNÉES LIMITÉES D'ESSAIS CLINIQUES MENÉS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN ET/OU DE RENSEIGNEMENTS LIMITÉS SUR LA QUALITÉ.

Le sotrovimab est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) de forme légère à modérée, confirmée par un test de dépistage viral direct du SRAS-CoV-2, chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui présentent un risque élevé de progression de la maladie vers une forme nécessitant une hospitalisation et/ou vers le décès.

L'utilisation du sotrovimab est permise en vertu d'une autorisation provisoire délivrée en application de l'article 5 de l'arrêté d'urgence concernant la COVID-19\*, dans l'attente des résultats d'essais visant à vérifier ses bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. L'autorisation provisoire est assortie de modalités et conditions auxquelles le promoteur doit se conformer pour assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité constantes du produit. Pour en savoir plus sur l'autorisation octroyée en vertu de cette voie réglementaire, veuillez consulter l'Arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19 de Santé Canada.

\* <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/arrete-urgence-vente-importation-medicaments-publicitaires.html>

Les variants en circulation du virus SRAS-CoV-2 peuvent être associés à une résistance aux anticorps monoclonaux. Les professionnels de la santé doivent régulièrement consulter les renseignements concernant la résistance aux antiviraux à la section 15 MICROBIOLOGIE ainsi que la littérature pour connaître l'information sur les variants particuliers et la résistance.

GlaxoSmithKline Inc.  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario) L5N 6L4

Date d'approbation initiale :  
30 juillet 2021

Date de révision :  
14 septembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 255479

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.  
©2021 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

### TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants .....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	11
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	12
8.3 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	12
8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	12
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>12</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12

9.3	Interactions médicament-comportement .....	13
9.4	Interactions médicament-médicament .....	13
9.5	Interactions médicament-aliment .....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	13
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>13</b>
10.1	Mode d'action.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	13
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>14</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>15</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>15</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>15</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	15
14.2	Résultats de l'étude .....	18
14.4	Immunogénicité.....	19
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>19</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>22</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Le sotrovimab est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) de forme légère à modérée, confirmée par un test de dépistage viral direct du SRAS-CoV-2, chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui présentent un risque élevé de progression de la maladie vers une forme nécessitant une hospitalisation et/ou vers le décès.

L'utilisation du sotrovimab n'est pas autorisée chez les patients :

- qui sont hospitalisés en raison de la COVID-19; OU
- qui ont besoin d'une oxygénothérapie en raison de la COVID-19; OU
- qui ont besoin d'une augmentation du débit d'oxygène par rapport au débit initial en raison de la COVID-19 (chez les patients sous oxygénothérapie au long cours en raison d'une maladie concomitante sous-jacente non liée à la COVID-19).

Le traitement par le sotrovimab ne s'est pas avéré bénéfique chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19. Les anticorps monoclonaux anti-SRAS-CoV-2 peuvent être associés à des résultats cliniques défavorables lorsqu'ils sont administrés à des patients hospitalisés en raison de la COVID-19 qui nécessitent une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation mécanique.

Les variants en circulation du virus SRAS-CoV-2 peuvent être associés à une résistance aux anticorps monoclonaux. Les professionnels de la santé doivent régulièrement consulter les renseignements concernant la résistance aux antiviraux à la section [15 MICROBIOLOGIE](#) ainsi que la littérature pour connaître l'information sur les variants particuliers et la résistance, qui peut être mise à jour périodiquement.

#### **1.1 Enfants (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg)**

L'utilisation du sotrovimab n'est pas autorisée chez les patients de moins de 12 ans ou chez les adolescents pesant moins de 40 kg. L'innocuité et l'efficacité (efficacité réelle) du sotrovimab n'ont pas été évaluées chez les enfants (de moins de 18 ans). Le schéma posologique recommandé chez les patients âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg devrait entraîner des expositions sériques au sotrovimab comparables à celles observées chez les adultes, d'après une échelle allométrique (qui tenait compte de l'effet des variations de poids corporels associées à l'âge sur la clairance et le volume de distribution). Il est fortement recommandé de surveiller de près cette population de patients.

#### **1.2 Personnes âgées**

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients de plus de 65 ans (voir [10.3 Pharmacocinétique – Populations et états pathologiques particuliers](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Le sotrovimab est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES](#).

## CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Le sotrovimab doit être dilué avant son administration. Les instructions pour la dilution du produit médicinal avant son administration se trouvent à la section [4.3 Reconstitution](#). Le sotrovimab doit être préparé et administré par un professionnel de la santé qualifié.

Le sotrovimab est administré en une seule perfusion intraveineuse (i.v.) et ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide ou en bolus.

Le sotrovimab doit être administré uniquement dans des établissements où les fournisseurs de soins de santé ont un accès immédiat à des médicaments pour traiter une réaction sévère, telle qu'une réaction sévère à la perfusion ou une anaphylaxie, et la capacité d'utiliser un système médical d'urgence, au besoin. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pendant l'administration du sotrovimab et durant une période minimale de 1 heure après l'administration.

Le sotrovimab doit être administré aux patients atteints de la COVID-19 légère ou modérée aussitôt que possible après l'apparition des symptômes et la confirmation de la maladie par un résultat positif à une méthode validée de dépistage viral direct du SRAS-CoV-2.

#### Sélection des patients

Le sotrovimab est autorisé pour le traitement de patients atteints de la COVID-19 de forme légère à modérée qui présentent un risque élevé d'hospitalisation et/ou de décès. Afin de déterminer le risque d'hospitalisation ou de décès, les prescripteurs doivent consulter les lignes directrices nationales ou internationales, par exemple, celles émises par l'Agence de la santé publique du Canada, à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/signes-symptomes-gravite.html>.

Dans l'essai pivot sur le sotrovimab mené chez des patients ambulatoires atteints de COVID-19 de forme légère à modérée, le risque a été considéré comme élevé chez les patients présentant au moins un des critères suivants :

- âge avancé (55 ans ou plus), sans égard aux maladies concomitantes;
- 18 ans ou plus ET présence d'au moins une des comorbidités suivantes :
  - diabète (nécessitant un traitement pharmacologique);
  - obésité (indice de masse corporelle [IMC] > 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - néphropathie chronique (soit un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 60 selon la formule MDRD);
  - insuffisance cardiaque congestive (classe II de la NYHA ou classe supérieure);
  - maladie pulmonaire obstructive chronique (antécédents de bronchite chronique, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'emphysème avec dyspnée à l'effort);

- asthme modéré ou sévère (sujet ayant besoin d'un stéroïde par inhalation pour maîtriser les symptômes ou à qui on a prescrit des stéroïdes oraux au cours de l'année précédente).

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de sotrovimab est de 500 mg, administrée en une seule perfusion intraveineuse.

### ***Enfants (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg)***

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les enfants âgés de 12 ans ou plus et qui pèsent au moins 40 kg. Le sotrovimab n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg (voir [10.3 Pharmacocinétique – Populations et états pathologiques particuliers](#)).

### ***Personnes âgées***

La pharmacocinétique du sotrovimab chez les patients de 65 ans ou plus n'a pas été quantifiée. Toutefois, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire d'après l'expérience acquise avec d'autres anticorps monoclonaux. Dans le cadre des essais cliniques, aucun ajustement posologique n'a été apporté pour les patients de 65 ans ou plus (voir [10.3 Pharmacocinétique – Populations et états pathologiques particuliers](#)).

### ***Femmes enceintes ou qui allaitent***

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

### ***Insuffisance rénale***

Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique – Populations et états pathologiques particuliers](#)).

### ***Insuffisance hépatique***

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du sotrovimab n'ont pas été évalués. Il n'est pas connu si l'insuffisance hépatique influe sur la pharmacocinétique du sotrovimab (voir [10.3 Pharmacocinétique – Populations et états pathologiques particuliers](#)).

## 4.3 Reconstitution

Aucune reconstitution du sotrovimab n'est requise. Une solution pour perfusion diluée doit être préparée dans le respect des techniques d'asepsie.

### Directives pour la préparation

- 1) Rassembler le matériel en vue de la préparation :
  - un sac pour perfusion stérile en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO) contenant 100 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou d'une solution de dextrose à 5 % pour injection;
  - un flacon de sotrovimab (500 mg/8 mL).

- 2) Sortir un flacon de sotrovimab du réfrigérateur et le laisser reposer pendant au moins 15 minutes, à l'abri de la lumière, pour qu'il atteigne la température ambiante.
- 3) Inspecter visuellement le flacon pour s'assurer qu'il ne contient aucune particule et qu'il ne présente aucun dommage visible. En cas d'anomalie, jeter la solution et en préparer une nouvelle. Le sotrovimab est une solution limpide, incolore ou jaune à brun.
- 4) Avant l'utilisation, faire tourner doucement le flacon plusieurs fois sans créer de bulles d'air. Ne pas le secouer ni l'agiter vigoureusement.
- 5) Retirer 8 mL d'un sac pour perfusion contenant 100 mL d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection ou d'une solution de dextrose à 5 % pour injection.
- 6) Prélever 8 mL de sotrovimab du flacon.
- 7) Injecter les 8 mL de sotrovimab dans le sac pour perfusion à travers le septum.
- 8) Jeter toute portion inutilisée du flacon, car ce produit ne contient aucun agent de conservation. Le flacon uniservice ne doit être utilisé que pour un seul patient.
- 9) Avant la perfusion, balancer doucement le sac pour perfusion d'avant en arrière de 3 à 5 fois. Ne pas retourner le sac. Éviter la formation de bulles d'air.
- 10) Ce produit ne contient aucun agent de conservation; par conséquent, la solution pour perfusion diluée doit être administrée sans délai. Si l'administration immédiate est impossible, entreposer la solution diluée de sotrovimab pour une période maximum de 6 heures à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) ou de 24 heures au réfrigérateur (de 2 à 8 °C).

#### 4.4 Administration

Le sotrovimab ne doit être administré qu'en une seule perfusion intraveineuse (i.v.) par un professionnel de la santé qualifié, dans le respect des techniques d'asepsie.

- Rassembler le matériel recommandé pour la perfusion :
  - un ensemble de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO);
  - un filtre en polyéthersulfone (PES) de 0,2 micron est recommandé.
- Fixer l'ensemble de perfusion au sac pour perfusion intraveineuse (i.v.) à l'aide d'un tube alésé standard.
- Amorcer l'ensemble de perfusion.
- Administrer par perfusion i.v. sur une période de 60 minutes, à la température ambiante. Ne pas administrer par injection i.v. rapide ni en bolus.
- Il ne faut pas administrer simultanément la solution pour perfusion préparée et tout autre médicament. La compatibilité du sotrovimab avec des solutions i.v. et des médicaments autres qu'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % et qu'une solution de dextrose à 5 % pour injection n'est pas connue.
- Administrer toute la solution pour perfusion, à un débit de 100 mL/h, dans le sac, au moyen d'une pompe ou par gravité, à l'aide d'une tubulure de perfusion comportant un filtre en polyéthersulfone (PES) de 0,2 micron intégré ou ajouté. En raison du potentiel de surcapacité des sacs préremplis, toute la solution pour perfusion dans le sac doit être administrée, afin d'éviter un sous-dosage.
- La perfusion doit être ralentie ou arrêtée si le patient présente une réaction liée à la perfusion, et les soins de soutien qui s'imposent doivent être prodigués (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et les réactions liées à la perfusion](#)).
- Il faut mettre le patient en observation clinique durant l'administration du médicament, puis pendant 1 heure après la fin de la perfusion du sotrovimab (voir [7 MISES EN GARDE ET](#)

[PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et les réactions liées à la perfusion](#)).

- La perfusion pourrait être interrompue dans certaines situations imprévues autres qu'une réaction liée à la perfusion ou la survenue d'autres effets indésirables liés au médicament. Une extravasation locale au point de perfusion ou un blocage de la tubulure de perfusion en raison de mouvements du membre supérieur du patient, un accès intraveineux inadéquat ou un dysfonctionnement du matériel de perfusion en sont des exemples. Sachant que le sotrovimab ne devrait pas causer d'irritation locale en vertu de ses propriétés chimiques, il est recommandé que les professionnels de la santé suivent les lignes directrices locales et exercent leur jugement médical dans l'éventualité d'un ralentissement ou d'une interruption de l'administration du sotrovimab pour des raisons autres qu'une réaction liée à la perfusion ou la survenue d'autres effets indésirables liés au médicament. La perfusion pourra reprendre, en fonction du jugement médical du fournisseur de soins de santé, en tenant compte du fait que la solution diluée de sotrovimab peut être conservée à la température ambiante pendant un maximum de 6 heures et des autres directives figurant dans la monographie du produit.

## 5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote particulier contre un surdosage de sotrovimab. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement de soutien accompagné d'une surveillance appropriée au besoin.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution pour perfusion intraveineuse après dilution / 500 mg/8 mL (62,5 mg/mL)	<ul style="list-style-type: none"><li>• eau pour injection</li><li>• L-histidine</li><li>• L-méthionine</li><li>• monochlorhydrate de L-histidine</li><li>• polysorbate 80</li><li>• saccharose</li></ul>

Le sotrovimab se présente dans un flacon en verre uniservice muni d'un bouchon en caoutchouc (non fait de latex de caoutchouc naturel) et d'un sceau d'étanchéité amovible en aluminium. Chaque boîte contient un flacon.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Les données cliniques relatives au sotrovimab sont limitées. Des effets indésirables graves et imprévus, qui n'ont pas encore été signalés avec l'utilisation du sotrovimab, pourraient survenir.

### Immunitaire

#### Hypersensibilité et anaphylaxie

Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées avec l'administration du sotrovimab (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si des signes ou symptômes d'une réaction d'hypersensibilité importante sur le plan clinique ou d'une anaphylaxie se manifestent durant la perfusion, il faut immédiatement arrêter l'administration du sotrovimab et mettre en route un traitement pharmacologique approprié et/ou les soins de soutien qui s'imposent.

#### Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées avec l'administration intraveineuse du sotrovimab. Ces réactions peuvent être sévères ou mettre la vie en danger (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les signes et symptômes des réactions liées à la perfusion comprennent, sans s'y limiter : fièvre, difficultés respiratoires, diminution de la saturation en oxygène, frissons, nausées, arythmie (p. ex. fibrillation auriculaire, tachycardie, bradycardie), céphalées, bronchospasme, hypotension, hypertension, œdème de Quincke, irritation de la gorge, éruption cutanée y compris l'urticaire, prurit, myalgie, étourdissements, fatigue et diaphorèse. En cas de réaction liée à la perfusion, envisager de ralentir ou d'arrêter la perfusion et administrer un traitement pharmacologique approprié et/ou prodiguer les soins de soutien qui s'imposent.

### Sensibilité et résistance

#### Risque potentiel d'échec thérapeutique en raison d'une résistance à l'antiviral

Les variants en circulation du virus SRAS-CoV-2 peuvent être associés à une résistance aux anticorps monoclonaux comme le sotrovimab. Les professionnels de la santé doivent régulièrement consulter les renseignements concernant la résistance aux antiviraux à la section [15 MICROBIOLOGIE](#) ainsi que la littérature, pour connaître l'information sur les variants particuliers et la résistance, car cette information peut être mise à jour périodiquement.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Les données sont insuffisantes pour évaluer les effets du sotrovimab sur la grossesse chez l'humain, tels que le risque d'anomalies congénitales majeures, de fausse couche ou d'issues défavorables pour la mère ou le fœtus liées au médicament. Le sotrovimab doit être administré pendant la grossesse seulement si les bienfaits attendus pour la mère justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Le sotrovimab n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction et le développement chez l'animal. Dans le cadre d'une épreuve de liaison à réactivité croisée faisant appel à une puce à protéines enrichie en protéines embryofœtales, aucune liaison hors cible n'a été détectée. Puisque le sotrovimab est une immunoglobuline G (IgG) humaine dont le domaine Fc a été modifié, il pourrait passer de la mère au

foetus en développement par le placenta. Le bienfait thérapeutique possible ou le risque de passage placentaire du sotrovimab pour le foetus en développement ne sont pas connus.

### **7.1.2 Allaitement**

Les données sur la présence du sotrovimab dans le lait humain, les effets sur le nourrisson allaité au sein ou les effets sur la production de lait sont insuffisantes. Il n'existe pas de données sur les animaux en lactation. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant doivent être soupesés, tout comme le besoin clinique de la mère d'un traitement par le sotrovimab et tout effet indésirable possible du sotrovimab ou de la pathologie sous-jacente de la mère sur le nourrisson allaité au sein. Les femmes atteintes de la COVID-19 qui allaitent doivent suivre les pratiques édictées par les lignes directrices cliniques pour éviter d'exposer le nourrisson à la COVID-19.

### **7.1.3 Enfants**

L'emploi du sotrovimab n'est pas autorisé chez les patients âgés de moins de 12 ans ou les adolescents pesant moins de 40 kg.

L'innocuité et l'efficacité du sotrovimab n'ont pas été évaluées chez les enfants (âgés de 17 ans ou moins). Compte tenu des données présentées plus haut (voir [1.1 Enfants \[12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg\]](#)), il est raisonnable d'envisager l'administration par perfusion i.v. d'une dose unique de sotrovimab aux adolescents âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg qui sont atteints de COVID-19 et qui présentent un risque élevé de progression de la maladie vers des symptômes graves nécessitant une hospitalisation.

### **7.1.4 Personnes âgées**

La pharmacocinétique du sotrovimab chez les patients de 65 ans ou plus n'a pas été quantifiée. Parmi les 430 patients qui ont reçu le sotrovimab dans l'étude COMET-ICE, 20 % avaient 65 ans ou plus et 10 % avaient plus de 70 ans. Dans le cadre des essais cliniques, aucun ajustement posologique n'a été apporté pour les patients de 65 ans ou plus (voir [14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'innocuité du sotrovimab a été évaluée pour la population indiquée dans le cadre d'une analyse intermédiaire d'une étude pivot en cours à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez 868 patients atteints de la COVID-19 non hospitalisés (COMET-ICE). Au cours de cette étude, les patients ont reçu une seule perfusion intraveineuse de 500 mg de sotrovimab (n = 430) ou un placebo (n = 438). Les cas de diarrhée ont été plus fréquents chez les sujets recevant le sotrovimab (1,4 %) que chez ceux recevant le placebo (0,7 %). Tous les autres effets indésirables dont la fréquence était  $\geq 1$  % sont survenus dans le groupe recevant le placebo, comme il est permis de voir dans le [Tableau 2](#). Deux patients ont dû interrompre leur traitement en raison d'une extravasation au point de perfusion, mais l'administration a pu être terminée. Aucune manifestation évocatrice d'une facilitation de l'infection par des anticorps n'a été observée.

Dans le cadre de l'étude COMET-ICE, les hospitalisations dues à la progression de la COVID-19 ont été

compilées dans les effets indésirables graves, ces derniers ayant été signalés chez 7 patients sur 430 (2 %) dans le groupe recevant le sotrovimab et chez 26 patients sur 438 (6 %) dans le groupe recevant le placebo.

Dans l'ensemble du programme clinique, un cas d'anaphylaxie a été signalé après la perfusion de sotrovimab dans le cadre d'une étude menée chez des patients hospitalisés; le patient a reçu de l'épinéphrine, et la réaction s'est résorbée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et les réactions liées à la perfusion](#)).

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des sujets lors de l'analyse intermédiaire de l'étude COMET-ICE.

**Tableau 2. Incidence des effets indésirables signalés chez au moins 1 % des sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement de l'étude COMET-ICE**

Appareil, système ou organe touché selon le MedDRA Terme privilégié	Sotrovimab à 500 mg (n = 430) n (%)	Placebo (n = 438) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	4 (< 1 %)	5 (1 %)
Diarrhée	6 (1 %)	3 (< 1 %)
Infections et infestations		
Pneumonie due à la COVID-19 <sup>a</sup>	4 (< 1 %)	14 (3 %)
Pneumonie	0	7 (2 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Déshydratation	0	5 (1 %)
Troubles du système nerveux		
Céphalée	3 (< 1 %)	9 (2 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	2 (< 1 %)	5 (1 %)

<sup>a</sup> Selon les rapports des investigateurs.

Deux sujets du groupe sotrovimab ont présenté une diverticulite aiguë (apparition le jour 50 et le jour 90 après le traitement, respectivement); tous deux avaient des antécédents de diverticulite. Les effets indésirables graves suivants ont été signalés chez au moins 2 sujets du groupe placebo dans chaque cas : pneumonie due à la COVID-19, pneumonie et/ou déshydratation. Dans le groupe sotrovimab, les effets indésirables graves suivants ont été signalés (1 cas chacun) : pneumonie due à la COVID-19, COVID-19, cancer du poumon non à petites cellules, occlusion de l'intestin grêle, hyperglycémie et diabète. Dans le groupe sous placebo, les effets indésirables graves suivants ont été signalés (1 cas chacun) : hypovolémie, insuffisance respiratoire aiguë, dyspnée, hypoxie, embolie pulmonaire, détresse respiratoire, pancréatite obstructive, diminution de la saturation en oxygène et lésion rénale aiguë.

## **Description de certains effets indésirables**

### ***Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et les réactions liées à la perfusion***

Un cas d'anaphylaxie a été signalé après la perfusion de sotrovimab dans le cadre d'une étude menée chez des patients hospitalisés; le patient a reçu de l'épinéphrine, et la réaction s'est résorbée.

Au cours de l'étude COMET-ICE, des réactions d'hypersensibilité immédiates et bénignes ont été observées chez 1 % des sujets traités par le sotrovimab et chez 1 % des sujets sous placebo. Les événements signalés survenus dans les 24 heures suivant l'administration du traitement à l'étude comprenaient les suivants : pyrexie, frissons, étourdissements, dyspnée, prurit, éruption cutanée et réactions liées à la perfusion. Tous les cas ont été considérés comme étant de grade 1 (léger) ou 2 (modéré). À la date de collecte des données, la moitié des événements observés dans le groupe sotrovimab s'étaient résolus, 2 autres étaient toujours présents et 1 événement s'était résolu avec séquelles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance](#)).

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants**

L'étude COMET-ICE ne comptait aucun patient âgé de moins de 18 ans; par conséquent, aucune donnée sur l'innocuité dans la population pédiatrique n'est disponible.

#### **8.3 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

#### **8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec le sotrovimab. Le sotrovimab n'est pas excrété par les reins ni métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYP); par conséquent, les interactions avec des médicaments administrés en

concomitance qui sont excrétés par les reins ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du CYP sont peu probables.

Les interactions avec les vaccins contre la COVID-19 n'ont pas été étudiées et ne peuvent donc pas être exclues.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec le sotrovimab. Le sotrovimab n'est pas excrété par les reins ni métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 (CYP); par conséquent, les interactions avec des médicaments administrés en concomitance qui sont excrétés par les reins ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du CYP sont peu probables.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal IgG1 humain recombinant qui se fixe avec une forte affinité à un épitope hautement conservé sur le domaine de liaison au récepteur de la protéine de spicule (S) du SRAS-CoV-2 (constante de dissociation  $K_d = 0,21$  nM), mais n'entre pas en compétition avec la liaison au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) humaine. Le domaine Fc du sotrovimab comprend les substitutions M428L et N434S des acides aminés (mutations LS) qui devraient prolonger la demi-vie de l'anticorps, sans avoir d'effet sur les fonctions effectrices induites par le domaine Fc de type sauvage, conformément aux évaluations en culture cellulaire.

### **10.3 Pharmacocinétique**

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal IgG dont le domaine Fc a été modifié et dont la demi-vie devrait être plus longue que celle d'un anticorps monoclonal IgG non modifié; cependant, la demi-vie du sotrovimab n'a pas été établie.

Un faible échantillonnage de concentrations sériques du sotrovimab jusqu'au jour 29 a démontré qu'une dose de 500 mg administrée en perfusion i.v. sur une période de 1 heure était associée à une

moyenne géométrique de la  $C_{\max}$  (à la fin d'une perfusion i.v. de 1 heure) de 137 µg/mL (N = 129, CV = 40 %) et à une moyenne géométrique des concentrations sériques au jour 29 de 34 µg/mL (N = 78, CV = 23 %).

## **Métabolisme**

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal IgG1 humain modifié dégradé par des enzymes protéolytiques largement distribuées dans tout l'organisme et non pas restreintes au tissu hépatique.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

**Enfants** : Les paramètres pharmacocinétiques du sotrovimab chez les enfants n'ont pas été évalués. D'après une échelle allométrique (qui tenait compte de l'effet des variations de poids corporel associées à l'âge sur la clairance et le volume de distribution), le schéma posologique recommandé chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg devrait entraîner des expositions sériques au sotrovimab comparables à celles observées chez les adultes (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

**Personnes âgées** : Parmi les 430 patients qui ont reçu le sotrovimab dans l'étude COMET-ICE, 20 % avaient 65 ans ou plus et 10 % avaient plus de 70 ans. L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique du sotrovimab n'a pas été établi.

**Insuffisance hépatique** : Aucun essai clinique n'a été mené afin d'évaluer les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du sotrovimab. L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du sotrovimab n'a pas été établi.

**Insuffisance rénale** : Aucun essai clinique n'a été mené afin d'évaluer les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du sotrovimab. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique du sotrovimab puisque les anticorps monoclonaux de poids moléculaire supérieur à 69 kDa ne sont pas éliminés par les reins. De même, la dialyse ne devrait avoir aucun effet sur la pharmacocinétique du sotrovimab.

Les effets des autres variables (p. ex. le sexe, la race, le poids corporel, la gravité de la maladie) sur la pharmacocinétique du sotrovimab ne sont pas connus.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver les flacons au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C dans leur boîte d'origine pour les protéger de la lumière. Ne pas congeler le produit.

La solution de sotrovimab contenue dans le flacon doit être diluée avant l'administration. La solution diluée de sotrovimab doit être utilisée sans délai. Si l'administration immédiate est impossible, la solution diluée peut être conservée jusqu'à 6 heures à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) ou jusqu'à 24 heures au réfrigérateur (de 2 à 8 °C). Si le produit est réfrigéré, le laisser reposer environ 15 minutes pour qu'il atteigne la température ambiante avant son administration (voir [4.3 Reconstitution](#)).

Le sotrovimab ne contient aucun agent de conservation. Jeter toute portion inutilisée du flacon uniservice.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

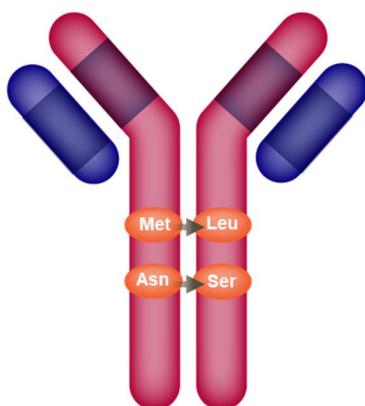
#### Substance pharmaceutique

**Nom propre :** sotrovimab pour injection

**Nom chimique :** sotrovimab

**Formule moléculaire et masse moléculaire :**  $C_{6492}H_{10092}N_{1744}O_{2038}S_{40}$  approximativement 149 kDa

**Formule de structure (image) :**



#### Caractéristiques du produit :

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G (IgG1) modifié produit dans une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. Il est constitué de deux chaînes polypeptidiques lourdes et de deux chaînes polypeptidiques légères, présentant des mutations de deux acides aminés (mutations LS) dans le domaine Fc.

Le sotrovimab pour injection est une solution stérile limpide, incolore ou jaune à brun qui ne contient aucun agent de conservation et qui se présente dans un flacon en verre uniservice (500 mg/8 mL). La solution a un pH de 6,0. Chaque millilitre (mL) contient 62,5 mg de sotrovimab dans une solution composée de L-histidine, de monochlorhydrate de L-histidine, de saccharose, de L-méthionine, de polysorbate 80 et d'eau pour injection.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

##### COVID-19 légère à modérée

L'efficacité du sotrovimab repose sur la première analyse intermédiaire de la phase III de l'étude en continu COMET-ICE. La première analyse intermédiaire prédéterminée a été menée après que 583 sujets répartis au hasard ont pu participer pendant au moins 29 jours à l'étude COMET-ICE.

COMET-ICE est un essai en cours à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo portant sur le sotrovimab dans le traitement de sujets adultes atteints de la COVID-19 légère ou modérée (sujets présentant des symptômes de COVID-19 qui n'étaient pas hospitalisés, mais qui présentaient un risque

de progression de la maladie).

Les sujets admissibles étaient âgés de 18 ans ou plus et devaient présenter au moins un des facteurs de risque de COVID-19 sévère suivants : diabète, obésité (IMC > 30), néphropathie chronique, insuffisance cardiaque congestive, maladie pulmonaire obstructive chronique, asthme modéré à sévère; ou étaient âgés de 55 ans ou plus, sans égard à la comorbidité. L'étude comprenait des patients présentant une infection symptomatique par le SRAS-CoV-2 confirmée par des analyses d'un laboratoire local et/ou des tests au point d'intervention, ainsi que des symptômes s'étant manifestés dans les 5 jours précédant l'inscription à l'étude. Les sujets atteints de COVID-19 sévère ayant besoin d'une oxygénothérapie ou d'une hospitalisation étaient exclus de l'essai. Les sujets ont reçu une perfusion intraveineuse unique de 500 mg de sotrovimab ou un placebo durant 1 heure.

Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients dont la COVID-19 avait progressé au jour 29; la progression était définie comme une hospitalisation de plus de 24 heures pour le traitement aigu de la maladie, ou le décès toutes causes confondues. Les paramètres secondaires clés comprenaient la progression vers une forme sévère de la COVID-19 et/ou atteinte respiratoire critique au jour 29 et la mortalité toutes causes confondues jusqu'au jour 29.

**Tableau 3. Résumé des caractéristiques démographiques des patients : essai COMET-ICE sur la COVID-19 légère à modérée, analyse intermédiaire<sup>a</sup>**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) Population en intention de traiter (ITT)	Âge médian (tranche)
COMET-ICE 214367 / (VIR-7831-5001)	Essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené chez des adultes atteints de COVID-19 légère ou modérée avec facteurs de risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19	Perfusion intraveineuse d'une dose unique : 500 mg de sotrovimab ou placebo	N = 583	53 (18-96)

<sup>a</sup> Date limite de collecte des données : 4 mars 2021.

Au début de l'étude, l'âge médian des sujets était de 53 ans (min.-max. : 18-96); 22 % des sujets avaient 65 ans ou plus, et 11 % avaient plus de 70 ans. Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient réparties de manière équilibrée entre les groupes de traitement (voir le [Tableau 4](#)).

**Tableau 4. Caractéristiques initiales : essai COMET-ICE sur la COVID-19 légère à modérée (population ITT)**

Caractéristique <sup>a</sup>	Sotrovimab à 500 mg (n = 291)	Placebo (n = 292)
Âge médian (min.-max.) <sup>b</sup>	53,0 (18-96)	52,5 (18-88)
Âge ≥ 65 ans	63 (22 %)	65 (22 %)
Âge > 70 ans	33 (11 %)	32 (11 %)
Hommes	135 (46 %)	131 (45 %)
Femmes	156 (54 %)	161 (55 %)
Race		
Blanche	254 (88 %)	252 (87 %)
Noire ou afro-américaine	16 (6 %)	22 (8 %)
Asiatique	17 (6 %)	17 (6 %)
Origine ethnique hispanique ou latino-américaine	190 (65 %)	178 (61 %)
Caractéristiques les plus fréquentes considérées comme des facteurs de risque de la progression de la COVID-19 <sup>c, d</sup>		
Obésité (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )	182 (63 %)	187 (64 %)
Âge ≥ 55 ans	135 (46 %)	141 (48 %)
Diabète nécessitant un traitement	66 (23 %)	66 (23 %)
Asthme modéré ou sévère	46 (16 %)	46 (16 %)
Nombre de caractéristiques présentes		
≤ 2	261 (89 %)	256 (88 %)
3 ou plus	30 (10 %)	36 (12 %)

<sup>a</sup> Sauf indication contraire, les valeurs sont exprimées sous la forme N (%).

<sup>b</sup> L'âge est imputé à partir de l'année de naissance. Aux fins du calcul de l'âge au moment de la sélection, la date de naissance est fixée au 30 juin.

<sup>c</sup> Les caractéristiques les plus fréquentes sont celles dont l'incidence est > 10 %.

<sup>d</sup> Les problèmes de santé considérés comme des facteurs de risque de progression présents au moment de la sélection comprenaient : le diabète (nécessitant un traitement), l'obésité (le seuil d'obésité selon l'IMC était au départ fixé à > 30, mais il a été augmenté à > 35 en vertu de la modification 1 du protocole; les données sont présentées en fonction du seuil d'IMC en vigueur au moment de la sélection du patient), la néphropathie chronique (débit de filtration glomérulaire estimé < 60 selon la formule MDRD), l'insuffisance cardiaque congestive (classe II de la NYHA ou classe supérieure), la maladie pulmonaire obstructive chronique (antécédents de bronchite chronique, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'emphysème

avec dyspnée à l'effort) et asthme modéré ou sévère (sujet ayant besoin d'un stéroïde par inhalation pour maîtriser les symptômes ou à qui on a prescrit des stéroïdes oraux au cours de l'année précédente).

## 14.2 Résultats de l'étude

### COVID-19 légère à modérée

Au cours de l'étude COMET-ICE, on a observé 21 (7 %) cas du paramètre d'évaluation principal (hospitalisation de plus de 24 heures pour le traitement aigu de toute maladie ou décès toutes causes confondues [au jour 29]) dans le groupe placebo, comparativement à 3 (1 %) dans le groupe sotrovimab. Le [Tableau 5](#) présente les résultats.

**Tableau 5. Résultats provisoires relatifs à l'efficacité chez les adultes atteints de COVID-19 légère à modérée (population ITT)<sup>a</sup>**

	Sotrovimab (n = 291)	Placebo (n = 292)
<b>Paramètre d'évaluation principal</b>		
<b>Progression de la COVID-19, définie comme une hospitalisation de &gt; 24 heures pour le traitement aigu de toute maladie ou le décès toutes causes confondues (au jour 29)</b>		
Proportion (n, %) <sup>b</sup>	3 (1 %)	21 (7 %)
Réduction ajustée du risque relatif <sup>c</sup> (IC à 97,24 %)	85 % (44 %, 96 %)	
Différence de risque ajustée <sup>c</sup>	-8,05	
Valeur p	0,002	
<b>Paramètres d'évaluation secondaires</b>		
<b>Progression vers une forme sévère de la COVID-19 et/ou atteinte respiratoire critique<sup>d</sup> (au jour 29)</b>		
Proportion (n, %) <sup>e</sup>	2 (< 1 %)	19 (7 %)
<b>Mortalité toutes causes confondues (au jour 29)</b>		
Proportion (n, %)	0	1 (< 1 %)

<sup>a</sup> Date limite de collecte des données : 4 mars 2021.

<sup>b</sup> Aucun sujet du groupe sotrovimab n'a été admis aux soins intensifs, comparativement à 5 sujets du groupe placebo.

<sup>c</sup> Ajustée en fonction de la durée des symptômes ( $\leq 3$ ,  $\geq 4$  jours), de l'âge ( $\leq 70$ ,  $> 70$  ans) et du sexe (masculin, féminin).

<sup>d</sup> Définie comme le besoin d'oxygène d'appoint (canule nasale/masque à faible débit, oxygène à haut débit, ventilation non effractive, ventilation mécanique ou oxygénation par membrane extracorporelle [ECMO]).

<sup>e</sup> Aucun sujet du groupe sotrovimab n'a eu besoin d'oxygène à haut débit, d'un masque sans réinspiration ou de ventilation mécanique, comparativement à 7 sujets du groupe placebo.

L'analyse finale de l'étude COMET-ICE comprenait 1057 sujets. D'après cette analyse mise à jour, on a observé 30 cas du paramètre d'évaluation principal dans le groupe placebo, comparativement à 6 cas dans le groupe sotrovimab. La réduction estimée ajustée du risque relatif pour le paramètre

d'évaluation principal était de 79 % (IC à 95 % : 50 %, 91 %), et la différence de risque ajustée était de 6,34.

#### **14.4 Immunogénicité**

Les données sur l'immunogénicité ne sont pas disponibles actuellement. En raison des propriétés immunogènes potentielles des traitements à base de protéines et de peptides, des anticorps dirigés contre le sotrovimab pourraient se former après le traitement.

### **15 MICROBIOLOGIE**

#### **Activité antivirale**

L'activité de neutralisation en culture cellulaire du sotrovimab contre le SRAS-CoV-2 (isolat USA WA1/2020) a été mesurée selon un modèle concentration-réponse dans une culture de cellules Vero E6. Le sotrovimab a neutralisé le SRAS-CoV-2 à une CE<sub>50</sub> moyenne de 0,67 nM (100,1 ng/mL) et à une CE<sub>90</sub> moyenne de 1,2 nM (186,3 ng/mL).

Le sotrovimab a activé les récepteurs FcγR *in vitro* lors de l'emploi de cellules Jurkat exprimant le FcγRIIa (allèles R131 à faible affinité et H131 à forte affinité), le FcγRIIIa (allèles F158 à faible affinité et V158 à forte affinité) et le FcγRIIb. Le sotrovimab a affiché une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) *in vitro* lors de l'emploi de cellules tueuses naturelles (NK) humaines isolées après un engagement avec des cellules cibles exprimant la protéine de spicule. Le sotrovimab a également induit une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) dans des tests sur des cellules faisant appel à des monocytes CD14+ ciblant des cellules exprimant la protéine de spicule.

Une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2 a été démontrée dans un modèle de hamster doré (syrien) à l'aide d'une dose unique d'une version du sotrovimab non modifiée (pas de mutations LS dans le domaine Fc) qui a été administrée par voie intrapéritonéale 24 heures ou 48 heures avant l'infection. Chez les animaux qui ont reçu 5 mg/kg ou plus d'anticorps, une amélioration marquée en ce qui concerne la perte de poids corporel et une diminution significative de la charge totale d'ARN viral du SRAS-CoV-2 dans les poumons ont été observées par rapport aux animaux qui ont reçu seulement l'excipient ou les anticorps témoins. La concentration de virus infectieux dans les poumons (mesurée en fonction de la DICT50) était significativement diminuée par rapport au groupe témoin chez les hamsters ayant reçu 0,5 mg/kg ou plus d'anticorps.

#### **Facilitation de l'infection par des anticorps**

Le risque que le sotrovimab puisse favoriser l'entrée et la réplication virales par des cellules immunitaires a été étudié dans des cellules U937, des cellules dendritiques humaines dérivées de monocytes primaires et des cellules mononucléées du sang périphérique. Cette expérience n'a révélé aucune infection virale productive dans les cellules immunitaires exposées au SRAS-CoV-2 à des concentrations de sotrovimab allant de 1 fois inférieures à 1000 fois inférieures à la valeur de la CE<sub>50</sub>.

Aucun signe de facilitation de l'infection par des anticorps n'a été observé dans un modèle de hamster doré (syrien) de SRAS-CoV-2, comme en témoigne l'amélioration des paramètres mesurés, soit le poids corporel, la charge totale d'ARN viral dans les poumons et la concentration de virus infectieux mesurée d'après la DICT50, chez les hamsters qui avaient reçu une version non modifiée du sotrovimab (pas de mutations LS dans le domaine Fc) par voie intrapéritonéale.

## Résistance aux antiviraux

Il existe un risque potentiel d'échec thérapeutique lié à l'apparition de variants du virus qui résisteraient au sotrovimab. Les fournisseurs de soins de santé qui prescrivent le médicament doivent tenir compte de la prévalence des variants du SRAS-CoV-2 dans leur région, si ces données sont disponibles, lorsqu'ils envisagent les options thérapeutiques. Une substitution E340A sur l'acide aminé dans la protéine de spicule a été détectée dans une sélection de culture cellulaire d'un variant résistant du virus; son activité était 100 fois inférieure dans une particule pseudovirale (PPV) pseudotypée. Cette substitution se situe dans l'épitope conservé du sotrovimab, qui comporte 23 acides aminés. L'évaluation de la PPV pseudotypée dans une culture cellulaire a révélé que les polymorphismes de séquence de l'épitope P337H/L/R/T et E340A/K/G réduisaient la sensibilité au sotrovimab, selon le facteur de variation de la valeur de la CE<sub>50</sub> indiqué entre parenthèses : E340K (> 297), P337R (> 276), P337L (180), E340A (> 100), E340G (27), P337H (7,5) et P337T (5,4). La présence du variant D614G hautement prévalent, soit seul ou en association, n'a pas altéré la neutralisation du sotrovimab.

Des évaluations *in vitro* des virus pseudotypés révèlent que le sotrovimab conserve son activité contre les protéines de spicule des variants Alpha (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 2,3; B.1.1.7 : H69-, V70-, Y144-, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H), Bêta (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 0,6; B.1.351 : L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V), Gamma (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 0,35; P.1 : D138Y, D614G, E484K, H655Y, K417T, L18F, N501Y, P26S, R190S, T1027I, T20N, V1176F), Epsilon (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 0,7; B.1.427/B.1.429 : D614G, L452R, S13I, W152C), Iota (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 0,6; B.1.526 : L5F, T95I, D253G, E484K, D614G, A701V), Kappa (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 0,7; B.1.617.1 : T95I, G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R et Q1071H) et Delta (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 1,0; B.1.617.2 : T19R, G142D, E156G, F157-, R158-, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N). Les données de microneutralisation disponibles à ce jour concernant des variants authentiques du SRAS-CoV-2 indiquent que le sotrovimab garde son activité contre les variants Alpha (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 3), Bêta (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 1,2) et Gamma (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 1,6).

Des données limitées de détermination des séquences nucléotidiques provenant de 218 participants indiquent que 9 participants (5 ayant reçu le placebo et 4, le sotrovimab) inscrits à l'étude COMET-ICE étaient infectés par le variant Epsilon (B.1.427/B.1.429; S13I, W152C, L452R), et que la maladie a progressé jusqu'à l'hospitalisation chez 1 sujet traité par le sotrovimab. Deux autres participants du groupe placebo étaient porteurs du variant L452R seulement. Aucun participant n'était infecté par le SRAS-CoV-2 exprimant l'ensemble des substitutions de la protéine de spicule caractéristiques des variants Alpha (B.1.1.7), Bêta (B.1.351) ou Gamma (P.1). Un participant du groupe placebo était porteur du variant N501Y au début de l'étude.

Des variants de l'épitope ont été détectés après le début de l'étude COMET-ICE chez 8 participants de la cohorte recevant le sotrovimab (substitutions de la protéine de spicule E340K [4 sujets : fréquence allélique ≥ 99,7 %]; A344V [6,2 %]; K356R [7,5 %]; S359G [2 sujets : 12,2 % et 8,3 %]). Parmi les variants détectés initialement et par la suite, les phénotypes des substitutions L335F, G339C, E340A, E340K, R346I, K356N, K356R, R357I, I358V et S359G ont été évalués au moyen d'un système de PPV pseudotypé. Les substitutions E340A et E340K confèrent une susceptibilité réduite au sotrovimab (variation de la valeur de la CE<sub>50</sub> plus de 100 fois supérieure et plus de 297 fois supérieure, respectivement). L'effet du sotrovimab sur les substitutions L335F (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 0,8), G339C (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 1,2), R346I (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 1,7), K356N (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 1,1) K356R (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 0,8), R357I (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 1), I358V (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 0,7) et S359G (facteur de variation de la CE<sub>50</sub> de 0,8) est conservé. La portée clinique de ces variants n'est pas encore connue. La collecte et

l'analyse des données se poursuivent.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale**

Dans le cadre d'une étude de toxicité d'une durée de 2 semaines portant sur l'administration de doses répétées à des macaques de Buffon, le sotrovimab n'a pas eu d'effets indésirables lorsqu'il a été administré par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg.

Dans une étude de réactivité croisée sur des tissus adultes humains et simiens, aucune fixation spécifique n'a été détectée.

Dans le cadre d'une épreuve de liaison à réactivité croisée faisant appel à une puce à protéines enrichies en protéines embryofœtales, aucune liaison hors cible n'a été détectée relativement au sotrovimab.

### **Cancérogénicité et génotoxicité**

Aucune étude n'a été menée sur les effets cancérogènes et génotoxiques du sotrovimab.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Aucune étude n'a été menée sur la toxicité non clinique du sotrovimab pour la reproduction et le développement.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE MÉDICAMENT CONTRE LA COVID-19 SUR LA BASE DE DONNÉES LIMITÉES D'ESSAIS CLINIQUES MENÉS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN ET/OU DE RENSEIGNEMENTS LIMITÉS SUR LA QUALITÉ.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

### **Pr**Sotrovimab pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre le **sotrovimab**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet du **sotrovimab**.

#### **Pour quoi le sotrovimab est-il utilisé?**

Le sotrovimab est un médicament en cours d'étude pour la prévention de l'aggravation de la COVID-19. Le sotrovimab peut être administré si vous ou votre enfant êtes âgés de 12 ans ou plus et pesez au moins 40 kg (kilogrammes) et que vous n'êtes pas déjà à l'hôpital. Le sotrovimab est administré uniquement aux patients qui présentent un risque élevé d'être hospitalisés ou de mourir des suites de la COVID-19, en raison de leur âge ou de leur état de santé. Votre professionnel de la santé décidera si vous ou votre enfant devriez recevoir le sotrovimab.

L'usage du sotrovimab n'est pas autorisé chez les patients :

- qui sont hospitalisés pour le traitement de la COVID-19; OU
- qui reçoivent de l'oxygène pour les aider à respirer en raison de la COVID-19.

#### **Comment le sotrovimab agit-il?**

La COVID-19 est causée par un coronavirus (SRAS-CoV-2). Vous pouvez contracter la COVID-19 par contact avec une autre personne porteuse du virus.

Le sotrovimab est un anticorps monoclonal, un type de protéine qui se lie à la protéine de spicule du SRAS-CoV-2, le coronavirus qui cause la COVID-19, et qui empêche le virus de pénétrer dans les cellules saines de l'organisme et de les infecter. Le sotrovimab peut contribuer à réduire votre risque de progression de la COVID-19 légère ou modérée vers une forme sévère de l'infection nécessitant une hospitalisation.

#### **Quels sont les ingrédients dans le sotrovimab?**

Ingrédient médicamenteux : sotrovimab.

Ingrédients non médicamenteux : eau pour injection, L-histidine, L-méthionine, monochlorhydrate de L-histidine, polysorbate 80 et saccharose.

## **Le sotrovimab est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Solution de sotrovimab à 500 mg/8 mL (62,5 mg/mL).

## **Ne prenez pas le sotrovimab si :**

Vous avez déjà eu une réaction allergique au sotrovimab ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux énumérés ci-dessus.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre le sotrovimab, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- êtes allergique à des médicaments;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez ou prévoyez allaiter un enfant;
- avez une maladie grave;
- prenez des médicaments (sur ordonnance, en vente libre, des vitamines ou des produits à base d'herbes médicinales).

## **Grossesse**

- Avisez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
  - Il n'y a pas de renseignements suffisants pour avoir la certitude que l'utilisation du sotrovimab est sûre durant la grossesse.
  - Le sotrovimab sera administré uniquement si les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques potentiels auxquels vous et votre enfant à naître serez exposés.

## **Allaitement**

- Avisez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez le faire.
  - Il n'est pas encore connu si le sotrovimab ou le virus de la COVID-19 passent dans le lait maternel humain et quels en seraient les effets sur le bébé ou la production du lait.
  - Votre professionnel de la santé vous aidera à décider s'il convient de poursuivre l'allaitement ou d'entreprendre un traitement par le sotrovimab.
  - Vous devrez tenir compte des bienfaits potentiels qu'aurait sur vous un traitement, comparativement aux bienfaits et aux risques sur la santé de votre enfant si vous allaitez ce dernier.

## **Autres mises en garde à connaître :**

L'un des effets secondaires possibles du sotrovimab est une **réaction allergique**, laquelle peut se produire pendant ou après l'administration du sotrovimab par perfusion. De telles réactions peuvent être graves ou mettre la vie en danger. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre des signes et symptômes de réaction allergique suivants : fièvre; frissons; nausées; maux de tête; essoufflement; basse pression (hypotension) ou haute pression (hypertension); accélération ou ralentissement du rythme cardiaque; gêne ou douleur dans la poitrine; faiblesse; confusion; fatigue; respiration sifflante; gonflement des lèvres, du visage ou de la gorge; éruption cutanée, y compris l'urticaire; démangeaisons; douleurs musculaires; étourdissements et transpiration.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.**

### Comment prendre le sotrovimab :

- Le sotrovimab vous sera administré par un professionnel de la santé qualifié, par voie intraveineuse (dans une veine) sur une période de 60 minutes.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre état durant la perfusion et pendant 1 heure après l'administration du sotrovimab.

### Dose habituelle :

Le sotrovimab est administré une seule fois. La dose recommandée est de 500 mg (milligrammes).

### Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de sotrovimab, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au sotrovimab?

L'administration d'un médicament dans les veines peut avoir les effets secondaires suivants : douleur brève lors de l'insertion de l'aiguille, saignement, ecchymose (« bleu »), endolorissement, enflure et infection au point d'injection.

Si vous présentez des signes ou des symptômes de réactions liées à la perfusion ou de réactions allergiques (voir le tableau ci-dessous), dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

Certaines personnes ont eu la diarrhée après avoir reçu le sotrovimab.

Cette liste ne contient pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez le sotrovimab. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Peu de gens ont reçu le sotrovimab. Des effets secondaires graves et imprévus pourraient survenir. Il est possible que tous les risques inhérents à la prise du sotrovimab ne soient pas connus à l'heure actuelle.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Réaction liée à la perfusion</b>  Fièvre, frissons, nausées ou maux de cœur, mal de tête, difficulté à respirer, oppression thoracique, chute ou hausse de la pression artérielle, enflure du visage,		X	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
irritation de la gorge, éruption cutanée accompagnée d'urticaire, démangeaisons ou éruption cutanée qui démange, douleurs musculaires, battements de cœur irréguliers, faible taux d'oxygène dans le sang, transpiration accrue, étourdissements ou vertige			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Il est possible que le sotrovimab nuise à la capacité de votre organisme de lutter contre une future infection par le SRAS-CoV-2. De même, le sotrovimab pourrait réduire la réponse immunitaire de votre organisme à un vaccin contre le SRAS-CoV-2. Des études n'ont pas été menées pour évaluer ces risques particuliers. Pour toute question, consultez votre fournisseur de soins de santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Pour en savoir davantage au sujet du sotrovimab :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.gsk.ca/>), ou peut être obtenu en

téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 14 septembre 2021

PRODUCT MONOGRAPH  
INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION

**P<sup>r</sup>Sotrovimab for injection**

Solution for infusion, 500 mg/8 mL (62.5 mg/mL) single use vial

ATC Classification: Specific Immunoglobulin  
(Anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibody)

HEALTH CANADA HAS AUTHORIZED THE SALE OF THIS COVID-19 DRUG BASED ON LIMITED CLINICAL TESTING IN HUMANS AND/OR QUALITY INFORMATION

Sotrovimab is indicated for the treatment of mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19), confirmed by direct SARS-CoV-2 viral testing, in adults and adolescents (12 years of age and older weighing at least 40 kg) who are at high risk for progressing to hospitalization and/or death.

The use of sotrovimab is permitted under an interim authorization delivered in accordance with section 5 of the COVID-19 Interim order (IO)\*, pending the results of trials to verify its clinical benefit. Patients should be advised of the nature of the authorization. The interim authorization is associated with Terms and Conditions that need to be met by the sponsor to ascertain the continued quality, safety and efficacy of the product. For further information on authorization under this pathway, please refer to Health Canada's IO Respecting the Importation, Sale and Advertising of Drugs for Use in Relation to COVID-19.

\* <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugsvaccines-treatments/interim-order-import-sale-advertising-drugs.html#a2.8>

Circulating SARS-CoV-2 viral variants may be associated with resistance to monoclonal antibodies. Health professionals should routinely review the Antiviral Resistance information in Section 15 MICROBIOLOGY, in conjunction with literature, for details regarding specific variants and resistance.

GlaxoSmithKline Inc.  
7333 Mississauga Road  
Mississauga, Ontario  
L5N 6L4

Date of Initial Authorization:  
July 30, 2021

Date of Revision:  
September 14, 2021

Submission Control Number: 255479

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.  
©2021 GSK group of companies or its licensor.

## RECENT MAJOR LABEL CHANGES

None.

## TABLE OF CONTENTS

<b>TABLE OF CONTENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Pediatrics (12 years of age and older weighing at least 40 kg) .....	4
1.2 Geriatrics.....	4
<b>2 CONTRAINDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Dosing considerations.....	5
4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment .....	6
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration .....	7
<b>5 OVERDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING</b> .....	<b>8</b>
<b>7 WARNINGS AND PRECAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Special Populations .....	9
7.1.1 Pregnant Women .....	9
7.1.2 Breast-feeding.....	9
7.1.3 Pediatrics.....	9
7.1.4 Geriatrics.....	10
<b>8 ADVERSE REACTIONS</b> .....	<b>10</b>
8.1 Adverse Reaction Overview .....	10
8.2 Clinical Trial Adverse Reactions .....	10
8.2.1 Clinical Trial Adverse Reactions – Pediatrics.....	12
8.3 Abnormal Laboratory Findings: Hematologic, Clinical Chemistry and Other Quantitative Data.....	12
8.4 Post-Market Adverse Reactions.....	12
<b>9 DRUG INTERACTIONS</b> .....	<b>12</b>
9.2 Drug Interactions Overview .....	12

9.3	Drug-Behavioural Interactions.....	12
9.4	Drug-Drug Interactions .....	12
9.5	Drug-Food Interactions.....	12
9.6	Drug-Herb Interactions .....	12
9.7	Drug-Laboratory Test Interactions.....	13
<b>10</b>	<b>CLINICAL PHARMACOLOGY.....</b>	<b>13</b>
10.1	Mechanism of Action .....	13
10.3	Pharmacokinetics.....	13
<b>11</b>	<b>STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL.....</b>	<b>14</b>
	<b>PART II: SCIENTIFIC INFORMATION .....</b>	<b>15</b>
<b>13</b>	<b>PHARMACEUTICAL INFORMATION .....</b>	<b>15</b>
<b>14</b>	<b>CLINICAL TRIALS .....</b>	<b>15</b>
14.1	Trial Design and Study Demographics .....	15
14.2	Study Results.....	17
14.4	Immunogenicity .....	18
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGY .....</b>	<b>18</b>
<b>16</b>	<b>NON-CLINICAL TOXICOLOGY .....</b>	<b>20</b>
	<b>PATIENT MEDICATION INFORMATION .....</b>	<b>21</b>

## **PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION**

### **1 INDICATIONS**

Sotrovimab is indicated for the treatment of mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19), confirmed by direct SARS-CoV-2 viral testing, in adults and adolescents (12 years of age and older weighing at least 40 kg) who are at high risk for progressing to hospitalization and/or death.

Sotrovimab is not authorized for use in patients:

- who are hospitalized due to COVID-19, OR
- who require oxygen therapy due to COVID-19, OR
- who require an increase in baseline oxygen flow rate due to COVID-19 (in those on chronic oxygen therapy due to underlying non-COVID-19 related comorbidity).

Treatment with sotrovimab has not been shown to benefit patients hospitalized due to COVID-19. SARS CoV-2 monoclonal antibodies may be associated with worse clinical outcomes when administered to hospitalized patients with COVID-19 requiring high flow oxygen or mechanical ventilation.

Circulating SARS-CoV-2 viral variants may be associated with resistance to monoclonal antibodies. Health professionals should routinely review the Antiviral Resistance information in Section [15 MICROBIOLOGY](#), in conjunction with literature, for details regarding specific variants and resistance, which may be updated regularly.

#### **1.1 Pediatrics (12 years of age and older weighing at least 40 kg)**

Sotrovimab is not authorized for use in patients younger than 12 years of age or adolescents weighing less than 40 kg. The safety and efficacy (effectiveness) of sotrovimab have not been assessed in pediatric patients (< 18 years of age). The recommended dosing regimen in patients 12-17 years of age, weighing at least 40 kg, is expected to result in comparable serum exposures of sotrovimab as those observed in adults based on an allometric scaling approach (which accounted for the effect of body weight changes associated with age on clearance and volume of distribution). Close monitoring in this patient population is highly recommended.

#### **1.2 Geriatrics**

No dosage adjustment is required in patients over 65 years of age (see [10.3 Pharmacokinetics – Special Populations and Conditions](#)).

### **2 CONTRAINDICATIONS**

Sotrovimab is contraindicated in those who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation, including any non-medicinal ingredient, or component of the container. For a complete listing, see [6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING](#).

## 4 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 4.1 Dosing considerations

Sotrovimab must be diluted prior to administration. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see [4.3 Reconstitution](#). Sotrovimab should be prepared and administered by a qualified healthcare professional.

Sotrovimab is administered as a single intravenous (IV) infusion and must not be administered as an intravenous push or bolus.

Sotrovimab should only be administered in settings in which health care providers have immediate access to medications to treat a severe reaction, such as severe infusion reaction or anaphylaxis, and the ability to activate the emergency medical system (EMS), as necessary. Patients should be monitored during and for at least 1 hour after administration of sotrovimab.

Sotrovimab should be administered to patients with mild/moderate COVID-19 as soon as possible after the onset of symptoms and confirmation of disease by a positive result obtained using a direct SARS-CoV-2 validated testing method.

#### Patient Selection

Sotrovimab is authorized for the treatment of patients with mild to moderate COVID-19 infection at high risk of hospitalization and/or death. To aid in determining the risk of hospitalization or death, prescribers should consider national or international guidelines. For example, the Public Health Agency of Canada, at:

<https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/guidance-documents/signs-symptoms-severity.html>

In the pivotal trial of sotrovimab in ambulatory patients with mild to moderate COVID-19, high risk was defined as any patient who met at least one of the following criteria:

- Advanced age (55 years of age or older), irrespective of comorbidities.
- 18 years of age or older AND presence of one or more of the following comorbidities:
  - diabetes (requiring medication)
  - obesity (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)
  - chronic kidney disease (i.e., eGFR < 60 by MDRD)
  - congestive heart failure (NYHA class II or more)
  - chronic obstructive pulmonary disease (history of chronic bronchitis, chronic obstructive lung disease, or emphysema with dyspnea on physical exertion)
  - moderate to severe asthma (participant requires an inhaled steroid to control symptoms or has been prescribed a course of oral steroids in the past year)

## 4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment

The recommended dose is 500 mg sotrovimab administered as a single intravenous infusion.

### ***Pediatrics (12 years of age and older, weighing at least 40 kg)***

No dosage adjustment is required in pediatric patients who are 12 years of age or older and weigh at least 40 kg. Sotrovimab is not recommended for pediatric patients who are younger than 12 years of age or who weigh less than 40 kg (see [10.3 Pharmacokinetics – Special Populations and Conditions](#)).

### ***Geriatrics***

The pharmacokinetics of sotrovimab have not been quantified in patients aged 65 years or older. However, a dosage adjustment is not expected to be necessary based on experience with other monoclonal antibodies. In clinical trials, no dosage adjustment was made for patients 65 years of age or older (see [10.3 Pharmacokinetics – Special Populations and Conditions](#)).

### ***Pregnant or breast-feeding women***

No dosage adjustment is recommended in pregnant or breast-feeding women (see [7.1.1 Pregnant Women](#) and [7.1.2 Breast-feeding](#)).

### ***Renal impairment***

No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see [10.3 Pharmacokinetics – Special Populations and Conditions](#)).

### ***Hepatic impairment***

The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics (PK) of sotrovimab have not been evaluated. It is unknown whether hepatic impairment affects the PK of sotrovimab (see [10.3 Pharmacokinetics – Special Populations and Conditions](#)).

## 4.3 Reconstitution

No reconstitution of sotrovimab is required. A diluted infusion solution must be prepared using aseptic technique:

### Instructions for Preparation

- 1) Gather the materials for preparation:
  - Polyvinyl chloride (PVC) or polyolefin (PO), sterile prefilled 100 mL infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% dextrose for injection.
  - One vial of sotrovimab (500 mg/8 mL).
- 2) Remove one vial of sotrovimab from refrigerated storage and allow to equilibrate to room temperature, protected from light, for at least 15 minutes.
- 3) Visually inspect the vial to ensure it is free from particulate matter and that there is no visible damage to the vial. Should either be observed, the solution must be discarded, and fresh solution prepared. Sotrovimab is a clear, colourless or yellow to brown solution.
- 4) Gently swirl the vial several times before use without creating air bubbles. Do not shake or vigorously agitate the vial.

- 5) Withdraw 8 mL from an infusion bag containing 100 mL of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 5% dextrose for injection.
- 6) Withdraw 8 mL from the vial of sotrovimab.
- 7) Inject the 8 mL of sotrovimab into the infusion bag via the septum.
- 8) Discard any unused portion left in the vial as the product contains no preservative. The vial is single use only and should only be used for one patient.
- 9) Prior to the infusion, gently rock the infusion bag back and forth 3 to 5 times. Do not invert the infusion bag. Avoid forming air bubbles.
- 10) This product contains no preservative; and therefore, the diluted infusion solution should be administered immediately. If immediate administration is not possible, store the diluted solution of sotrovimab up to 6 hours at room temperature (up to 25°C) or refrigerated up to 24 hours (2°C to 8°C).

#### 4.4 Administration

Sotrovimab is only to be administered as a single intravenous (IV) infusion. Sotrovimab must be administered by a qualified health professional using aseptic technique.

- Gather the recommended materials for infusion:
  - Polyvinyl chloride (PVC) or polyolefin (PO) infusion set;
  - A 0.2 micron polyethersulfone (PES) filter is recommended.
- Attach the infusion set to the IV bag using standard bore tubing.
- Prime the infusion set.
- Administer as an IV infusion over 60 minutes at room temperature. Do not administer as an IV push or bolus.
- The prepared infusion solution should not be administered simultaneously with any other medication. The compatibility of sotrovimab with IV solutions and medications other than 0.9% sodium chloride solution and 5% dextrose for injection is not known.
- Administer the entire infusion solution, at a rate of 100 mL/hr, in the bag via pump or gravity through an intravenous line containing a sterile, in-line or add-on 0.2-micron polyethersulfone (PES) filter. Due to potential overflow of prefilled bags, the entire infusion solution in the bag should be administered to avoid underdosage.
- The infusion rate should be slowed or stopped if the patient develops an infusion reaction, and appropriate supportive care provided (see [2 Contraindications](#), and [7 Warnings and Precautions, Hypersensitivity Including Anaphylaxis and Infusion-Related Reactions](#)).
- The patient should be clinically monitored during drug administration and for 1 hour after infusion of sotrovimab is completed. (see [7 Warnings and Precautions, Hypersensitivity Including Anaphylaxis and Infusion-Related Reactions](#)).
- There may be unforeseen scenarios that may lead to an infusion being paused, other than for an infusion related reaction (IRR) or other drug-related adverse event (AE). Examples may include local infusion site extravasation or IV-line blockade which may be caused by patient upper limb movements, improper IV access or malfunctioning of IV hardware. Based on the knowledge that sotrovimab is not anticipated to cause local irritation based on its chemical properties, it is recommended that healthcare professionals follow local guidelines and medical judgment in the event of a slow-down or pause in the administration of sotrovimab for reasons other than IRRs or other drug-related adverse events. The infusion may be resumed based on the medical judgement

of the healthcare provider, keeping in mind that diluted solutions of sotrovimab may be stored at room temperature up to 6 hours, and following the other instructions in the Product Monograph.

## 5 OVERDOSAGE

There is no specific antidote for an overdose with sotrovimab. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

For management of a suspected drug overdose, contact your regional poison control centre.

## 6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING

To help ensure the traceability of biologic products, including biosimilars, health professionals should recognize the importance of recording both the brand name and the non-proprietary (active ingredient) name as well as other product-specific identifiers such as the Drug Identification Number (DIN) and the batch/lot number of the product supplied.

**Table 1.** Dosage Forms, Strengths, Composition and Packaging

Route of Administration	Dosage Form / Strength/Composition	Non-medicinal Ingredients
Intravenous infusion	Solution for intravenous infusion after dilution / 500 mg/8 mL (62.5 mg/mL)	<ul style="list-style-type: none"><li>• L-histidine</li><li>• L-histidine monohydrochloride</li><li>• L-methionine</li><li>• polysorbate 80</li><li>• sucrose</li><li>• water for injection</li></ul>

Sotrovimab is supplied in a single-use glass vial with a rubber stopper (not made with natural rubber latex) and flip-off aluminium over-seal. Each carton contains one vial.

## 7 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### General

There are limited clinical data available for sotrovimab. Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with sotrovimab use.

### Immune

#### Hypersensitivity and Anaphylaxis

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with administration of sotrovimab (see [8 ADVERSE REACTIONS](#)). If signs or symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur during infusion, immediately discontinue administration and initiate appropriate medications and/or supportive care.

## Infusion-Related Reactions

Infusion-related reactions (IRR) have been observed with IV administration of sotrovimab. These reactions may be severe or life threatening (see [8 ADVERSE REACTIONS](#)). Signs and symptoms of infusion-related reactions include, but are not limited to the following: fever, difficulty breathing, reduced oxygen saturation, chills, nausea, arrhythmia (e.g. atrial fibrillation, tachycardia, bradycardia), headache, bronchospasm, hypotension, hypertension, angioedema, throat irritation, rash including urticaria, pruritus, myalgia, dizziness, fatigue and diaphoresis. If an infusion-related reaction occurs, consider slowing or stopping the infusion and administer appropriate medications and/or supportive care.

## **Sensitivity/Resistance**

### Potential Risk of Treatment Failure due to Antiviral Resistance

Circulating SARS-CoV-2 viral variants may be associated with resistance to monoclonal antibodies such as sotrovimab. Health care professionals should routinely review the Antiviral Resistance information in section [15 MICROBIOLOGY](#), in conjunction with literature, for details regarding specific variants and resistance as it may be updated regularly.

## **7.1 Special Populations**

### **7.1.1 Pregnant Women**

There are insufficient data to evaluate the effects of sotrovimab on human pregnancy, such as the drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Sotrovimab should be used during pregnancy only if the expected benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.

No animal reproductive and developmental studies have been conducted with sotrovimab. In a cross-reactive binding assay using a protein array enriched for human embryofetal proteins, no off-target binding was detected. Since sotrovimab is an Fc-engineered human immunoglobulin G (IgG), it has the potential for placental transfer from the mother to the developing fetus. The potential treatment benefit or risk of placental transfer of sotrovimab to the developing fetus is not known.

### **7.1.2 Breast-feeding**

There are insufficient data on the presence of sotrovimab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. There are no data in lactating animals. The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with the mother's clinical need for sotrovimab and any potential adverse effects on the breastfed child from sotrovimab or from the underlying maternal condition. Individuals with COVID-19 who are breastfeeding should follow practices according to clinical guidelines to avoid exposing the infant to COVID-19.

### **7.1.3 Pediatrics**

Sotrovimab is not authorized for use in patients younger than 12 years of age or adolescents weighing less than 40 kg.

The safety and efficacy of sotrovimab have not been assessed in pediatric patients (17 years of age and younger). As per above (see [1.1 Pediatrics \(12 years of age and older weighing at least 40 kg\)](#)) it is reasonable to consider a single intravenous dose of sotrovimab in adolescents 12 years of age or older who weigh  $\geq$  40 kg and who are at high risk of developing severe COVID-19 symptoms requiring hospitalization.

#### **7.1.4 Geriatrics**

The pharmacokinetics of sotrovimab have not been quantified in patients aged 65 years or older. Of the 430 patients receiving sotrovimab in COMET-ICE, 20% were aged 65 years and older and 10% were over 70 years of age. In clinical trials, no dosage adjustment was made for patients aged 65 years or older (see [14.1 Trial Design and Study Demographics](#)).

## **8 ADVERSE REACTIONS**

### **8.1 Adverse Reaction Overview**

The safety of sotrovimab in the pivotal trial for the indicated population is based on an interim analysis from 868 non-hospitalized patients with COVID-19 in the ongoing, double-blind, placebo-controlled randomized COMET-ICE trial. In this trial, patients received a single intravenous infusion of 500 mg sotrovimab (n=430), or placebo (n=438). Adverse events of diarrhea were more common in those receiving sotrovimab (1.4%) than placebo (0.7%). All other adverse events with a frequency of  $\geq$  1% occurred in the group receiving placebo, as shown in [Table 2](#). Two patients experienced treatment interruptions due to infusion site extravasation, but infusion was completed. No events consistent with antibody dependent enhancement (ADE) were observed.

In COMET-ICE, hospitalizations due to progression of COVID-19 were included as serious adverse events (SAEs). SAEs were reported in 7/430 (2%) in the group receiving sotrovimab and in 26/438 (6%) in the group receiving placebo.

More broadly across the development program, one case of anaphylaxis was reported following infusion of sotrovimab in a study in hospitalized patients; the patient received epinephrine and the event resolved (see [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS](#) and [8.2 Clinical Trial Adverse Reactions, Hypersensitivity including Anaphylaxis and Infusion-related Reactions](#)).

### **8.2 Clinical Trial Adverse Reactions**

Clinical trials are conducted under very specific conditions. The adverse reaction rates observed in the clinical trials; therefore, may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse reaction information from clinical trials may be useful in identifying and approximating rates of adverse drug reactions in real-world use.

[Table 2](#) shows adverse reactions reported in the COMET-ICE trial at an incidence of  $\geq$  1% at the interim analysis.

**Table 2. Incidence of Adverse Events as Reported in at Least 1% of Subjects in Either Treatment Group in COMET-ICE Trial**

<b>MedDRA System Organ Class Preferred Term</b>	<b>Sotrovimab 500 mg (n = 430) n (%)</b>	<b>Placebo (n = 438) n (%)</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>		
Nausea	4 (<1%)	5 (1%)
Diarrhea	6 (1%)	3 (<1%)
<b>Infections and infestations</b>		
COVID-19 pneumonia <sup>a</sup>	4 (<1%)	14 (3%)
Pneumonia	0	7 (2%)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>		
Dehydration	0	5 (1%)
<b>Nervous system disorders</b>		
Headache	3 (<1%)	9 (2%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>		
Dyspnea	2 (<1%)	5 (1%)

<sup>a</sup> As recorded by the investigator

SAEs of acute diverticulitis was reported in 2 subjects (onset on Day 50 and Day 90 after treatment, respectively) in the group receiving sotrovimab; each patient with a prior history of diverticulitis. SAEs of COVID-19 pneumonia, pneumonia, and/or dehydration were reported in 2 or more subjects in the placebo arm. In the group receiving sotrovimab, single reports of the following SAEs included: COVID-19 pneumonia, COVID-19, non-small cell lung cancer, small intestinal obstruction, hyperglycemia, and diabetes mellitus. In the group receiving placebo, single reports of the following SAEs included: hypovolemia, acute respiratory failure, dyspnea, hypoxia, pulmonary embolism, respiratory distress, obstructive pancreatitis, oxygen saturation decreased, and acute kidney injury.

### **Description of selected adverse reactions**

#### ***Hypersensitivity Including Anaphylaxis and Infusion-related Reactions***

One case of anaphylaxis was reported following infusion of sotrovimab in a study in hospitalized patients; the patient received epinephrine and the event resolved.

Immediate, non-serious, hypersensitivity events were noted for 1% of subjects treated with sotrovimab and 1% of subjects treated with placebo in COMET-ICE. Reported events that started within 24 hours of study treatment included: pyrexia, chills, dizziness, dyspnea, pruritus, rash, and infusion-related

reactions. All events were considered Grade 1 (mild) or Grade 2 (moderate). As of the data cut-off, half of the events in the group receiving sotrovimab were noted to have been resolved, 2 events were noted to be not resolved, and 1 event was noted to be resolved with sequelae (see [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS](#), Sensitivity/Resistance).

#### **8.2.1 Clinical Trial Adverse Reactions – Pediatrics**

The COMET-ICE trial did not include patients < 18 years of age; therefore, no safety data is available in the pediatric population.

### **8.3 Abnormal Laboratory Findings: Hematologic, Clinical Chemistry and Other Quantitative Data**

This information is not available for this drug product.

#### **8.4 Post-Market Adverse Reactions**

This information is not available for this drug product.

## **9 DRUG INTERACTIONS**

### **9.2 Drug Interactions Overview**

No formal drug interaction studies have been performed with sotrovimab. Sotrovimab is not renally excreted or metabolized by cytochrome P450 (CYP) enzymes; therefore, interactions with concomitant medications that are renally excreted or that are substrates, inducers, or inhibitors of CYP enzymes are unlikely.

An interaction with COVID-19 vaccinations has not been studied and can therefore not be excluded.

### **9.3 Drug-Behavioural Interactions**

Interactions with behaviour have not been established.

### **9.4 Drug-Drug Interactions**

No formal drug interaction studies have been performed with sotrovimab. Sotrovimab is not renally excreted or metabolized by cytochrome P450 (CYP) enzymes; therefore, interactions with concomitant medications that are renally excreted or that are substrates, inducers, or inhibitors of CYP enzymes are unlikely.

### **9.5 Drug-Food Interactions**

Interactions with food have not been established.

### **9.6 Drug-Herb Interactions**

Interactions with herbal products have not been established.

## 9.7 Drug-Laboratory Test Interactions

Interactions with laboratory tests have not been established.

## 10 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 10.1 Mechanism of Action

Sotrovimab is a recombinant, human IgG1 monoclonal antibody that binds to a highly conserved epitope on the spike (S) protein receptor binding domain (RBD) of SARS-CoV-2 with high affinity (dissociation constant  $K_d = 0.21$  nM), but does not compete with human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor binding. The Fc domain of sotrovimab includes M428L and N434S amino acid substitutions (LS modification) that are expected to extend antibody half-life, but do not impact wild-type Fc-mediated effector functions as assessed in cell culture.

### 10.3 Pharmacokinetics

Sotrovimab is an Fc-engineered IgG monoclonal antibody that is expected to have a longer half-life than an unmodified IgG monoclonal antibody; however, the half-life of sotrovimab has not been determined.

Partial sparse sampling of sotrovimab serum concentrations through Day 29 demonstrated that a 500 mg dose administered by IV infusion over 1 hr was associated with a geometric mean  $C_{max}$  (at the end of a 1 hr IV infusion) of 137  $\mu\text{g/mL}$  (N=129, CV% 40) and a geometric mean Day 29 serum concentration of 34  $\mu\text{g/mL}$  (N = 78, CV% 23).

#### Metabolism

Sotrovimab is an engineered human IgG1 monoclonal antibody degraded by proteolytic enzymes which are widely distributed in the body and not restricted to hepatic tissue.

#### Special Populations and Conditions

**Pediatrics:** The pharmacokinetics of sotrovimab in pediatric patients have not been evaluated. Based on an allometric scaling approach which accounted for effect of body weight changes associated with age on clearance and volume of distribution, the recommended dosing regimen in patients aged 12 years and older weighing at least 40 kg is expected to result in comparable serum exposures of sotrovimab as those observed in adults (see [4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment](#) and [7.1.3 Pediatrics](#)).

**Geriatrics:** Of the 430 patients receiving sotrovimab in COMET-ICE, 20% were 65 years of age and older and 10% were over 70 years of age. The effect of age on the pharmacokinetics of sotrovimab has not been established.

**Hepatic Insufficiency:** No clinical trials have been conducted to evaluate the effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of sotrovimab. The effect of hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sotrovimab has not been established.

**Renal Insufficiency:** No clinical trials have been conducted to evaluate the effects of renal impairment on the pharmacokinetics of sotrovimab. Renal impairment is not expected to impact the PK of sotrovimab since mAbs with molecular weight >69 kDa do not undergo renal elimination. Similarly, dialysis is not expected to impact the PK of sotrovimab.

The effect of other covariates (e.g., sex, race, body weight, disease severity) on the PK of sotrovimab is

unknown.

## **11 STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL**

Store vials refrigerated at 2°C to 8°C in original carton to protect from light. Do not freeze.

The solution of sotrovimab in the vial requires dilution prior to administration. The diluted solution of sotrovimab is intended to be used immediately. If immediate administration is not possible, the diluted solution may be stored for up to 6 hours at room temperature (up to 25°C) or refrigerated up to 24 hours (2°C to 8°C). If refrigerated, allow the infusion solution to equilibrate to room temperature for approximately 15 minutes prior to administration (see [4.3 Reconstitution](#)).

Sotrovimab is preservative-free. Discard any unused portion of the single-use vial.

## PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

### 13 PHARMACEUTICAL INFORMATION

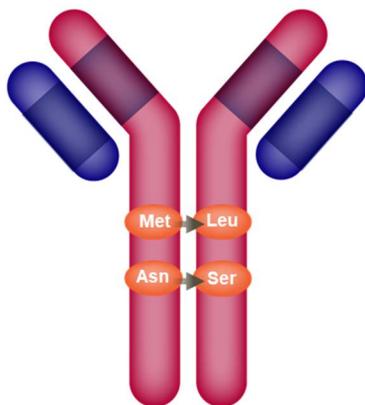
#### Drug Substance

**Proper name:** sotrovimab for injection

**Chemical name:** sotrovimab

**Molecular formula and molecular mass:** C<sub>6492</sub>H<sub>10092</sub>N<sub>1744</sub>O<sub>2038</sub>S<sub>40</sub> approximately 149 kDA

**Structural formula (image):**



#### Product Characteristics:

Sotrovimab is an engineered immunoglobulin G (IgG1) monoclonal antibody, produced in a Chinese hamster ovary (CHO) cell line by recombinant DNA technology. It consists of two heavy chain polypeptides and two light chain polypeptides, with a two amino acid “LS” modification in the Fc domain.

Sotrovimab for injection is a sterile, preservative-free, clear, colourless or yellow to brown solution supplied in a single-use glass vial (500 mg / 8 mL). The solution has a pH of 6.0. Each mL contains 62.5 mg sotrovimab in solution with L-histidine, L-histidine monohydrochloride, sucrose, L-methionine, polysorbate 80, and water for injection.

### 14 CLINICAL TRIALS

#### 14.1 Trial Design and Study Demographics

##### Mild to Moderate COVID-19

The efficacy of sotrovimab is based on the first interim analysis of the phase III portion of the COMET-ICE seamless trial. The pre-specified first interim analysis occurred after 583 randomized subjects had the opportunity to complete at least Day 29 of the COMET-ICE trial.

COMET-ICE is an ongoing, randomized, double-blind, placebo-controlled trial studying sotrovimab for the treatment of adult subjects with mild or moderate COVID-19 (subjects with COVID-19 symptoms who were not hospitalized but were at risk for disease progression).

Eligible subjects were 18 years of age or older and must have had at least one of the following risk factors for severe COVID-19: diabetes, obesity (BMI>30), chronic kidney disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, moderate to severe asthma; or subjects aged 55 years and older regardless of other comorbidities. The study included symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection as confirmed by local laboratory tests and/or point of care tests and symptom onset within 5 days of enrollment. Subjects with severe COVID-19 requiring supplemental oxygen or hospitalization were excluded from the trial. Subjects were treated with a single 500 mg intravenous infusion of sotrovimab or placebo over 1 hour.

The primary endpoint was the proportion of patients who had progression of COVID-19 at Day 29; defined as hospitalization >24 hours for acute management of illness or death from any cause. Key secondary endpoints included progression to develop severe and/or critical respiratory COVID-19 at Day 29, and all-cause mortality up to Day 29.

**Table 3. Summary of Patient Demographics: COMET-ICE Trial in Mild to Moderate COVID-19, Interim Analysis<sup>a</sup>**

Study #	Study design	Dosage, route of administration and duration	Study subjects (n) ITT Population	Median age (Range)
COMET-ICE 214367 / (VIR-7831-5001)	Randomized, double blind, placebo-controlled, trial in adult patients with mild or moderate COVID-19 and risk factors for progression to severe COVID-19.	Single dose, intravenous infusion: 500 mg sotrovimab vs. placebo.	N= 583	53 (18-96)

<sup>a</sup> Interim analysis data cut-off: 4 March 2021

At baseline, the median age was 53 years (range: 18-96); 22% of subjects were aged 65 years or older and 11% were over 70 years of age. Overall, baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the treatment arms (see [Table 4](#)).

**Table 4. Baseline Characteristics: COMET-ICE Trial in Mild to Moderate COVID-19 (ITT Population)**

Characteristic <sup>a</sup>	Sotrovimab 500 mg (n=291)	Placebo (n=292)
Median Age, (min, max) <sup>b</sup>	53.0 (18, 96)	52.5 (18, 88)
Age ≥ 65 years	63 (22%)	65 (22%)
Age > 70 years	33 (11%)	32 (11%)
Male sex	135 (46%)	131 (45%)
Female sex	156 (54%)	161 (55%)

Characteristic <sup>a</sup>	Sotrovimab 500 mg (n=291)	Placebo (n=292)
Race		
White	254 (88%)	252 (87%)
Black or African American	16 (6%)	22 (8%)
Asian	17 (6%)	17 (6%)
Hispanic or Latino Ethnicity	190 (65%)	178 (61%)
Most common conditions as risk factors for COVID-19 progression <sup>c, d</sup>		
Obesity (BMI > 30 kg / m <sup>2</sup> )	182 (63%)	187 (64%)
Age ≥ 55 years	135 (46%)	141 (48%)
Diabetes requiring medication	66 (23%)	66 (23%)
Moderate to severe asthma	46 (16%)	46 (16%)
Number of conditions met		
≤ 2	261 (89%)	256 (88%)
3 or more	30 (10%)	36 (12%)

<sup>a</sup> N (%) except if otherwise indicated

<sup>b</sup> Age is imputed from year of birth. The calculation uses 30 June as the day and month and calculates age relative to Screening date.

<sup>c</sup> Most common conditions are defined as those with incidence > 10%

<sup>d</sup> Medical Conditions present as risk factors at Screening for progression include: diabetes (requiring medication), obesity (BMI was amended under protocol amendment 1 from >30 to >35. Participants are only summarized in the BMI threshold under which they were screened), chronic kidney disease (i.e., eGFR <60 by MDRD), congestive heart failure (NYHA class II or more), chronic obstructive pulmonary disease (history of chronic bronchitis, chronic obstructive lung disease, or emphysema with dyspnea on physical exertion), and moderate to severe asthma (participant requires an inhaled steroid to control symptoms or has been prescribed a course of oral steroids in the past year)

## 14.2 Study Results

### Mild to Moderate COVID-19

In the COMET-ICE study, there were 21 (7%) primary endpoint events [hospitalization for >24 hours for acute management of any illness or death from any cause (Day 29)] in the placebo group compared to 3 (1%) events in the sotrovimab group. Results are provided in [Table 5](#).

**Table 5. Interim Efficacy Results in Adults with Mild to Moderate COVID-19 (ITT population)<sup>a</sup>**

	<b>Sotrovimab (n = 291)</b>	<b>Placebo (n = 292)</b>
<b>Primary Endpoint</b>		
<b>Progression of COVID-19 as defined by hospitalization for &gt;24 hours for acute management of any illness or death from any cause (Day 29)</b>		
Proportion (n, %) <sup>b</sup>	3 (1%)	21 (7%)
Adjusted relative risk reduction <sup>c</sup> (97.24% CI)	85% (44%, 96%)	
Adjusted Risk Difference <sup>c</sup>	-8.05	
p-value	0.002	
<b>Secondary Endpoints</b>		
<b>Progression to develop Severe and/or Critical Respiratory COVID-19<sup>d</sup> (Day 29)</b>		
Proportion (n, %) <sup>e</sup>	2 (<1%)	19 (7%)
<b>All-cause mortality (up to Day 29)</b>		
Proportion (n, %)	0	1 (<1%)

<sup>a</sup> Interim analysis data cut-off: 4 March 2021

<sup>b</sup> No subjects required intensive care unit (ICU) stay in the group receiving sotrovimab versus 5 subjects in the group receiving placebo.

<sup>c</sup> Adjusted for duration of symptoms (<=3, >=4 days), age (<=70, >70 years old) and gender (male, female)

<sup>d</sup> Defined as the requirement for supplemental oxygen [low flow nasal cannula/face mask, high flow oxygen, non-invasive ventilation, mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)].

<sup>e</sup> No subjects required use of high flow oxygen, non-rebreather mask or mechanical ventilation in the group receiving sotrovimab versus 7 subjects in the group receiving placebo.

The final study analysis of COMET-ICE included 1057 subjects. Based on this updated analysis, there were 30 primary endpoint events in the placebo group compared to 6 events in the sotrovimab group. The estimated adjusted relative risk reduction for the primary endpoint was 79% (95% CI: 50%, 91%), and the adjusted risk difference was 6.34.

#### 14.4 Immunogenicity

Immunogenicity data are not currently available. Consistent with the potentially immunogenic properties of protein and peptide therapeutics, patients may develop antibodies to sotrovimab following treatment.

### 15 MICROBIOLOGY

#### Antiviral Activity

The cell culture neutralization activity of sotrovimab against SARS-CoV-2 (isolate USA WA1/2020) was measured in a concentration response model using cultured Vero E6 cells. Sotrovimab neutralized SARS

CoV-2 with an average EC<sub>50</sub> value of 0.67 nM (100.1 ng/mL) and an average EC<sub>90</sub> value of 1.2 nM (186.3 ng/mL).

Sotrovimab demonstrated *in vitro* FcγR activation using Jurkat reporter cells expressing FcγRIIa (low-affinity R131 and high affinity H131 alleles), FcγRIIIa (low-affinity F158 and high-affinity V158 alleles) and FcγRIIb). Sotrovimab exhibited antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) *in vitro* using isolated human natural killer (NK) cells following engagement with target cells expressing spike protein. Sotrovimab also elicited antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP) in cell-based assays using CD14+ monocytes targeting cells expressing spike protein.

Antiviral activity in a Syrian Golden hamster model of SARS-CoV-2 infection was demonstrated using a single dose of an unmodified (no LS modification in the Fc domain) version of sotrovimab which was administered intraperitoneally at 24- or 48-hours prior to infection. Animals receiving 5 mg/kg or more of antibody showed a significant improvement in body weight loss and significantly decreased total lung SARS-CoV-2 viral RNA compared to vehicle only and control antibody-treated animals. Levels of infectious virus in the lung (as measured by TCID<sub>50</sub>) were significantly decreased versus controls in hamsters receiving 0.5 mg/kg or more of antibody.

### **Antibody Dependent Enhancement (ADE) of Infection**

The risk that sotrovimab could mediate viral uptake and replication by immune cells was studied in U937 cells, primary human monocytic dendritic cells and peripheral blood mononuclear cells. This experiment did not demonstrate productive viral infection in immune cells exposed to SARS CoV-2 in the presence of concentrations of sotrovimab from 1-fold down to 1000-fold below the EC<sub>50</sub> value.

No evidence of ADE was observed in a Syrian golden hamster model of SARS-CoV-2 as evidenced by improvement in the measured outcomes of body weight, total viral RNA in the lungs, or infectious virus levels based on TCID<sub>50</sub> measurements in hamsters administered an unmodified version of sotrovimab (no LS modification in the Fc domain) intraperitoneally.

### **Antiviral Resistance**

There is a potential risk of treatment failure due to the development of viral variants that are resistant to sotrovimab. Prescribing healthcare providers should consider the prevalence of SARS-CoV-2 variants in their area, where data are available, when considering treatment options. An E340A amino acid substitution in the spike protein emerged in cell culture selection of resistant virus and had a >100-fold reduction in activity in a pseudotyped virus-like particle (VLP) assay. This substitution is in the conserved epitope of sotrovimab, which is comprised of 23 amino acids. A pseudotyped VLP assessment in cell culture showed that the epitope sequence polymorphisms P337H/L/R/T and E340A/K/G conferred reduced susceptibility to sotrovimab based on observed fold-increase in EC<sub>50</sub> value shown in parentheses: E340K (>297), P337R (>276), P337L (180), E340A (>100), E340G (27), P337H (7.5), and P337T (5.4). The presence of the highly prevalent D614G variant, either alone or in combination, did not alter neutralization of sotrovimab.

Pseudotyped virus *in vitro* assessments indicate that sotrovimab retains activity against the Alpha (2.3-fold change in EC<sub>50</sub> value; B.1.1.7: H69-, V70-, Y144-, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H), Beta (0.6-fold change in EC<sub>50</sub> value; B.1.351: L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V), Gamma (0.35-fold change in EC<sub>50</sub> value; P.1: D138Y, D614G, E484K, H655Y, K417T, L18F, N501Y, P26S, R190S, T1027I, T20N, V1176F), Epsilon (0.7-fold change in EC<sub>50</sub> value; B.1.427/B.1.429: D614G, L452R, S13I, W152C), Iota (0.6-fold change in EC<sub>50</sub> value; B.1.526: L5F, T95I, D253G, E484K,

D614G, A701V), Kappa (0.7-fold change in EC<sub>50</sub> value; B.1.617.1; T95I, G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, and Q1071H), and Delta (1.0-fold change in EC<sub>50</sub> value; B.1.617.2; T19R, G142D, E156G, F157-, R158-, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N) variant spike proteins. Microneutralization data available thus far using authentic SARS-CoV-2 variant virus indicate that sotrovimab retains activity against the Alpha (3-fold change in EC<sub>50</sub> value), Beta (1.2-fold change in EC<sub>50</sub> value) and Gamma (1.6-fold change in EC<sub>50</sub> value) variants.

Limited nucleotide sequencing data from a total of 218 participants indicated that 9 participants (5 placebo and 4 treated with sotrovimab) enrolled in COMET-ICE were infected with the Epsilon (B.1.427/B.1.429) variant (S13I, W152C, L452R), and one subject treated with sotrovimab progressed to require hospitalization. Two additional participants in the placebo group carried the L452R variant only. None of the participants were infected with SARS-CoV-2 that contained the full complement of spike substitutions characteristic of the Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351) or Gamma (P.1) variants. One participant in the placebo group carried the N501Y variant at baseline.

In COMET-ICE, post-baseline epitope variants were detected in eight participants in the cohort receiving sotrovimab (spike protein substitutions E340K [4 subjects: ≥99.7% allele frequency]; A344V [6.2%]; K356R [7.5%]; S359G [2 subjects: 12.2% and 8.3%]). Of the variants detected at baseline and post-baseline, L335F, G339C, E340A, E340K, R346I, K356N, K356R, R357I, I358V and S359G substitutions have been assessed phenotypically using a pseudotyped VLP system. E340A and E340K substitutions confer reduced susceptibility to sotrovimab (>100-fold and >297-fold changes in EC<sub>50</sub> value, respectively). Sotrovimab retains susceptibility against L335F (0.8-fold change in EC<sub>50</sub> value), G339C (1.2-fold change in EC<sub>50</sub> value), R346I (1.7-fold change in EC<sub>50</sub> value), K356N (1.1-fold change in EC<sub>50</sub> value), K356R (0.8-fold change in EC<sub>50</sub> value), R357I (1-fold change in EC<sub>50</sub> value), I358V (0.7-fold change in EC<sub>50</sub> value), and S359G (0.8-fold change in EC<sub>50</sub> value) substitutions. The clinical impact of these variants is not yet known. Data collection and analysis is still ongoing.

## **16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY**

### **General Toxicology**

In a 2-week repeat-dose toxicity study in cynomolgus monkeys, sotrovimab had no adverse effects when administered intravenously up to 500 mg/kg.

In tissue cross reactivity studies using human and monkey adult tissues, no specific binding was detected.

In a cross-reactive binding assay using a protein array enriched for human embryofetal proteins, no off-target binding was detected for sotrovimab.

### **Carcinogenicity and Genotoxicity**

Carcinogenicity and genotoxicity studies have not been conducted with sotrovimab.

### **Reproductive and Developmental Toxicology**

Nonclinical reproductive and developmental toxicity studies have not been conducted with sotrovimab.

## PATIENT MEDICATION INFORMATION

HEALTH CANADA HAS AUTHORIZED THE SALE OF THIS COVID-19 DRUG BASED ON LIMITED CLINICAL TESTING IN HUMANS AND/OR QUALITY INFORMATION.

### READ THIS FOR SAFE AND EFFECTIVE USE OF YOUR MEDICINE

#### <sup>P</sup>Sotrovimab for injection

Read this carefully before you start taking **sotrovimab**. This leaflet is a summary and will not tell you everything about this drug. Talk to your healthcare professional about your medical condition and treatment and ask if there is any new information about **sotrovimab**.

#### **What is sotrovimab used for?**

Sotrovimab is a medicine being studied to prevent worsening of COVID-19. Sotrovimab may be given if you or your child are 12 years of age or older and weigh at least 40 kg (kilograms) and are not already in the hospital. Sotrovimab is only given to patients at high risk of being hospitalized or dying due to COVID-19, because of their age or medical conditions. Your healthcare professional will decide if you or your child should take sotrovimab.

Sotrovimab is not authorized for use in patients:

- who are in the hospital to treat their COVID-19, OR
- who are given oxygen to help them breathe because of COVID-19.

#### **How does sotrovimab work?**

COVID-19 is caused by a coronavirus (SARS-CoV-2). You can get COVID 19 through contact with another person who has the virus.

Sotrovimab is a monoclonal antibody, a type of protein that attaches to the spike protein of the coronavirus (SARS-CoV-2) that causes COVID-19, and prevents the virus from entering and infecting healthy cells within your body. Sotrovimab may help reduce your risk of progressing from mild or moderate COVID-19 to severe infection that requires hospitalization.

#### **What are the ingredients in sotrovimab?**

Medicinal ingredients: sotrovimab

Non-medicinal ingredients: L-histidine, L-histidine monohydrochloride, L-methionine, sucrose, polysorbate 80, and water for injection.

#### **Sotrovimab comes in the following dosage forms:**

Sotrovimab solution, 500mg/8mL (62.5mg/mL).

#### **Do not use sotrovimab if:**

You have had an allergic reaction to sotrovimab or any of the non-medicinal ingredients listed above.

**To help avoid side effects and ensure proper use, talk to your healthcare professional before you take sotrovimab. Talk about any health conditions or problems you may have, including if you:**

- are allergic to any medicines;
- are pregnant or plan to become pregnant;
- are breastfeeding a child or plan to breastfeed;
- have any serious illness;
- are taking any medicines (prescription, over-the-counter, vitamins, or herbal products).

### **Pregnancy**

- Tell your health professional if you are pregnant or if you plan to become pregnant
  - There is not enough information to be sure that sotrovimab is safe for use in pregnancy.
  - Sotrovimab will only be given if the potential benefits of treatment outweigh the potential risks to you and your unborn child.

### **Breast-feeding**

- Tell your health professional if you are breast-feeding or plan to breast-feed
  - It is not yet known whether sotrovimab or the COVID-19 virus pass into human breast milk, or what the effects might be on the baby or milk production.
  - Your health professional will help you decide whether to continue breast-feeding or to start treatment with sotrovimab.
  - You will need to consider the potential benefits of treatment for you, compared with the health benefits and risks of breast-feeding for your baby.

### **Other warnings you should know about:**

A possible side effect of sotrovimab is **allergic reaction**, which can happen during and after infusion with sotrovimab. These reactions may be severe or life threatening. Tell your healthcare professional right away if you get any of the following signs and symptoms of allergic reactions: fever; chills; nausea; headache; shortness of breath; low or high blood pressure; rapid or slow heart rate; chest discomfort or pain; weakness; confusion; feeling tired; wheezing; swelling of your lips, face, or throat; rash including hives; itching; muscle aches; dizziness; and sweating.

**Tell your healthcare professional about all the medicines you take, including any drugs, vitamins, minerals, natural supplements or alternative medicines.**

### **How to take sotrovimab:**

- Sotrovimab will be given to you by a qualified healthcare professional intravenously (through a vein) over 60 minutes.
- You will be observed by your healthcare professional during the infusion and for a period of one hour after you receive sotrovimab.

### **Usual dose:**

Sotrovimab is given once. The recommended dose is 500 milligrams (mg).

**Overdose:**

If you think you, or a person you are caring for, have taken too much sotrovimab, contact a healthcare professional, hospital emergency department, or regional poison control centre immediately, even if there are no symptoms.

**What are possible side effects from using sotrovimab?**

The side effects of getting any medicine through a vein may include brief pain from inserting the needle, bleeding, bruising of the skin, soreness, swelling, and possible infection at the injection site.

Tell your healthcare professional right away if you get any signs and symptoms of infusion reactions or allergic reactions ( see table below).

Some people have had diarrhea when taking sotrovimab.

These are not all the possible side effects you may have when taking sotrovimab. If you experience any side effects not listed here, tell your healthcare professional. Not many people have been given sotrovimab. Serious and unexpected side effects may happen. It is possible that all of the risks of taking sotrovimab are not known at this time.

<b>Serious side effects and what to do about them</b>			
<b>Symptom / effect</b>	<b>Talk to your healthcare professional</b>		<b>Stop taking drug and get immediate medical help</b>
	<b>Only if severe</b>	<b>In all cases</b>	
<b>RARE</b>			
<b><i>Infusion Reaction</i></b>  Fever, chills, nausea or feeling sick, headache, difficulty breathing, chest tightness, fall or increase in blood pressure, swelling of the face, throat irritation, rash with hives, itching or an itchy rash, muscle pain, uneven heart-beat, low oxygen in blood, increased sweating, dizziness or light headedness.		X	

If you have a troublesome symptom or side effect that is not listed here or becomes bad enough to interfere with your daily activities, tell your healthcare professional.

It is possible that sotrovimab could interfere with your body's own ability to fight off a future infection of SARS-CoV-2. Similarly, sotrovimab may reduce your body's immune response to a vaccine for SARS-CoV-2. Specific studies have not been conducted to address these possible risks. Talk to your healthcare provider if you have any questions.

### **Reporting Side Effects**

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

*NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.*

### **If you want more information about sotrovimab:**

- Talk to your healthcare professional
- Find the full product monograph that is prepared for healthcare professionals and includes this Patient Medication Information by visiting the Health Canada website: (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); the manufacturer's website <http://www.gsk.ca/>, or by calling 1-800-387-7374.

This leaflet was prepared by GlaxoSmithKline Inc.

Last Revised: September 14, 2021