

N/Réf. : CIS 60332879

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

Tixagévimab 150 mg, solution injectable et Cilgavimab 150 mg, solution injectable

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 20 octobre 2021

Nom du demandeur : ASTRAZENECA

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable

DCI/nom de code : Tixagévimab et Cilgavimab (AZD7442)

Indications thérapeutiques revendiquées :

L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus :

- Insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-MIE (patients ayant reçu une greffe d'organe solide, patients atteints d'hémopathie lymphoïde, patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20...)
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable » dans l'indication thérapeutique :**

« L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus :

- Faiblement¹ ou non répondeurs² après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

¹ Patient faiblement répondeur défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/mL et après un schéma vaccinal complet et conformément aux recommandations (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2)

² Sont considérés comme non répondeurs les patients dont la concentration ou le titre en anticorps anti-S est inférieur au seuil de positivité défini par le fabricant. Si le test sérologique présente une zone grise définie par le fabricant, les patients présentant une concentration ou un titre d'anticorps anti-S compris dans cette zone sont également considérés comme non répondeurs

- Receveurs de greffes d'organes solides,
 - Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
 - Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques,
 - Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
 - Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif.
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

L'association de tixagévimab et de cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, afin de disposer du médicament dans des délais compatibles avec les besoins actuels et étant donné qu'il n'est pas destiné à être délivré directement au patient, une dérogation est octroyée, pour le premier lot, en ce qui concerne les mentions non essentielles devant figurer sur l'emballage extérieur et la présence d'une notice à l'intérieur du conditionnement.

Date : **03 DEC. 2021**

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

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

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

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

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament a été évalué et autorisé en France dans le cadre d'essais cliniques. Aucun changement substantiel n'a été introduit dans le procédé de fabrication entre le procédé utilisé pour les essais cliniques et le procédé commercial autre qu'un changement de site et un changement d'échelle.

Les profils de lots cliniques et des lots commerciaux sont jugés comparables.

Afin de déterminer une durée de conservation pour le produit fini, le laboratoire utilise des données provenant d'anticorps similaires pour lesquels des données de stabilité jusqu'à au moins 36 mois à 2-8°C ont été générées.

Au vu des données soumises, une durée de conservation de 18 mois à 2-8°C pour le produit fini peut être donnée.

La qualité pharmaceutique et la sécurité virale sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Pharmacologie

L'association de Tixagévimab et de Cilgavimab (=AZD7442) se lie au RBD du SARS-CoV-2 pour bloquer l'interaction du récepteur hACE2, ce qui immobilise les particules virales, qui ne peuvent plus se fixer au récepteur hACE2.

Grace au Cilgavimab (AZD1061) et au Tixagévimab (AZD8895), on observe une réduction du binding de Spike S à hACE2 de 70 et 80% et 75 et 89% respectivement.

En prophylaxie pré-exposition chez la souris (200 µg/souris), les effets observés sont :

- Atténuation de la perte de poids des souris
- Diminution de la charge virale dans les poumons, le cœur, et la rate 7 jours post-infection
- Diminution de l'expression de gènes inflammatoires dans les poumons
- Réduction de l'infiltration cellulaire au niveau des poumons
- Réduction du dommage alvéolaire

Il y a également une activité prophylactique de l'AZD7442 pour protéger de l'infection par le SARS-CoV-2 in vivo chez le primate.

Pharmacocinétique

- L'analyse finale du TK suggère qu'une dose IM unique de 75 mg/kg d'AZD8895 et de 75 mg/kg d'AZD1061 chez le singe cynomolgus est absorbée de manière significative avec une Cmax moyenne (SD) de 948 (53,8) µg/mL et de 1010 (73,6) µg/mL pour l'AZD8895 et l'AZD1061 respectivement, qui est atteinte 2 à 3 jours après la dose.

- La biodisponibilité de l'AZD7442 après administration par voie IM à une dose de 150 mg/kg (75 mg/kg pour l'AZD8895 et 75 mg/kg pour l'AZD1061) est d'environ 100 % chez les singes cynomolgus

- Le volume de distribution (Vss) n'a pas pu être estimé de manière fiable en raison de l'insuffisance des données dans la phase d'élimination terminale chez le singe cynomolgus. Il devrait être limité en dehors de l'espace vasculaire, comme c'est généralement le cas pour les anticorps monoclonaux.

- L'AZD8895 et l'AZD1061 sont vraisemblablement dégradés en petits peptides et acides aminés via un catabolisme protéique intracellulaire par dégradation lysosomale de la même manière que les anticorps IgG endogènes.
- Aucune étude de bilan massique ou de biodistribution n'a été réalisée. L'élimination rénale de l'AZD7442 inchangé n'est pas attendue en raison de la grande taille des molécules d'AZD8895 et d'AZD1061.
- L'AZD8895 a un poids moléculaire global d'environ 149 kDa et l'AZD1061 a un poids moléculaire global d'environ 152 kDa. La dégradation de l'AZD7442 en petits produits finaux d'acide aminé entrent dans le pool d'acides aminés endogènes et ne devraient pas dépendre de l'excrétion rénale.

Toxicologie

Les épitopes ne sont pas exprimés chez l'humain mais uniquement sur le virus.

Etude de toxicologie GLP, en IV et IM à Dose unique chez le primate

AZD7442 est bien toléré et pas d'effet indésirable observés aux semaines 2 et semaine 8 et pas de signes adverses observés chez les primates.

Les deux doses testées sont les NOAEL de l'étude. Enfin, il existe une marge de sécurité :

- En AUC, la marge de sécurité est à 10.
- En Cmax, la marge de sécurité est à 80.

Etude GLP TCR

Une étude BPL sur les TCR a été réalisée afin de déterminer la réactivité croisée potentielle de l'AZD7442, ainsi que la réactivité croisée potentielle de ses composants anticorps individuels, l'AZD1061 et l'AZD8895, avec des cryosections d'un panel complet de 32 tissus humains et de NHP (singe cynomolgus) normaux.

Les résultats de l'étude montrent l'absence de toute liaison de la combinaison AZD7442 et des anticorps individuels au panel complet de 32 tissus humains et de singes cynomolgus provenant de 3 donneurs indépendants.

Absence d'étude de génotoxicité et cancérogénicité ce qui est acceptable pour un anticorps (guideline ICH S6) Il n'est pas attendu que les deux anticorps se fixent à des cellules/tissus/organes humains.

Dans l'étude de TCR, il n'a pas été observé que l'AZD7442 se liait aux tissus reproducteurs (gonades) évalués. Il n'y a pas de signes locaux suggérant une intolérance locale au point d'injection.

Les anticorps de cette classe sont généralement reconnus comme ne possédant aucun potentiel tératogène ou génotoxique significatif, car ils n'ont aucune activité pharmacologique et ne pénètrent pas dans les cellules et n'interagissent pas avec le matériel génétique.

Le laboratoire propose une estimation de la concentration en AZD7442 chez une partenaire d'un homme traité, selon une méthodologie qui comporte certains biais dans la différence Ig1/IgG2, comme le ratio sperme/plasma, le facteur de sécurité et le ratio liquide séminal/Cmax. En revanche, en accord avec la cible virale, les études EFD non requise par ICH S6(R1), l'absence de cross-réactivité sur tissus foetaux humains et les données citées certes obtenues avec un IgG2, mais suggérant un risque négligeable pour le fœtus chez une partenaire d'un homme traité (Sohn 2015), il ne semble pas y avoir d'éléments suffisants pour imposer une contraception masculine à ce stade.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, l'avis non clinique est favorable.

- Au plan clinique :

Les données cliniques disponibles sont issues de l'étude de Phase 1 D8850C0001 et des études de Phase 3 PROVENT et STORMCHASER.

Pharmacocinétique

Les principaux paramètres pharmacocinétiques mesurés dans l'étude de Phase 1 D8850C0001 après administration d'une dose d'AZD7442 300 mg en IM sont les suivants :

- C_{max} : 16,52 µg/ml

- $T_{\max}$: 13.96 jours
- $T_{1/2}$: 87.93 jours
- AUC_{0-J210} : 2010 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{jour}$

Les données pharmacocinétiques issues des études de Phase 1 et de Phase 3 ont été combinées pour une modélisation de pharmacocinétique de population, afin d'estimer en fonction du temps le pourcentage de sujets qui auront des concentrations sériques d'AZD7442 supérieures l'IC₈₀ (2,2 $\mu\text{g/mL}$) après l'administration prophylactique d'une dose unique d'AZD7442 300 mg par voie IM. Les résultats sont les suivants :

Temps (mois)	% de sujets ayant une concentration sérique en AZD7442 supérieure à la concentration sérique protectrice minimale (2,2 $\mu\text{g/mL}$)
6	96%
9	77%
12	55%

Ainsi, une durée de protection d'au moins 6 mois est attendue après l'administration d'une dose d'AZD7442 300 mg en IM.

Activité antivirale sur les différents variants

In vitro, des tests de neutralisation de pseudovirus recombinant ont rapportés une réduction de la sensibilité à l'un des deux anticorps de l'AZD7442 avec certaines substitutions. Toutefois, la combinaison des 2 anticorps (AZD7442) conservait son activité neutralisante, à l'exception des substitutions E484K (réduction de 2,4 à 5,4 fois), Q493R (3,4 fois), E990A (5,7 fois) ou T1009I (4,5 fois).

Par ailleurs, l'activité de l'AZD7442 a été évaluée sur des pseudovirus et sur des virus authentiques hébergeant les substitutions associées aux différents variants préoccupants. En considérant qu'une réduction de la sensibilité <10 fois n'impacte pas significativement l'activité neutralisante de l'AZD7442, ces données suggèrent un maintien de l'efficacité de l'AZD7442 sur les différents variants préoccupants, et notamment sur le variant Delta, majoritaire en France.

Les données cliniques issues des études PROVENT et STORMCHASER sont cohérentes avec les données d'activité *in vitro* et ne soulèvent pas de préoccupation majeure en terme d'efficacité de l'AZD7442 sur les différents variants préoccupants, dont notamment le variant Delta. Toutefois, ces 2 études ont été réalisées antérieurement à la période de circulation active du variant Delta, ce qui ne permet pas de conclure sur le maintien de l'efficacité prophylactique de l'AZD7442 sur ce variant.

Efficacité clinique

Les données d'efficacité de l'AZD7442 en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 sont issues de l'étude de Phase 3 PROVENT. En complément, des données d'efficacité de l'AZD7442 en prophylaxie post-exposition issues de l'étude de Phase 3 STORMCHASER sont également disponibles.

Etude PROVENT

L'étude PROVENT est une étude de Phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, vs placebo, évaluant l'AZD7442 en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19. Les sujets inclus étaient des adultes (≥ 18 ans) qui devaient être :

- soit à risque élevé de réponse inadéquate à la vaccination, i.e. prédits pour être faiblement répondeur à la vaccination (défini ainsi dans le protocole : âge ≥ 60 ans, BMI ≥ 30 , insuffisance cardiaque, BPCO, insuffisance rénale chronique avec DFG < 30 ml/min, insuffisance hépatique chronique, immunodépression) ou être intolérant à la vaccination (antécédents de réaction indésirable grave après administration d'un vaccin),
- soit à risque élevé d'infection par le SARS-CoV-2 (personnel de santé par exemple).

Les sujets étaient randomisés 2:1 (AZD7442 ou placebo). L'AZD7442 était administré à la dose de 300 mg (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab) par voie IM.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité est le taux de sujets ayant une infection symptomatique à SARS-CoV-2 dans les 183 jours suivant l'administration. A noter que la vaccination contre la COVID-19 ayant débutée en cours d'étude dans certains pays participants, une levée d'aveugle était proposée pour les sujets pouvant bénéficier de la vaccination afin de pouvoir vacciner les sujets inclus dans le bras placebo et d'éviter toute perte de chance aux participants. Ainsi, pour ces sujets, le recueil des données pour le critère d'évaluation principal était censuré à la date de levée d'aveugle ou de la vaccination (selon ce qui est le plus tôt).

Tous les sujets étaient suivis jusqu'à 15 mois après l'administration.

Au 5 mai 2021, 5197 sujets ont reçu un traitement et ont été inclus dans l'ensemble complet d'analyse (3 460 dans le groupe AZD7442 et 1 737 dans le groupe placebo). Parmi eux, 25 sujets avaient un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2. Ces sujets ont été retirés de la population de l'analyse principale d'efficacité.

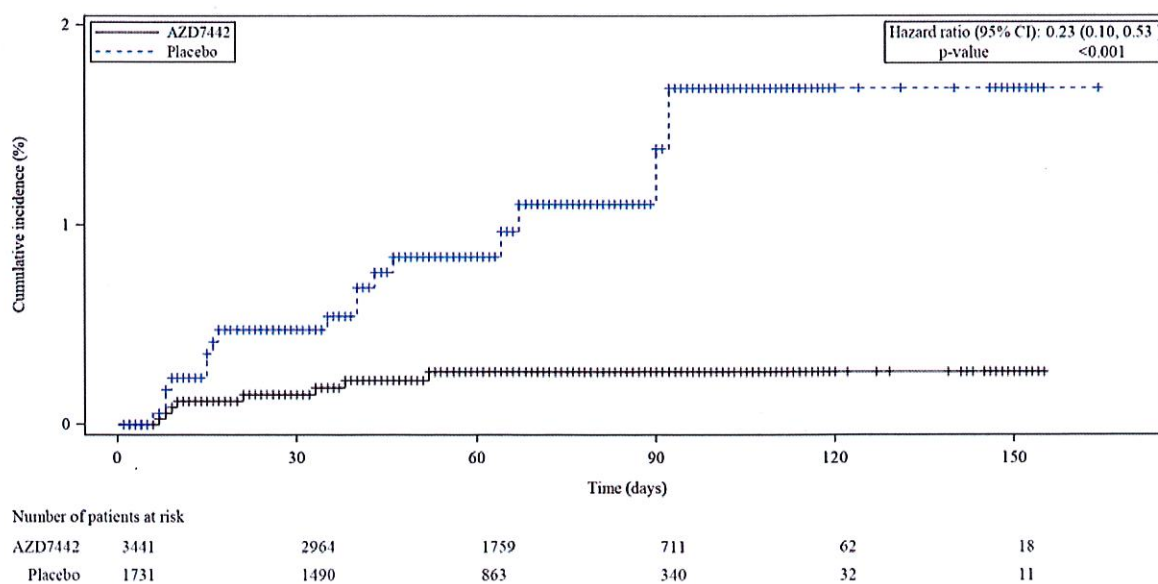
Les caractéristiques des sujets à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras AZD7442 et placebo. Environ 43% des sujets avaient plus de 60 ans, 77.5% des sujets présentaient à l'inclusion un facteur de risque de forme grave de COVID-19, et environ 10% des sujets pouvaient être considérés à très haut risque de forme grave de COVID-19 et plus susceptibles d'être non-répondeurs à la vaccination, tels que définis par l'ANRS-MIE (à savoir les sujets receveurs de greffe d'organe solides ou de cellules souches hématopoïétiques, atteints d'hémopathie lymphoïde, d'un déficit immunitaire primitif, et les sujets recevant un traitement par anticorps anti-CD20, inhibiteurs de BTK, azathioprine, cyclophosphamide ou mycophénolate mofetil).

L'analyse du critère principal d'efficacité a montré une réduction du risque de développer une maladie COVID-19 symptomatique d'environ 77% avec le traitement par AZD7442 par rapport au placebo :

	AZD7442 300 mg N = 3 341	Placebo N = 1 731
Nombre de cas, n (%)	8 (0,2)	17 (1,0)
Réduction du risque relatif, % (IC95%)	76,73 (46,05 ; 89,96)	
<i>p</i>	<0,001	

Les résultats des deux analyses additionnelles du critère principal d'efficacité (incluant une analyse faite indépendamment de la levée de l'aveugle ou de la vaccination, et une analyse faite en incluant tous les décès quel que soit leur cause) étaient cohérents avec le résultat de l'analyse principale.

Les courbes d'incidences cumulatives des infections symptomatiques au SARS-CoV-2 sont également en faveur de l'AZD7442 :



Par ailleurs, les résultats en termes d'efficacité de l'AZD7442 étaient similaires dans les différents sous-groupes prédéfinis.

Les résultats des analyses des critères secondaires d'efficacité rapportent :

- une réduction de 51.1% ($p=0,020$) du taux de sujets présentant une séroconversion pour les anticorps anti-nucléocapsidiques du SARS-CoV-2 dans le groupe AZD7442 par rapport au groupe placebo.
- aucun cas de COVID-19 sévère rapporté dans le groupe AZD7442 contre 1 cas dans le groupe placebo.
- aucun décès considéré relié à la COVID-19 dans le groupe AZD7442 contre 2 décès considéré relié à la COVID-19 dans le groupe placebo.
- un taux de passages aux urgences plus élevé dans le groupe AZD7442 (58 cas, 1,7%) que dans le groupe placebo (19 cas, 1,1%). Toutefois, le motif de passage aux urgences était lié à l'apparition de symptômes semblables à ceux du COVID-19, tels que déterminés par l'investigateur, pour seulement 6 sujets (0,2%) dans le groupe AZD7442 (dont 3 sujets qui se sont avérés être négatifs pour la COVID-19) et aucun sujet dans le groupe placebo.

Au final, les données de l'étude PROVENT rapportent une efficacité de l'AZD7442 300 mg par voie IM à réduire significativement d'environ 77% le risque de développer une maladie COVID-19 symptomatique chez des sujets séronégatifs principalement à risque augmenté de développer une forme grave.

Par ailleurs, une mise à jour des données d'efficacité de l'étude PROVENT a été fournie par la firme le 19/11/2021 suite aux demandes d'informations complémentaires. Ces données (suivi à 6 mois) obtenues sur un plus grand nombre de sujets (5172 sujets traités) confirment la réduction du risque (d'environ 83%) de développer une maladie COVID-19 symptomatique chez les patients traités par AZD7442 ($n=11$ [0.3%] dans le groupe AZD7442, 31 [1.8%] dans le groupe placebo, réduction du risque relatif à 82.8 [65.79, 91.35], $p<0.001$).

Etude STORMCHASER

L'étude STORMCHASER est une étude de Phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, vs placebo, évaluant l'AZD7442 en prophylaxie post-exposition. Dans cette étude, les sujets inclus étaient des adultes (≥ 18 ans) exposés, dans les 8 jours précédant l'inclusion, à une personne infectée par la COVID-19 (symptomatique ou non) virologiquement confirmée. Les sujets ne devaient pas présenter de symptômes de la COVID-19 dans les 10 jours précédant l'administration de l'AZD7442, et devaient avoir un test sérologique de détection du SARS-CoV-2 négatif lors de la sélection. Les sujets n'avaient pas reçus de vaccination contre le SARS-CoV-2. Les sujets étaient randomisés 2:1 (AZD7442 ou placebo). L'AZD7442 était administré à la dose de 300 mg (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab) par voie IM.

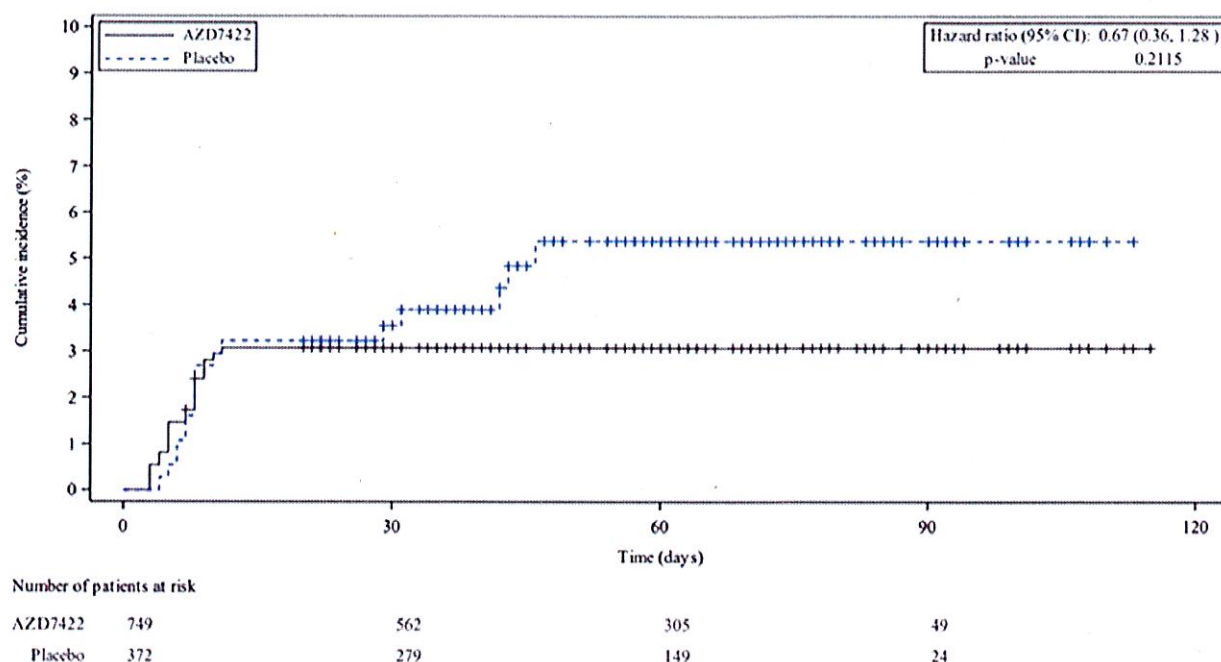
Le critère d'évaluation principal d'efficacité est l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmées survenant dans les 183 jours suivant l'administration. Tous les sujets étaient suivis jusqu'à 15 mois après l'administration.

Au 7 avril 2021, 1 121 sujets ont reçu un traitement et ont été inclus dans les analyses : 749 sujets dans le groupe AZD7442 et 372 dans le groupe placebo. Les caractéristiques des sujets à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras AZD7442 et placebo. Environ 20% des sujets avaient plus de 60 ans, 65.7% des sujets présentaient à l'inclusion un facteur de risque de forme grave de COVID-19, et moins de 4% des sujets pouvaient être considérés à très haut risque de forme grave de COVID-19.

Le critère de jugement principal de l'étude n'a pas été atteint, la réduction du risque de développer une maladie COVID-19 symptomatique n'étant pas significativement différente entre les deux groupes de traitement:

	AZD7442 300 mg IM N = 749	Placebo N = 372
Nombre de cas, n (%)	23 (3,1)	17 (4,6)
Réduction du risque relatif, % (IC95%)	33,31 (-25,92 ; 64,68)	
p	0,212	

Les courbes d'incidences cumulatives des infections symptomatiques au SARS-CoV-2 suggèrent également une absence d'efficacité en prophylaxie post-exposition par rapport au placebo. Toutefois, l'effet prophylactique à long terme de l'AZD7442 semble se dessiner, avec une absence de nouveaux cas de COVID-19 symptomatique au-delà des 11 jours post-administration dans le groupe AZD7442 alors que l'incidence de nouveaux cas continue d'augmenter dans le groupe placebo.



Compte-tenu de la période d'incubation médiane de la COVID-19, estimée à 5,1 jours pour les patients de l'étude, les cas survenus au cours des 11 premiers jours de l'étude sont susceptibles de refléter des cas index (cas pour lesquels l'infection serait survenue avant l'administration de l'AZD7442). Au contraire, les cas survenus après les 11 premiers jours sont susceptibles de refléter des nouvelles expositions au COVID-19, survenues après l'administration de l'AZD7442.

Les résultats des analyses en sous-groupes suggèrent une efficacité de l'AZD7442 à réduire l'incidence de COVID-19 symptomatiques chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Ce résultat est cohérent avec ceux de l'étude PROVENT. Toutefois, cet effet prophylactique ne s'exprime pas à court terme, dans les situations où le sujet est déjà infecté par le SARS-CoV-2 mais asymptomatique. Les résultats des analyses des critères secondaires d'efficacité ne rapportent pas plus d'éléments.

Au final, les données issues de l'étude STORMCHASER ne rapportent pas d'efficacité de l'AZD7442, administré en prophylaxie post-exposition, à réduire le risque de COVID-19 symptomatique. Toutefois, ces résultats ne remettent pas en cause l'efficacité prophylactique à long-terme de l'AZD7442 administré chez des sujets non-exposés rapportée dans l'étude PROVENT. La réduction de l'incidence de nouveau cas de COVID-19 symptomatique observée au-delà des 10 premiers jours post-administration est en cohérence avec une efficacité en prophylaxie pré-exposition de l'AZD7442. La pharmacocinétique de l'AZD7442 administré par voie IM (avec un Tmax obtenu 14 jours après administration) dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition chez des sujets récemment exposés au SARS-CoV-2 (<8 jours dans l'essai clinique) pourrait être une explication à l'absence d'impact sur l'incidence de cas de COVID-19 symptomatiques.

Par ailleurs, une mise à jour des données d'efficacité de l'étude STORMCHASER a été fournie par le laboratoire le 19/11/2021 suite aux demandes d'informations complémentaires. Ces données (suivi à 6 mois) obtenues sur le même nombre de sujets traités rapportent une réduction significative d'environ 43% du risque de développer une maladie COVID-19 symptomatique chez les patients traités par AZD7442 (n=27 [3.6%]) dans le groupe AZD7442, 23 [6.2%] dans le groupe placebo, réduction du risque relatif à 43.21 [0.14, 67.70], p=0.049, ce qui est cohérent avec l'effet prophylactique sur le long terme observé en pré-exposition dans l'étude PROVENT.

Sécurité clinique :

L'évaluation de la sécurité de l'AZD7442 repose essentiellement sur les données de sécurité préliminaires issues de l'étude PROVENT en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 à la dose recommandée de 300mg en intramusculaire soit 150mg de chaque anticorps. Des données additionnelles également préliminaires proviennent de l'étude STORM-CHASER en prophylaxie post-exposition et de l'étude de Phase 1 D8850C0001 de recherche de dose.

ETUDE PROVENT (au 5 Mai 2021 – environ trois mois de suivi)

Dans cette étude, des données de sécurité d'emploi sont disponibles pour 3461 participants ayant reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab (AZD7442). Au moment du gel des données, la durée médiane de suivi des sujets dans cette étude était de 84,4 jours (étendue : 4 – 166 jours) dans le groupe AZD7442.

Le tableau ci-dessous présente un résumé des événements indésirables (EI) rapportés au cours de cette étude.

Evènement indésirable (EI) Nombre de sujets, n (%)	AZD7442 300 mg IV N = 3 461	Placebo N = 1 736	Total N = 5 197
EI	1 221 (35,3)	593 (34,2)	1 814 (34,9)
EI possiblement reliés au traitement à l'étude selon l'investigateur	286 (8,3)	116 (6,7)	402 (7,7)
EI graves	50 (1,4)	23 (1,3)	73 (1,4)
EI graves possiblement reliés au traitement à l'étude selon l'investigateur	1 (0,0)	0	1 (0,0)
EI ayant entraîné le décès	4 (0,1)	4 (0,2)	8 (0,2)
EI ayant entraîné un arrêt du traitement à l'étude	0	0	0
EI ayant entraîné l'arrêt de la participation à l'étude	1 (0,0)	0	1 (0,0)
EI ayant entraîné l'arrêt de la participation à l'étude possiblement reliés au traitement à l'étude selon l'investigateur	0	0	0
EI suivis médicalement	360 (10,4)	157 (9,0)	517 (9,9)
EI suivis médicalement possiblement reliés au traitement à l'étude selon l'investigateur	0	0	0
EI d'intérêt spécifique (EIS)	93 (2,7)	37 (2,1)	130 (2,5)
EIS possiblement reliés au traitement à l'étude selon l'investigateur	87 (2,5)	36 (2,1)	123 (2,4)

Quatre décès ont été rapportés dans chaque bras (soit 0,1% dans le bras AZD7442 et 0,2% dans le bras placebo). Aucun décès survenu dans le groupe AZD7442 n'était lié à une maladie COVID-19 alors que dans le groupe placebo, deux décès dans le bras placebo ont été considérés comme étant en lien à la COVID-19. Les autres causes de décès étaient infarctus du myocarde (n=1), surdosage (n=2) et insuffisance rénale (n=1) dans le bras AZD7442 et deux cas surdosage dans le bras placebo. Les surdosages concernent d'autres médicaments ou substances que l'AZD7442 ou le placebo. Aucun de ces décès n'a été considéré relié au traitement par l'investigateur.

Les EI les plus fréquemment rapportés avec AZD7442 ($\geq 2\%$), quelle que soit la gravité de l'EI ou son lien de causalité avec le médicament étaient les céphalées, la fatigue, la toux, la diarrhée, douleur oropharyngée et rhinorrhée, avec des fréquences globalement comparables ou très légèrement supérieures au bras placebo.

La distribution des EI ayant été considérés comme reliés au traitement par l'investigateur est globalement comparable dans les deux bras. Un différentiel de $\geq 0,2\%$ avec le bras placebo était noté pour les EI reliés suivants : céphalées, fatigue, nausées, frissons.

Les EI d'intérêt spécifique pour AZD7442, incluaient les réactions anaphylactiques et les autres réactions graves d'hypersensibilité, y compris la maladie à complexe immunitaire, et les réactions au site d'injection. Il n'y a pas eu de différence notable observée entre les deux bras de traitement (2,7% avec AZD7442 et 2,1% avec placebo). On note une réaction anaphylactique rapidement résolutive et une maladie à complexe immunitaire jugée non grave dans le groupe AZD7442. Les réactions au site d'injection ont concerné 2,3% des sujets du groupe AZD7442 et 2,1% des sujets du groupe placebo.

La fréquence des EI graves (EIG) était similaire entre les deux bras de traitement (1,4% pour AZD7442 versus 1,3% dans le bras placebo). Un seul EIG a été considéré comme pouvant être relié à l'AZD7442 ou le placebo par le déclarant. Il s'agit d'un cas de thrombose de l'artère mésentérique d'évolution favorable chez une femme de 65 ans avec nombreux antécédents et polymédiquée sept jours après avoir reçu l'administration des anticorps.

Bien que la proportion des participants avec un EIG était comparable entre les deux bras, le type d'EIG signalés semble différer entre le bras AZD7442 et le bras placebo notamment on dénombre cinq d'infarctus du myocarde chez des participants ayant reçu l'AZD7442 (dont un d'évolution fatale) versus aucun avec le placebo. Deux cas d'augmentation de la troponine sont également signalés avec les anticorps. Tous les sujets étaient à risque compte tenu de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire. Néanmoins, un différentiel entre les deux bras n'était pas attendu d'autant plus que les caractéristiques des participants en termes de comorbidités à l'inclusion étaient bien équilibrées dans l'étude.

Les données additionnelles d'efficacité et de sécurité de l'étude PROVENT avec un suivi des participants d'environ 6 mois (196 jours) ont été versées au cours de l'instruction :

- La proportion des sujets présentant un EI reste comparable entre les deux bras de traitement (45.6% dans le bras AZD7442 versus 45.4% dans le bras placebo avec une distribution des EI globalement comparable aux données de suivi à 3 mois.
- La proportion de sujets avec EIG devient légèrement supérieure dans le bras AZD7442 et le bras placebo (3.8% versus 3.3%) avec toujours une disproportion d'EIG cardiaque en défaveur de l'AZD7442 (0.7% versus 0.3%). Entre la date de gel du 5 mai et celle du 29 août 2021, 4 cas d'infarctus du myocarde supplémentaires ont été rapportés dans le bras AZD7442 contre 2 premiers cas d'infarctus du myocarde dans le bras placebo, portant le nombre total à 9 cas dans le bras AZD7442 versus 2 dans le bras placebo (0.3% vs 0.1%).
- Une disproportion plus modeste est observée sur les événements thromboemboliques (0.8% versus 0.6%), notamment sur les cas d'embolie pulmonaire. Le cas de thrombose de l'artère mésentérique pour lequel l'investigateur a retenu un lien de causalité avec l'AZD7442 déjà décrit dans les données à 3 mois est aussi à souligner.
- Bien qu'une disproportion d'EIG appartenant à la classe organe « Troubles du système nerveux » soit observée en défaveur du bras AZD7442 (0.5% versus 0.3%), la survenue globale d'événements de type neurovasculaires tous confondus (accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, infarctus cérébral, infarctus lacunaire, rupture d'anévrisme) semblent bien équilibrées (0.3% vs 0.4%) entre les deux bras de PROVENT.
- Le pourcentage d'EI ayant entraîné le décès reste comparable (0.3% avec AZD7442 versus 0.4% avec le placebo). Par rapport aux données à 3 mois de suivi, cinq décès supplémentaires ont été rapportés dans chacun des bras: 1 arythmie, 1 insuffisance cardiaque congestive, 1 arrêt cardiorespiratoire, 1 choc septique avec arrêt cardiaque, 1 défaillance rénale dans le bras AZD7442 et 1 cirrhose hépatique, 1 COVID-19, 1 cancer, 1 démence de type Alzheimer, 1 syndrome de défaillance respiratoire aigu dans le bras placebo
- Aucun des EIG et des décès supplémentaires n'a été considéré relié au traitement par l'investigateur
- L'analyse des événements d'intérêt spécifique et de réactions au site d'injection ne met pas en évidence de nouveau élément.

AUTRES DONNEES DE SECURITE

Dans l'étude de phase I (D8850C00001) d'escalade de dose portant sur un nombre limité de sujets jeunes (<55 ans) et en bonne santé, il n'y a pas eu de signal de sécurité mis en évidence.

Dans l'étude STORM CHASER, 749 sujets ont reçu une administration intramusculaire de l'AZD7442 à la dose recommandée de 300mg IM. L'analyse des données préliminaires de sécurité d'emploi de cette étude n'a pas mis en évidence de signal de sécurité y compris de signal cardiovasculaire comme observé dans l'étude PROVENT.

Les données additionnelles d'efficacité et de sécurité avec un suivi des participants d'environ 6 mois confirment l'absence de signal de sécurité dans cette étude. A noter cependant que les participants de l'étude STORM-CHASER étaient plus jeunes et moins comorbides que dans les sujets inclus dans l'étude PROVENT.

En revanche, des éléments versés au dossier en cours d'instruction concernant une autre étude clinique en cours (hors France), l'étude TACKLE conduite chez des patients infectés non hospitalisés avec AZD7442 à la posologie de 600mg par voie IM font état d'un signal similaire de disproportion d'événements cardiovasculaires mais aussi thrombo-emboliques, notamment deux cas d'infarctus du myocarde survenus quelques jours après l'administration. Ces cas sont cependant plus difficiles à interpréter compte-tenu de l'âge des patients plus avancé et de la possible contribution de la maladie COVID-19 sous-jacente.

Conclusion sur la sécurité :

Bien qu'il n'y ait pas de rationnel pharmacodynamique ni de signal dans les études précliniques, la persistance de la disproportion d'événements cardiovasculaires dans l'étude PROVENT, observée à la fois dans les données à 3 mois de suivi et à six mois de suivi de l'étude PROVENT et l'observation de cette disproportion dans l'étude TACKLE constituent un faisceau d'argument permettant de retenir l'existence d'un signal cardiovasculaire et de prendre des mesures pour éviter l'exposition des patients les plus à risque d'événements cardiovasculaires, ce d'autant qu'il s'agit d'un traitement en prophylaxie et que la demi-vie du médicament est très longue.

Aussi, par mesure de précaution et dans l'attente d'une évaluation plus approfondie du signal et des résultats finaux des différentes études, **l'ANSM recommande de ne pas administrer l'AZD7442 en prophylaxie pré-exposition aux sujets ayant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, diabète, obésité, hypertension, tabagisme, sujet âgé).**

Les patients traités doivent être mis en garde vis-à-vis de l'apparition de symptômes cardiovasculaires de façon à consulter leur médecin dans les meilleurs délais si de tels symptômes étaient observés. Il est également demandé aux professionnels de santé de prendre en compte ce signal dans le suivi de leurs patients recevant l'AZD7442 et de procéder à une notification d'effets indésirables le cas échéant.

Une surveillance renforcée des événements cardiovasculaires indésirables sera mise en place dans le cadre du suivi de pharmacovigilance.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante :

« L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus :

- Faiblement³ ou non répondeurs⁴ après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :
 - Receveurs de greffes d'organes solides,
 - Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
 - Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques,
 - Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
 - Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif.
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

L'association de tixagévimab et de cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

³Patient faiblement répondeur défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/mL et après un schéma vaccinal complet et conformément aux recommandations (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2)

⁴ Sont considérés comme non répondeurs les patients dont la concentration ou le titre en anticorps anti-S est inférieur au seuil de positivité défini par le fabricant. Si le test sérologique présente une zone grise définie par le fabricant, les patients présentant une concentration ou un titre d'anticorps anti-S compris dans cette zone sont également considérés comme non répondeurs

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique. »

Il est recommandé de ne pas administrer ce médicament en prophylaxie pré-exposition aux sujets ayant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, diabète, obésité, hypertension, tabagisme, sujet âgé).

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque boîte contient deux flacons :

- 150 mg de tixagévimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL)
- 150 mg de cilgavimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL)

Le tixagévimab et le cilgavimab sont produits par la technique de l'ADN recombinant sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, avec un pH de 6,0.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus :

- Faiblement¹ ou non répondeurs² après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :
 - Receveurs de greffes d'organes solides,
 - Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
 - Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques,
 - Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
 - Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif.
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

¹ Patient faiblement répondeur défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/mL et après un schéma vaccinal complet et conformément aux recommandations (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2)

² Sont considérés comme non répondeurs les patients dont la concentration ou le titre en anticorps anti-S est inférieur au seuil de positivité défini par le fabricant. Si le test sérologique présente une zone grise définie par le fabricant, les patients présentant une concentration ou un titre d'anticorps anti-S compris dans cette zone sont également considérés comme non répondeurs

L'association de tixagévimab et de cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par l'association de tixagévimab et de cilgavimab doit être administré et supervisé par un professionnel de santé qualifié. Le traitement doit être administré dans des conditions permettant de prendre en charge une réaction allergique.

Posologie

La posologie recommandée pour l'association de tixagévimab et de cilgavimab est de 300 mg administrés consécutivement à deux points d'injection distincts soit:

- 150 mg de tixagévimab (1,5 mL)
- 150 mg de cilgavimab (1,5 mL)

Sur la base d'une modélisation de pharmacocinétique de population permettant une corrélation entre les concentrations sériques et le titre d'anticorps neutralisants avec le temps, la durée de protection après l'administration prophylactique d'une dose unique de 300 mg de l'association de tixagévimab et de cilgavimab est estimée à au moins 6 mois (voir rubrique 5.2).

Population particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association de tixagévimab et de cilgavimab chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'impact sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab car les anticorps monoclonaux ayant un poids moléculaire > 69 kDa ne subissent pas d'élimination rénale (voir rubrique 5.2). De même, la dialyse ne devrait pas avoir d'impact sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, il n'y a pas de différence dans la clairance du tixagévimab et du cilgavimab chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Dans le modèle pharmacocinétique de population, le nombre de participants atteints d'insuffisance rénale sévère était insuffisant pour tirer des conclusions (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'association de tixagévimab et de cilgavimab n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La nécessité d'une adaptation de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'est pas établie (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Injection intramusculaire (IM).

Le tixagévimab et le cilgavimab doivent être administrés consécutivement sous forme d'injections IM à deux points d'injection distincts, de préférence une injection dans chaque muscle glutéal.

Les patients doivent être surveillés cliniquement pendant l'administration et observés pendant au moins 30 minutes après l'administration.

Chaque boîte contient deux flacons :

- 1 flacon de tixagévimab solution injectable (opercule du flacon de couleur gris foncé) ;

- 1 flacon de cilgavimab solution injectable (opercule du flacon de couleur blanche).

Chaque flacon contient un sur-remplissage pour permettre le prélèvement de 150 mg (1,5 mL).

Dose de l'association de tixagévimab et de cilgavimab	Dose d'anticorps	Nombre de flacons nécessaires	Volume à prélever dans le flacon
300 mg	tixagévimab 150 mg	1 flacon	1,5 mL
	cilgavimab 150 mg	1 flacon	1,5 mL

Inspecter visuellement les flacons pour vérifier l'absence de particules et d'un changement de couleur. Le tixagévimab et le cilgavimab sont des solutions limpides à opalescentes, incolores à légèrement jaunes. Jeter les flacons si la solution est trouble, d'une couleur anormale ou contient des particules visibles. Ne pas secouer les flacons.

Les solutions injectables ne contiennent pas de conservateur. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité, dont l'anaphylaxie

Des réactions graves d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été observées avec les anticorps monoclonaux IgG1. Si des signes ou des symptômes cliniquement significatifs d'une réaction d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie apparaissent, arrêtez immédiatement l'administration et débutez les traitements et/ou les soins de support appropriés. Aucune autre administration ne devra être réalisée.

Evènements cardiovasculaires et/ou thrombo-emboliques (notamment infarctus du myocarde)

Dans l'étude PROVENT, les participants ayant reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab ont présenté davantage d'évènements indésirables cardiovasculaires par rapport à ceux ayant reçu le placebo, notamment à type d'évènements coronariens (par exemple infarctus du myocarde). Une disproportion plus modeste est observée pour les évènements thrombo-emboliques notamment à type d'embolie pulmonaire (voir rubrique 4.8). Des résultats similaires sont observés dans les données préliminaires de l'étude TACKLE en traitement curatif chez des patients non hospitalisés. La majorité des participants de ces études avaient des facteurs de risque et des comorbidités ayant pu contribuer à la survenue de ces évènements.

Dans l'attente d'analyses complémentaires, et par mesure de prudence, **il est recommandé de ne pas administrer l'association tixagévimab et cilgavimab chez des patients ayant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (dyslipidémie, diabète, obésité, hypertension, tabagisme, sujet âgé).**

Les patients devront être avertis des premiers symptômes d'évènements cardiovasculaires (notamment douleur thoracique, essoufflement, malaise,...) et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Troubles de la coagulation cliniquement significatifs

Comme toutes les autres injections intramusculaires, l'association de tixagévimab et de cilgavimab doit être administrée avec prudence chez les patients qui présentent une thrombopénie ou tout trouble de la coagulation.

Surveillance virologique

L'obtention d'un test virologique de détection du SARS-CoV-2 négatif (RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé) est nécessaire avant la mise en place d'un traitement par tixagévimab et de cilgavimab en prophylaxie pré-exposition.

Les patients devront faire l'objet d'une surveillance virologique et immunologique tous les 3 mois par un test RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé (le cas échéant par un séquençage de la souche virale et une recherche de mutations) et un dosage des anticorps anti-S et anti-N. En fonction des résultats des tests virologiques, le calendrier des visites supplémentaires sera adapté en collégialité entre cliniciens et virologues avec des mesures d'isolement à mettre en place en tenant compte des recommandations en vigueur.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'association de tixagévimab et de cilgavimab ne devrait pas être métabolisée par les enzymes hépatiques ni éliminée par voie rénale (voir rubrique 5.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du tixagévimab et du cilgavimab chez les femmes enceintes.

Aucune étude non clinique de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée avec le tixagévimab et le cilgavimab. Il est décrit que les anticorps humains d'isotype IgG1 traversent la barrière placentaire, par conséquent, le tixagévimab et le cilgavimab peuvent être transférés de la mère au fœtus lors de la grossesse. A ce jour, l'impact de ce transfert potentiel du tixagévimab et du cilgavimab pour le fœtus n'est pas connu. Dans une étude de réactivité tissulaire croisée utilisant des tissus humains fœtaux et les anticorps tixagévimab et cilgavimab, aucune fixation n'a été détectée.

L'association de tixagévimab et de cilgavimab ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion du tixagévimab ou du cilgavimab dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé du nourrisson doivent être pris en compte en même temps que les besoins cliniques de la mère d'être traitée par l'association de tixagévimab et de cilgavimab mais également en évaluant le risque potentiel de tout effet indésirable de l'association de tixagévimab et de cilgavimab sur l'enfant allaité.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du tixagévimab et du cilgavimab sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets du tixagévimab et du cilgavimab sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La sécurité de l'association de tixagévimab et de cilgavimab est basée sur les analyses de deux essais de phase III : PROVENT en prophylaxie pré-exposition et STORM CHASER en prophylaxie post-exposition (voir rubrique 5.1). Dans les deux études, un total de 4210 participants ont reçu une dose

unique de 300 mg, soit 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab, administrée sous forme de deux injections IM consécutives séparées.

Etude PROVENT

Un total de 3461 participants a reçu une dose unique de tixagévimab et de cilgavimab dans cette étude.

Les événements indésirables les plus fréquents ayant été considérés reliés au traitement par le déclarant ont été les céphalées, la fatigue, la toux et la diarrhée. La majorité des événements indésirables observés étaient de sévérité légère ou modérée.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 50 (1,4 %) participants recevant l'association de tixagévimab et de cilgavimab et 23 (1,3%) participants recevant le placebo. Cependant, les participants ayant reçu l'association tixagévimab et cilgavimab ont présenté davantage d'événements cardiaques (0,7% versus 0,3%), notamment à type d'événements coronariens (par exemple infarctus du myocarde) et d'événements thrombo-emboliques (0,8% versus 0,6%) (notamment embolie pulmonaire) (voir rubrique 4.4).

Les événements indésirables reliés au traitement les plus fréquents, survenus chez au moins 2 % des participants recevant l'association de tixagévimab et de cilgavimab ou le placebo sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Effets indésirables reliés au traitement par l'investigateur survenus chez au moins 2 % des participants recevant l'association de tixagévimab et de cilgavimab ou le placebo.

Terme préféré	Nombre de participant (%)	
	Association de tixagévimab et de cilgavimab (N= 3 461)	Placebo (N= 1 736)
Céphalée	5,6 %	5,4 %
Fatigue	3,8 %	3,2 %
Toux	2,5 %	2,5 %
Diarrhée	2,5 %	2,0 %
Douleur oropharyngée	2,4 %	2,0 %
Rhinorrhée	2,3 %	1,5 %

Etude STORM CHASER

Un total de 749 participants ont reçu une dose unique de l'association de tixagévimab et de cilgavimab.

Les événements indésirables les plus fréquents ayant été considérés reliés au traitement par le déclarant ont été les céphalées, la fatigue, la toux et la douleur oropharyngée. La majorité des événements indésirables étaient de sévérité légère ou modérée.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 5 (0,7 %) participants recevant l'association de tixagévimab et de cilgavimab et 3 (0,8 %) recevant le placebo.

Les événements indésirables reliés au traitement les plus fréquents, survenus chez au moins 2 % des participants recevant l'association de tixagévimab et de cilgavimab ou le placebo sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 Effets indésirables reliés au traitement par l'investigateur survenus chez au moins 2 % des participants recevant l'association de tixagévimab et de cilgavimab ou le placebo.

Terme préféré	Nombre de participant (%)	
	Association de tixagévimab et de cilgavimab (N= 749)	Placebo (N= 372)
Céphalée	5,3 %	8,1 %
Fatigue	3,2 %	4,6 %
Toux	2,9 %	4,3 %
Douleur oropharyngée	3,1 %	3,2 %
Congestion nasale	2,9 %	2,7 %
Rhinorrhée	2,9 %	2,7 %
COVID-19	2,0 %	3,5 %
Douleur	1,5 %	3,5 %

Frissons	1,6 %	3,0 %
Fièvre	1,9 %	2,4 %
Myalgie	1,2 %	2,7 %
Nausée	1,2 %	2,7 %
Diarrhée	0,8 %	3,0 %

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité, dont l'anaphylaxie

Comme avec les autres anticorps monoclonaux IgG1, des réactions d'hypersensibilité de sévérité variable sont possibles avec l'association de tixagévimab et de cilgavimab.

Un événement indésirable non grave, signalé comme anaphylaxie, d'évolution favorable a été rapporté dans l'étude PROVENT (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique du surdosage pour l'association de tixagévimab et de cilgavimab

Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 300 mg IM (150 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) et 3 000 mg par voie intraveineuse (1 500 mg de tixagévimab et 1 500 mg de cilgavimab) ont été administrées sans toxicité dose-limitante.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anticorps monoclonaux antiviraux, code ATC : J06BD03

Mécanisme d'action

Le tixagévimab et le cilgavimab sont deux anticorps monoclonaux recombinants humains IgG1k, avec des substitutions d'acides aminés pour prolonger la demi-vie des anticorps (YTE) et réduire leur fonction effectrice et le risque potentiel de renforcement de la maladie par les anticorps (TM). Le tixagévimab et le cilgavimab peuvent simultanément se lier à des régions non chevauchantes du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine spike du SARS-CoV-2. Le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab se lient à la protéine spike avec des constantes de dissociation d'équilibre KD de respectivement 2,76 pM, 13,0 pM et 13,7 pM, bloquant son interaction avec le récepteur ACE2 humain, ce qui entraîne un blocage de l'entrée du virus, neutralisant ainsi efficacement le virus SARS-CoV-2. Le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab ont bloqué la liaison du RBD au récepteur ACE2 humain, avec des valeurs de CI50 de respectivement 0,32 nM (47,7 ng/mL), 0,53 nM (79,6 ng/mL) et 0,43 nM (65,0 ng/mL).

Activité antivirale

Dans un essai de neutralisation du virus SARS-CoV-2 dans des cellules Vero E6, le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab ont neutralisé le SARS-CoV-2 (souche USA-WA1/2020) avec des valeurs de CI50 de respectivement 60,7 pM (9 ng/mL), 211,5 pM (32 ng/mL) et 65,9 pM (10 ng/mL). Ces valeurs *in vitro* sont corrélées à des concentrations sériques cliniquement efficaces *in vivo* de 2,2 µg/mL de l'association de tixagévimab et de cilgavimab.

La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) a été évaluée en utilisant des cellules cibles porteuses de la protéine spike du SARS-CoV-2, avec des concentrations d'anticorps monoclonaux comprises entre 25 µg/mL et 1,5 ng/mL. La phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP) et le dépôt de complément dépendant des anticorps (ADCD) ont été évalués en

utilisant des billes fonctionnalisées par l'antigène de la protéine spike. L'activité ADCP a été évaluée sur des neutrophiles primaires humains ou la lignée cellulaire monocyttaire humaine THP-1, avec des concentrations d'anticorps comprises respectivement entre 5 µg/mL et 2 ng/mL et entre 67 µg/mL et 30,6 ng/mL. L'activité ADCD a été évaluée avec des concentrations d'anticorps comprises entre 100 µg/mL et 46 ng/mL. L'activation des cellules NK dépendante des anticorps (ADNKA) a été évaluée en utilisant des cellules NK humaines primaires sur des plaques recouvertes de spike avec des concentrations d'anticorps monoclonaux allant de 20 µg/mL à 9 ng/mL. Le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab n'ont médié aucune activité ADCP dans les neutrophiles primaires humains et une activité ADCP ou ADNKA seulement limitée dans les cellules THP-1. Le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab n'ont médié aucune activité ADCC dans les cellules NK humaines. Le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab n'ont médié aucune activité ADCD dans les protéines du complément chez le cobaye.

Risque d'ADE (Antibody Dependent Enhancement) de l'infection

Le potentiel du tixagévimab et du cilgavimab pour médier l'entrée du virus a été évaluée dans des cellules Raji exprimant le FcγRII co-incubées avec des pseudo-particules recombinantes exprimant la protéine spike du SARS-CoV-2, à des concentrations d'anticorps comprises entre 1 µg/mL et 125 ng/mL. Le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab n'ont pas médié l'entrée des pseudo-particules lentivirales dans ces cellules.

Résistance antivirale

Des variants résistants ont été identifiés après passage en série sur culture cellulaire de SARS-CoV-2 ou du virus de la stomatite vésiculaire recombinant codant pour la protéine spike du SARS-CoV-2 en présence du cilgavimab ou du tixagévimab individuellement ou de l'association de tixagévimab et de cilgavimab. Les variants ayant montré une sensibilité réduite au cilgavimab seul présentaient les substitutions d'acides aminés au sein de la protéine spike R346I (> 200 fois), K444E (> 200 fois) et K444R (> 200 fois). Tous les variants sont restés sensibles au tixagévimab seul ainsi qu'à l'association de tixagévimab et de cilgavimab.

L'évaluation de la sensibilité à la neutralisation des variants identifiés au travers de la surveillance mondiale et chez les participants ayant reçu du tixagévimab et du cilgavimab est en cours.

La majorité des résidus d'acides aminés au sein du site de liaison du tixagévimab (14 des 17 positions) et du site de liaison du cilgavimab (16 des 19 positions) ont été conservés à > 99 % parmi les souches mondiales (N = 2 620 237 séquences de génome entier au 02 Septembre 2021).

Dans les tests de neutralisation utilisant des pseudovirus SARS-CoV-2 recombinants hébergeant les substitutions individuelles de la protéine spike identifiées dans le SARS-CoV-2 circulant, les variants avec une sensibilité réduite au tixagévimab seul ont été ceux avec les substitutions Q414R (4,6 fois), L455F (2,5 à 4,7 fois), G476S (3,3 fois), E484D (7,1 fois), E484K (6,2 à 12 fois), E484Q (3,0 fois), F486S (> 600 fois), F486V (121 à 149 fois), Q493K (2,4 à 3,2 fois), Q493R (7,9 fois), E990A (6,1 fois) ou T1009I (8,2 fois) et les variants avec une sensibilité réduite au cilgavimab seul ont été ceux avec les substitutions R346I (> 200 fois), K444E (> 200 fois), K444Q (> 200 fois), K444R (> 200 fois), V445A (21 à 51 fois), G446V (4,2 fois), N450K (9,1 fois) ou L452R (5,8 fois). Les variants hébergeant les substitutions E484K (2,4 à 5,4 fois), Q493R (3,4 fois), E990A (5,7 fois) ou T1009I (4,5 fois) ont présenté une sensibilité faiblement réduite à l'association de tixagévimab et de cilgavimab.

L'association de tixagévimab et de cilgavimab a conservé une activité de neutralisation complète à quasi complète contre les souches de pseudovirus et/ou de virus vivants basés sur les variants du SARS-CoV-2 hébergeant toutes les substitutions de la protéine spike identifiées dans les variants préoccupants Alpha (B.1.1.7), Bêta (B.1.351), Gamma (P.1) et Delta (B.1.617.2) et les variants à suivre Éta (B.1.525), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1) Lambda (C.37), et Mu (B.1.621). L'association de tixagévimab et de cilgavimab a en outre conservé une activité de neutralisation complète à quasi complète contre Epsilon (B.1.427 / B.1.429), R.1, B.1.1.519, C.36.2, B.1.214.2, et les variants faisant actuellement l'objet d'une alerte pour une surveillance renforcée B.1.619.1 et les variants désamorçés d'une surveillance renforcée P.2, B.1.616, A.23.1, A.27, et AV.1.

Les souches de pseudovirus basées sur les variants de la protéine spike du SARS-CoV-2 avec une sensibilité réduite modérée au tixagévimab seul ont été celles hébergeant les substitutions E484K (Alpha, 18,5 fois ; Bêta, 3,5 à 15 fois) et les variants avec une sensibilité réduite au cilgavimab seul ont été ceux avec la substitution R346K:E484K:N501Y (Mu, 21-fois), comme indiqué ci-dessus. Des résultats similaires ont été observés, lorsque les données étaient disponibles, dans les tests de neutralisation utilisant des souches de virus vivants basées sur les variants authentiques du SARS-CoV-2.

Tableau 3

Données de neutralisation sur des pseudovirus et sur des SARS-CoV-2 authentiques pour les substitutions des variants du SARS-CoV-2 avec l'association de tixagévimab et de cilgavimab

Lignée avec substitutions de la protéine de spicule	Premier pays identifié	Substitutions clés testées	Facteur de réduction de la sensibilité* (Pseudovirus †) AZD8895	Facteur de réduction de la sensibilité* (Authentic virus†) AZD8895	Facteur de réduction de la sensibilité* (Pseudovirus †) AZD1061	Facteur de réduction de la sensibilité* (Authentic virus†) AZD1061	Facteur de réduction de la sensibilité* (Pseudovirus †) AZD7442	Facteur de réduction de la sensibilité* (Authentic virus†) AZD7442
B.1.1.7 (Alpha)	Royaume-Uni	N501Y	2,2-5,6	0,1-4,2	0,95-3,4	0,5-1	1,3-4,2	0,5-1,4
B.1.1.7 (Alpha)	Royaume-Uni	N501Y + (L455F, E484K, F490S, Q493R, and/or S494P) †	0,9-18,4	ND	0,57-1,5	ND	1-5,2	ND
B.1.351 (Beta)	Afrique du Sud	K417N+E484K+N501Y	5,7-11,6	3,1	1,1-1,7	1,5	3,7-4,0	0,9-3,8
P.1 (Gamma)	Brésil	K417T+E484K+N501Y	0,9-2,3	1,8-9,1	0,4-0,9	0,6-3,9	0,8-1,7	0,4-2,0
B.1.617.2 (Delta)	Inde	L452R+T478K	0,6-1,0	2,3	2,5-6,8	3,8	1-1,2	0,6-1
B.1.525 (Eta)	Multiple pays d'origines	E484K	4,2-4,8	ND	0,9-1,4	ND	1,8-3,0	ND
B.1.526 (Iota)	États-Unis	E484K	8,4-8,6	ND	0,6-1,4	ND	0,7-3,4	0,3-1,8
B.1.617.1 (Kappa)	Inde	L452R+E484Q	0,9-1,2	ND	1,9-2,3	ND	0,9-3,4	0,5-1,3
C.37 (Lambda)	Pérou	L452Q+F490S	0,6	ND	8,3	ND	0,7	ND
B.1.621 (Mu)	Colombie	R346K+E484K+N501Y	5,3	ND	20,6	ND	7,5	ND
B.1.427 / B.1.429 (Epsilon)	États-Unis	L452R	0,7-1,2	ND	2,2-3,4	ND	0,8-2,9	1,3-3,5
R.1	Multiple pays d'origines	E484K	6,1	ND	1,1	ND	3,5	ND
B.1.1.519	Multiple pays d'origines	T478K	4,8	ND	1,3	ND	1,0	ND
C.36.3	Multiple pays d'origines	R346S+L452R	0,5	ND	NA	ND	2,3	ND
B.1.214.2	Multiple pays d'origines	Q414K+N450K	0,5	ND	6,8	ND	0,8	ND
B.1.619.1	Multiple pays d'origines	N440K+E484K	5,6	ND	3,0	ND	3,3	ND
P.2 (Zeta)	Brésil	E484K	7,3	ND	1,1	ND	2,9	ND
B.1.616	France	V483A	0,5-0,7	ND	0,5-0,7	ND	0,4-0,5	ND
A.23.1	Royaume-Uni	V367F	0,5	ND	0,9	ND	0,4	ND
A.27	Multiple pays d'origines	L452R+N501Y	0,6	ND	2,6	ND	0,8	ND
AV.1	Multiple pays d'origines	N439K+E484K	6,8	ND	2,6	ND	5,9	ND

* Gamme de réduction de la puissance *in vitro* sur plusieurs ensembles de substitutions concomitantes et/ou laboratoires d'analyse utilisant des tests de qualité recherche ; facteur moyen de variation de la moitié de la concentration inhibitrice maximale (CI₅₀) de l'anticorps monoclonal requis pour une réduction de 50 % de l'infection par rapport à la souche de référence de type sauvage

- † Des pseudovirus exprimant la totalité de la protéine *spike* du variant du SARS-CoV-2 et des substitutions individuelles caractéristiques de la protéine *spike* à l'exception de L452Q ont été testés, dont Alpha (+L455F, E484K, F490S, Q493R et/ou S494P), et Delta (+K417N) hébergeant les substitutions dans le RBD supplémentaires indiquées qui ne sont plus détectées ou détectées à des niveaux extrêmement faibles au sein de ces lignées
 - ‡ Des SARS-CoV-2 authentiques exprimant la totalité de la protéine *spike* du variant ont été testés, dont Alpha (+E484K ou S494P) hébergeant les substitutions dans le RBD supplémentaires indiquées qui ne sont plus détectées ou détectées à des niveaux extrêmement faibles au sein de ces lignées
- ND, non déterminé

La corrélation entre les données de sensibilité à la neutralisation du pseudovirus ou du SARS-CoV-2 authentique et le résultat clinique n'est pas connue.

Dans l'étude PROVENT, des données de séquençage étaient disponibles pour 21 des 33 participants ayant contracté une infection (6 sur 13 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 15 sur 20 pour le placebo). Au niveau d'une fraction allélique ≥ 25 %, 14 des 21 participants étaient infectés par des variants préoccupants ou des variants d'intérêt, dont 8 participants avec Alpha (B.1.1.7) (8 sous placebo), 1 participant avec Bêta (B.1.351) (1 qui a reçu le tixagévimab et le cilgavimab), 3 participants avec Delta (B.1.617.2) (3 sous placebo), et 2 participants avec Epsilon (B.1.429) (2 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab). Sept participants supplémentaires ont été infectés par B.1.375 (1 qui a reçu le tixagévimab et le cilgavimab) ou par l'ensemble de lignées A_1 contenant une constellation de substitutions de la protéine spike dont D614G et P681H ou Q677H (3 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 3 sous placebo). Les substitutions dans le RBD de la protéine *spike* supplémentaires détectées au niveau d'une fraction allélique ≥ 3 % ont été V503F dans le groupe tixagévimab et cilgavimab.

Dans l'étude STORM CHASER, des données de séquençage étaient disponibles pour les 19 participants ayant contracté une infection (12 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 7 sous placebo). Au niveau d'une fraction allélique ≥ 25 %, 12 des 19 participants étaient infectés par des variants préoccupants ou des variants d'intérêt, dont 9 participants avec Alpha (B.1.1.7) (5 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 4 sous placebo) et 3 participants avec Epsilon (B.1.427 / B.1.429) (2 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 1 sous placebo). Sept participants supplémentaires ont été infectés par B.1.1.519 (1 qui a reçu le tixagévimab et le cilgavimab) ou par l'ensemble de lignées A_1 contenant une constellation de substitutions de la protéine spike dont D614G et D138H, Q675H, Q677H ou V1176F (4 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 2 sous placebo). Les substitutions dans le RBD de la protéine spike supplémentaires détectées au niveau d'une fraction allélique ≥ 3 % ont été S325P, Del342, C361W, Del428, F429V et F515C dans le groupe tixagévimab et cilgavimab.

Dans les tests de neutralisation préclinique utilisant des souches de pseudovirus recombinant basées sur les variants de la protéine spike du SARS-CoV-2, le tixagévimab et le cilgavimab ont maintenu leur activité contre les variants Alpha (B.1.1.7), Bêta (B.1.351), Epsilon (B.1.427 / B.1.429), B.1.1.519 et A_1 et contre les variants contenant les substitutions individuelles de la protéine spike correspondantes K417N, L452R, T478K, S494P, N501Y, Q675H, Q677H, P681H ou V1176F, détectées chez les participants qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab.

Il est possible que les variants associés à une résistance à l'association de tixagévimab et de cilgavimab puissent présenter une résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant le RBD du SARS-CoV-2. L'association de tixagévimab et de cilgavimab a maintenu son activité contre les pseudovirus hébergeant les substitutions individuelles de la protéine spike du SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V et Q493K) identifiées dans les variants d'échappement à la neutralisation d'autres anticorps monoclonaux ciblant le RBD de la protéine spike du SARS-CoV-2.

Effets pharmacodynamiques

L'évaluation de l'association de tixagévimab et de cilgavimab sur un intervalle de doses allant de 300 à 3 000 mg administrées par voie intraveineuse (IV) a établi une relation d'exposition dose-dépendante au titre d'anticorps neutralisants. Dans une étude de phase I, après l'administration d'une dose IM unique de 300 mg de l'association de tixagévimab et de cilgavimab à des volontaires sains (N = 10), les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps neutralisants 7, 30, 60, 90, 150, 210 et 270 jours après l'administration étaient respectivement de 689,2, 852,8, 656,8, 533,7, 290,1, 297,5 et 98,6, soit des valeurs similaires aux augmentations observées chez les participants recevant 300 mg IV.

Dans l'étude PROVENT, après l'administration d'une dose IM unique de 300 mg de l'association de tixagévimab et de cilgavimab, les MGT d'anticorps neutralisants 7, 28, 57 et 91 jours après

l'administration étaient similaires à celles observées dans l'étude de phase I chez des volontaires sains et elles étaient 16, 22, 17 et 12 fois plus élevées, respectivement, que les MGT mesurées dans le plasma de patients convalescents de la COVID-19 (MGT = 30,8).

Efficacité et sécurité clinique

Prophylaxie de la COVID-19

PROVENT

PROVENT est un essai clinique de phase III en cours, randomisé (2/1), en double aveugle, contrôlé versus placebo, évaluant l'association de tixagévimab et de cilgavimab pour la prophylaxie préexposition de la COVID-19 chez des adultes âgés de ≥ 18 ans. Tous les participants étaient des personnes considérées comme à risque accru de réponse inadéquate à l'immunisation active (en raison d'un âge ≥ 60 ans, de la présence de comorbidités, d'une maladie chronique préexistante, d'un état immunodéprimé ou d'une intolérance à la vaccination) ou à risque accru d'infection par le SARS-CoV-2 (en raison de leur situation géographique ou des circonstances au moment du recrutement). Les participants ont reçu une dose unique de 300 mg (administrée sous forme de deux injections IM) soit 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab administrés séparément ou un placebo. L'étude a exclu les participants avec un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 confirmée par un test de laboratoire ou une positivité pour les anticorps anti-SARS-CoV-2 au moment de la sélection.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre le bras association de tixagévimab et de cilgavimab et le bras placebo. L'âge médian était de 57 ans (avec 43 % de participants âgés de 60 ans et plus), 46 % des participants étaient des femmes, 73 % étaient caucasiens, 3,3 % étaient asiatiques, 17 % étaient noirs/afro-américains et 15 % étaient hispaniques/latino-américains. Sur les 5 197 participants recrutés, 78 % présentaient des comorbidités à l'inclusion ou des caractéristiques associées à un risque accru de COVID-19 sévère, notamment des personnes immunodéprimées, dû à leur maladie, à la prise de médicament immunosuppresseur, à une maladie chronique (diabète, obésité sévère, maladie cardiaque, maladie pulmonaire obstructive chronique, maladie rénale chronique et maladie hépatique chronique).

L'analyse principale incluait 5 172 participants qui étaient négatifs à la RT-PCR du SARS-CoV-2 à l'inclusion, dont 3 441 ont reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab et 1 731 ont reçu le placebo. L'association de tixagévimab et de cilgavimab réduisait de manière significative (valeur de $p < 0,001$) le risque de maladie symptomatique positive à la RT-PCR du SARS-CoV-2 (COVID-19) versus placebo (Tableau 4). Le suivi médian après l'administration était de 84 jours.

Tableau 4 Incidence de la COVID-19 (population totale d'analyse préexposition)

	N	Nombre d'événements ^a , n (%)	Réduction du risque relatif, % (IC à 95 %)
Association de tixagévimab et de cilgavimab - 300 mg ^b	3 441	8 (0,2 %)	77 % (46 ; 90)
Placebo	1 731	17 (1,0 %)	

IC = intervalle de confiance, N = nombre de participants analysés.

^a Critère d'évaluation principal, un participant a été défini comme un cas de COVID-19 si son premier cas de maladie symptomatique positive à la RT-PCR du SARS-CoV-2 se produisait après l'administration et avant le jour 183.

^b 300 mg (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab).

L'efficacité était constante dans les sous-groupes prédéfinis, incluant l'âge, le sexe, l'origine ethnique et les comorbidités à l'inclusion ou les caractéristiques associées à un risque accru de COVID-19 sévère.

Il y a eu une réduction statistiquement significative de l'incidence de maladie symptomatique positive à la RT-PCR du SARS-CoV-2 ou de décès quelle qu'en soit la cause chez les participants qui avaient reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab (12/3 441) par rapport au placebo (19/1 731), réduction du risque relatif de 69 % (IC à 95 % : 36, 85); valeur de $p = 0,002$.

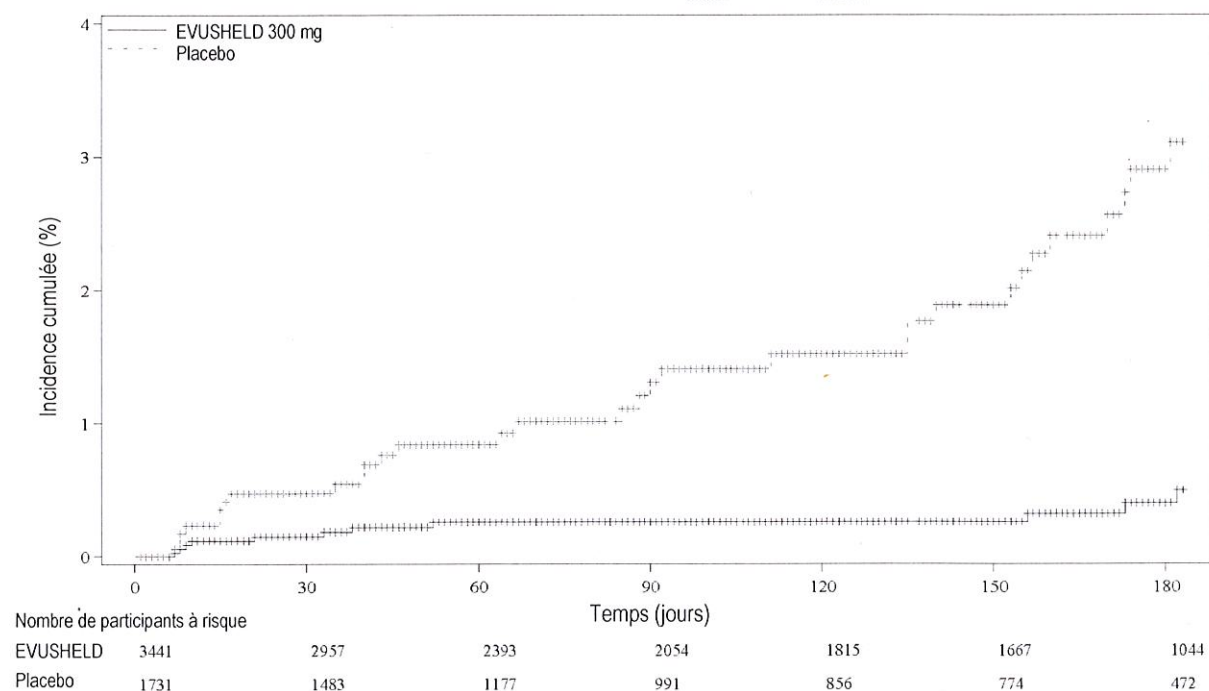
L'efficacité a été évaluée chez les participants sans preuve sérologique, à l'inclusion, d'une infection antérieure au SARS-CoV-2 (négatifs pour les anticorps anti-nucléocapside du SARS-CoV-2). L'association de tixagévimab et de cilgavimab a réduit de manière significative le risque de toute infection par le SARS-CoV-2 (maladie symptomatique ou asymptomatique, présentant une sérologie positive pour les anticorps anti-nucléocapside du SARS-CoV-2 à tout moment après l'inclusion) versus

placebo ; des anticorps anti-nucléocapside du SARS-CoV-2 ont été observés chez 0,7 % (21/3 123) des participants qui ont reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab et 1,3 % (21/1 564) des participants qui ont reçu le placebo (réduction du risque relatif de 51 %, IC à 95 % : 11 ; 73 ; valeur de $p = 0,020$).

Parmi les participants qui ont reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab, il n'y a eu aucun événement de COVID-19 sévère/critique (définis comme une maladie symptomatique positive à la RT-PCR du SARS-CoV-2 caractérisée au moins par une pneumonie [fièvre, toux, tachypnée ou dyspnée et infiltrats pulmonaires] ou une hypoxémie [$SpO_2 < 90$ % en air ambiant et/ou détresse respiratoire sévère] et un score de 5 ou plus à l'échelle de progression clinique de l'OMS) contre un événement (0,1 %) parmi les participants qui ont reçu le placebo.

Une analyse post-hoc supplémentaire a été effectuée afin de fournir des données actualisées de tolérance et d'efficacité ; le suivi médian était de 6,5 mois pour les participants des deux bras : association de tixagévimab/cilgavimab et placebo. La réduction du risque relatif de développer une maladie symptomatique, RT PCR positive, au SARS-CoV-2 était de 83 % (IC à 95 % 66-91), avec 11/3441 [0,3 %] cas de COVID 19 symptomatique dans le groupe recevant l'association tixagévimab/cilgavimab et 31/1731 [1,8 %] cas de COVID 19 symptomatique dans le groupe placebo (voir figure 1). Ces résultats sont cohérents avec la durée de protection prévue par la modélisation pharmacocinétique de population (voir rubrique 5.2). Parmi les participants qui ont reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab, il n'y a eu aucun cas de COVID 19 sévère/critique, contre cinq cas chez les participants qui ont reçu le placebo.

Figure 1 Kaplan Meier: Incidence cumulative du COVID-19 symptomatique



STORM CHASER

STORM CHASER est un essai clinique en cours de phase III, randomisé (2/1), en double aveugle, contrôlé versus placebo, évaluant l'association de tixagévimab et de cilgavimab pour la prophylaxie post-exposition de la COVID-19 chez des adultes âgés de ≥ 18 ans. Les patients recrutés présentaient un risque appréciable de développement imminent de la COVID-19 après un contact potentiel (dans les 8 jours précédents) avec une personne identifiée comme présentant une infection au SARS-CoV-2 confirmée par un test de laboratoire (symptomatique ou asymptomatique). Les participants ont reçu une dose unique de 300 mg (administrée sous forme de deux injections IM) soit 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab administrés séparément ou un placebo. L'étude a exclu les participants avec un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 confirmée par un test de laboratoire ou une positivité pour les anticorps anti-SARS-CoV-2 au moment de la sélection.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre le bras association de tixagévimab et de cilgavimab et le bras placebo. L'âge médian était de 48 ans (avec 20 % de participants

âgés de 60 ans et plus), 49 % des participants étaient des femmes, 84 % étaient caucasiens, 10 % étaient noirs/afro-américains, 2,5 % étaient asiatiques et 58 % étaient hispaniques/ latino-américains.

Sur les 1 121 participants randomisés et ayant reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab (N = 749) ou un placebo (N = 372), 48 participants étaient positifs pour le SARS-CoV-2 (RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé par écouvillon) à l'inclusion.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité, qui étaient l'incidence du premier cas de maladie symptomatique avec une RT-PCR positive au SARS-CoV-2, survenant entre le jour de l'administration et jusqu'au jour 183 n'a pas été atteint. Dans la population totale, l'association de tixagévimab et de cilgavimab a réduit le risque de développer une COVID-19 symptomatique de 33 % (IC à 95 % : -26 ; 65) versus placebo, différence non statistiquement significative ; avec 23 cas de COVID-19 symptomatique dans le bras association de tixagévimab et de cilgavimab (3,1 %) et 17 cas dans le bras placebo (4,6 %).

Lors de l'analyse principale, sur la base d'une estimation de Kaplan-Meier du délai de survenue du premier cas de maladie symptomatique (RT-PCR positive) au SARS-CoV-2, chez les participants qui ont reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab il n'y a eu aucun cas de maladie symptomatique (RT-PCR positive) au SARS-CoV-2 après le jour 11 *versus* 5 cas chez les participants qui ont reçu le placebo (ces cas sont susceptibles de refléter une nouvelle exposition au SARS-CoV-2 après l'administration).

Dans une analyse en sous-groupes préplanifiée en fonction du statut SARS-CoV-2 par RT-PCR à l'inclusion (N = 1 073) , virus détectable (RT-PCR positive) versus virus indétectable (RT-PCR négative ou manquante), l'association de tixagévimab et de cilgavimab a réduit le risque de développer une COVID 19 symptomatique de 73 % (IC à 95 % : 27 ; 90) chez les participants qui étaient RT-PCR négatifs/manquant au moment de l'administration *versus* placebo avec 6/715 cas dans le bras association de tixagévimab et de cilgavimab (0,8 %) et 11/358 cas dans le bras placebo (3,1 %).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du tixagévimab et celle du cilgavimab sont comparables, linéaires et dose-proportionnelles entre 300 mg et 3 000 mg après une administration IV unique.

Absorption

Après l'administration d'une dose IM unique de 300 mg (150 mg de chaque anticorps) à des volontaires sains, la concentration maximale (C_{max}) moyenne (CV%) était de 16,5 (35,6 %) et 15,3 (38,5 %) µg/mL respectivement pour le tixagévimab et le cilgavimab et elle était atteinte à un T_{max} médian de 14 jours. La biodisponibilité absolue estimée après l'administration d'une dose IM unique de 150 mg était de 68,5 % pour le tixagévimab et de 65,8 % pour le cilgavimab.

Sur la base d'une modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique, le temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique protectrice minimale (2,2 µg/ml) est estimé à 6 heures après l'administration de 300 mg par voie IM dans la région gluteale.

Distribution

Le volume de distribution central moyen était de 2,91 L pour le tixagévimab et de 2,32 L pour le cilgavimab. Le volume de distribution périphérique était de 2,40 L pour le tixagévimab et de 2,70 L pour le cilgavimab.

Biotransformation

Le tixagévimab et le cilgavimab devraient être dégradés en petits peptides et composants acides aminés par des voies cataboliques de la même manière que les anticorps IgG endogènes.

Élimination

La clairance (CL) était de 0,042 L/h pour le tixagévimab et de 0,042 L/h pour le cilgavimab avec une variabilité inter-sujets de respectivement 36 % et 24 %. La demi-vie d'élimination terminale médiane estimée dans la population était de 96,6 jours pour le tixagévimab et de 93,3 jours pour le cilgavimab.

Dans l'étude PROVENT, après l'administration d'une dose IM unique de 300 mg de l'association de tixagévimab et de cilgavimab, la concentration sérique moyenne était de 26,7 µg/mL (SD : 11,2) au jour 29, environ 12 fois la concentration sérique minimale protectrice (2,2 µg/mL).

Sur la base d'une modélisation de pharmacocinétique de population permettant une corrélation entre les concentrations sériques et le titre d'anticorps neutralisants avec le temps, la durée de protection

après l'administration prophylactique d'une dose unique de 300 mg de l'association de tixagévimab et de cilgavimab est estimée à au moins 6 mois.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab.

Le tixagévimab et le cilgavimab ne sont pas éliminés sous forme intacte dans les urines, étant donné que les anticorps monoclonaux ayant un poids moléculaire > 69 kDa ne subissent pas d'élimination rénale ; l'insuffisance rénale ne devrait pas affecter l'exposition du tixagévimab et du cilgavimab. De même, la dialyse ne devrait pas avoir d'impact sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, il n'y a pas de différence dans la clairance du tixagévimab et du cilgavimab chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Dans le modèle pharmacocinétique de population, le nombre de participants atteints d'insuffisance rénale sévère était insuffisant pour tirer des conclusions.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été conduite pour examiner les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab. L'impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab est inconnu.

Le tixagévimab et le cilgavimab devraient être catabolisés par de multiples tissus par dégradation protéolytique en acides aminés et recyclage en d'autres protéines, par conséquent l'insuffisance hépatique ne devrait pas affecter l'exposition du tixagévimab et du cilgavimab.

Patients âgés

Parmi les 2029 participants à l'analyse poolée de pharmacocinétique, 23 % (n = 461) étaient âgés de 65 ans et plus et 3,3 % (n = 67) étaient âgés de 75 ans et plus. La différence de pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab chez les patients âgés (> 65 ans) par rapport aux patients plus jeunes n'est pas connue.

Autres populations particulières

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, les profils pharmacocinétiques du tixagévimab et celui du cilgavimab n'ont pas été affectés par le sexe, l'âge, la race ou l'origine ethnique. Les simulations basées sur le modèle pharmacocinétique de population suggèrent que le poids corporel n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab chez les adultes sains pesant de 36 kg à 177 kg.

Interactions médicamenteuses

Le tixagévimab et le cilgavimab ne sont pas excrétés par voie rénale ou métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 ; par conséquent, les interactions avec les médicaments concomitants qui sont excrétés par voie rénale ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 sont peu probables.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité à dose unique

Dans une étude de toxicologie à dose unique chez des singes Cynomolgus, l'association de tixagévimab et de cilgavimab administré par perfusion IV de 600 mg/kg (association de 300 mg/kg de tixagévimab et de 300 mg/kg de cilgavimab) ou par injection IM de 150 mg/kg (75 mg/kg de chaque anticorps) n'a entraîné aucun effet indésirable. Sur la base de l'étude de toxicologie à dose unique, les marges de sécurité pour la dose humaine de 300 mg IM sont de 62 fois et de 33 fois pour la C_{max} et l'ASC, respectivement, par rapport aux singes qui ont reçu 150 mg/kg IM (75 mg/kg de chaque anticorps).

Dans les études de réactivité croisée tissulaire utilisant des tissus de fœtus et d'adultes humains, aucune liaison n'a été détectée.

Génotoxicité et carcinogénicité

Aucune étude de cancérogenèse, mutagenèse et toxicité sur la reproduction n'a été conduite.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

L-histidine

Chlorhydrate de L-histidine

Saccharose

Polysorbate 80

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert

18 mois.

Stockage des seringues pour l'administration intramusculaire

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être administré immédiatement. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 4 heures à 2-8°C ou pendant 4 heures à une température ne dépassant pas 25°C

En cas d'utilisation non immédiate des seringues préparées, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 4 heures à une température comprise entre 2°C et 8°, ou 4 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas secouer.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient deux flacons :

Tixagévimab

1,5 mL de solution injectable dans un flacon en verre transparent fermé par un bouchon en élastomère chlorobutyle scellé par une capsule flip-off en aluminium gris foncé.

Cilgavimab

1,5 mL de solution injectable dans un flacon en verre transparent fermé par un bouchon en élastomère chlorobutyle scellé par une capsule flip-off en aluminium blanc.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées. Placez toutes les aiguilles et seringues usagées dans un conteneur pour objets pointus et tranchants.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ASTRAZENECA

TOUR CARPE DIEM

31 PLACE DES COROLLES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- CIP : 34009 589 035 5 7 : 1 flacon de 1,5mL de tixagévimab + 1 flacon de 1,5 mL de cilgavimab

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Prescription hospitalière.

ETIQUETAGE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur (Etui)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable
tixagévimab / cilgavimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

1 flacon de 1,5mL de tixagévimab contient 150 mg de tixagévimab (100 mg/mL).

1 flacon de 1,5mL de cilgavimab contient 150 mg de cilgavimab (100 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Histidine, chlorhydrate d'histidine, saccharose, polysorbate 80 (E433), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon de 1,5 mL de tixagévimab

1 flacon de 1,5 mL de cilgavimab

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

Ne pas mélanger les deux solutions. Administrer consécutivement à deux points d'injection distincts.

Réservé à l'usage unique.

6. DATE DE PEREMPTION

EXP

7. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (2°C-8°C).

Ne pas congeler.

Ne pas secouer les flacons.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

8. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

9. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Exploitant

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

10. NUMERO DU LOT

Lot

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Flacon de tixagévimab

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tixagévimab 150 mg, solution injectable

tixagévimab

Voie intramusculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas mélanger avec la solution de cilgavimab.

Cilgavimab et tixagévimab doivent être administrés de manière consécutive à deux points d'injection distincts.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

150 mg/1,5 mL

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon de cilgavimab

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cilgavimab 150 mg, solution injectable

cilgavimab

Voie intramusculaire

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas mélanger avec la solution de tixagévimab.

Cilgavimab et tixagévimab doivent être administrés de manière consécutive à deux points d'injection distincts.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

150 mg/1,5 mL

6. AUTRES

Sans objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que l'association de Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable et dans quels cas est-elle utilisée ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser l'association de Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable ?
3. Comment l'association de Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable vous est administrée ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver l'association de Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE L'ASSOCIATION DE TIXAGEVIMAB 150 MG, SOLUTION INJECTABLE / CILGAVIMAB 150 MG, SOLUTION INJECTABLE ET DANS QUELS CAS EST-ELLE UTILISEE ?

Qu'est-ce que l'association de tixagévimab et de cilgavimab ?

L'association de tixagévimab et de cilgavimab contient les substances actives le tixagévimab et le cilgavimab. Le tixagévimab et le cilgavimab sont des « anticorps monoclonaux » qui agissent spécifiquement contre le virus SARS-CoV-2 en l'empêchant de pénétrer dans les cellules humaines. Le SARS-CoV-2 est le virus à l'origine de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

Dans quels cas l'association tixagévimab et de cilgavimab est-elle utilisée ?

L'association de tixagévimab et de cilgavimab est un médicament permettant de réduire le risque de contracter la COVID-19.

L'association de tixagévimab et de cilgavimab est administrée aux adultes âgés de 18 ans et plus insuffisamment ou non protégés après avoir reçu une vaccination complète ou pour lesquels la vaccination est contre-indiquée et qui présentent, s'ils sont contaminés, un risque élevé de faire une forme grave de la COVID-19.

L'association de tixagévimab et de cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

Qu'est-ce que la COVID-19 ?

La COVID-19 est une maladie causée par un virus appelé coronavirus. La COVID-19 peut être contractée suite à un contact avec une autre personne atteinte du virus. La maladie peut prendre des formes très légères (parfois sans aucun symptôme) à graves (entraînant un séjour à l'hôpital ou un décès).

- Bien que la plupart des maladies à COVID-19 soient bénignes, elles peuvent cependant aggraver certaines de vos autres maladies.

- Les personnes, quel que soit l'âge, atteintes d'une maladie sévère chronique, telle qu'une maladie cardiaque, une maladie pulmonaire, le diabète, une maladie chronique du foie ou des reins, une maladie immunosuppressive, l'obésité, ou le cancer semblent être plus susceptibles de développer une forme grave de COVID-19 et d'être hospitalisées.

Les symptômes de la COVID-19 comprennent la fièvre, la toux, l'essoufflement, la perte du goût ou de l'odorat. Ils peuvent apparaître dans les 2 à 14 jours après l'exposition. Une forme grave de la maladie peut inclure des problèmes respiratoires.

Comment l'association tixagévimab et de cilgavimab agit-elle ?

Le tixagévimab et le cilgavimab se fixent à la protéine de spicule du SARS-CoV-2, empêchant ainsi le virus de pénétrer et d'infecter vos cellules. Cela peut aider votre organisme à surmonter l'infection virale et peut vous aider à vous rétablir plus rapidement.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER L'ASSOCIATION DE TIXAGEVIMAB 150 MG, SOLUTION INJECTABLE / CILGAVIMAB 150 MG, SOLUTION INJECTABLE ?

L'association de tixagévimab et de cilgavimab ne doit pas vous être administrée :

- si vous êtes allergique au tixagévimab, cilgavimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés en rubrique 6).

Informez votre médecin ou consultez immédiatement un médecin si vous remarquez des signes d'une réaction allergique, tels que :

- difficulté à respirer ou à avaler
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- démangeaisons sévères de la peau accompagnées de rougeurs cutanées ou de plaques surélevées

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre professionnel de santé avant d'utiliser l'association de tixagévimab et de cilgavimab dans les situations suivantes

- si vous présentez un faible nombre de plaquettes sanguines (qui aident le sang à coaguler), un trouble de la coagulation ou si vous prenez un médicament anticoagulant (pour empêcher la formation de caillots sanguins).
- Si vous présentez un taux de cholestérol élevé, un diabète, une hypertension, si vous êtes obèse ou fumeur ou si vous êtes une personne âgée, votre médecin pourra juger ne pas administrer ce médicament. Il est possible que ce médicament augmente votre risque de développer une maladie cardiaque ou un caillot sanguin. Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez après l'administration du médicament et dans les mois qui suivent une douleur dans la poitrine, un essoufflement et/ou un malaise.

Surveillance virologique

Un test RT-PCR sera réalisé avant l'administration du traitement pour s'assurer que vous n'êtes pas infecté par le virus de la COVID-19

Après l'administration, un suivi virologique sera mis en place tous les trois mois afin de s'assurer que le traitement reste efficace et que vous n'avez pas été contaminé. Si c'est le cas, un protocole strict d'isolement pourra être mis en place immédiatement selon les recommandations en vigueur et votre médecin pourra être amené à vous proposer des visites supplémentaires.

Enfants et adolescents

Ne pas administrer l'association de tixagévimab et de cilgavimab aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car ce médicament n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et association de tixagévimab et de cilgavimab

Informez votre professionnel de santé si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre professionnel de santé avant d'utiliser ce médicament. Il n'existe pas de données suffisantes permettant de s'assurer que tixagévimab et cilgavimab puissent être utilisés sans danger pendant la grossesse. L'association tixagévimab et cilgavimab ne sera administrée que si les avantages potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour la mère et l'enfant à naître.

Signalez à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous allaitez. Il n'est pas encore établi si tixagévimab et cilgavimab passent dans le lait maternel. Votre médecin vous aidera à décider de la poursuite de l'allaitement ou de l'instauration du traitement par tixagévimab et cilgavimab. Il sera nécessaire de considérer le bénéfice potentiel du traitement pour vous, par rapport aux bénéfices et aux risques de l'allaitement sur la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet de l'association de tixagévimab et de cilgavimab sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié.

3. COMMENT UTILISER L'ASSOCIATION DE TIXAGEVIMAB 150 MG, SOLUTION INJECTABLE / CILGAVIMAB 150 MG, SOLUTION INJECTABLE VOUS EST ADMINISTREE ?

L'association de tixagévimab et de cilgavimab vous sera administrée par votre professionnel de santé sous forme de deux injections intramusculaires, généralement une dans chaque fesse. Vous serez surveillé avec attention pendant que vous recevrez ce médicament et au moins trente minutes après l'administration pour identifier un quelconque effet secondaire.

La dose recommandée est de 300 mg. L'association de tixagévimab et de cilgavimab est composée de deux médicaments, le tixagévimab et le cilgavimab. La dose recommandée est de deux injections de 1,5 mL :

- 150 mg de tixagévimab
- 150 mg de cilgavimab

Vous recevrez 2 injections, l'une après l'autre.

Si vous avez de plus amples questions concernant l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Il existe des données limitées chez les patients ayant reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab dans les essais cliniques. Des effets indésirables graves et inattendus pourraient se produire.

Les réactions allergiques peuvent être graves et survenir pendant ou après l'administration d'anticorps monoclonaux (voir rubrique 2, QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER L'ASSOCIATION DE TIXAGEVIMAB ET DE CILGAVIMAB).

Dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents pour lesquels le médecin a considéré qu'ils pouvaient être dus au traitement ont été les maux de tête, la fatigue, la toux, les diarrhées et une douleur au niveau de la gorge.

Si vous remarquez un quelconque effet indésirable, veuillez en informer votre professionnel de santé.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de

déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER L'ASSOCIATION DE TIXAGEVIMAB ET DE CILGAVIMAB ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes relatives à la conservation, la péremption ainsi que l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé :

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- **NE PAS CONGELER. NE PAS SECOUER.**
- À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient l'association de tixagévimab et de cilgavimab

- Les substances actives sont tixagévimab et cilgavimab. Chaque boîte contient 2 flacons : 1 flacon contenant 150 mg de tixagévimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL) et 1 flacon contenant 150 mg de cilgavimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL).
- Les autres composants sont : l'histidine, le chlorhydrate d'histidine, le saccharose, le polysorbate 80 et l'eau.

Comment se présente l'association de tixagévimab et de cilgavimab et contenu de l'emballage extérieur

L'association de tixagévimab et de cilgavimab contient deux flacons en verre transparent de solution injectable :

- Tixagévimab solution injectable (capuchon du flacon de couleur gris foncé) est une solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune.
- Cilgavimab solution injectable (capuchon du flacon de couleur blanche) est une solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune.

Chaque boîte contient 2 flacons, 1 flacon de tixagévimab et 1 flacon de cilgavimab.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE
FRANCE

Fabricant

SWEDEN BIOMANUFACTURING CENTER
BUILDING B921, GÄRTUNAVÄGEN,
151 85 SÖDERTÄLJE
SUEDE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

Autres

Afin de permettre une mise à disposition rapide des conditionnements dans le contexte de la pandémie, une dérogation a été accordée par les autorités de santé : il n'y a pas de notice à destination des patients disponible dans la boîte. La notice peut être retrouvée sur les sites de l'ANSM et de la HAS.

Une copie papier peut être adressée sur simple demande auprès du Service d'Information Médicale du laboratoire AstraZeneca l'adresser via le portail en ligne à l'adresse <https://contactazmedical.astrazeneca.com> ou par téléphone au 0800 08 92 44.

Une notice blanche est incluse dans les conditionnements pour des raisons techniques, ne pas tenir compte de cet élément.