

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Tixagévimab/cilgavimab

EVUSHELD 150 mg/150 mg**Solution injectable****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 8 décembre 2021**

- COVID-19
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce 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 :

- **Faiblement 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-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.

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

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication	4
3. Posologie et mode d'administration	4
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
4.2 Existence de traitements appropriés	8
4.3 Mise en œuvre du traitement	12
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	12
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	13
5. Conclusions de la Commission	25
6. Recommandations de la Commission	26
7. Informations administratives et réglementaires	27
8. Annexes	27

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg, solution injectable dans l'indication « 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.

L'association de tixagévimab et de cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le tixagévimab et le cilgavimab sont des anticorps monoclonaux recombinants humains IgG1k, isolés à partir des cellules de patients convalescents, spécifiquement dirigés contre deux épitopes distincts et situés sur des régions non chevauchantes du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S (protéine de surface du SARS-CoV-2). Ces anticorps préviennent la fixation et l'entrée du virus dans les cellules humaines en bloquant l'interaction avec le récepteur cellulaire ACE2 humain, entraînant ainsi une neutralisation du virus SARS-CoV-2.

Des modifications des fragments Fc des deux anticorps monoclonaux ont été effectuées par l'intermédiaire de substitutions d'acides aminés permettant ainsi :

- Un allongement de la durée de demi-vie des anticorps, passant de 20 jours en moyenne à une durée comprise entre 70 et 100 jours (modification YTE) ;
- Une abrogation de la fonction effectrice permise par une réduction de la liaison au récepteur Fcγ induisant une réduction du risque théorique potentiel d'exacerbation de la maladie par les anticorps (risque ADE, Antibody-Dependent Enhancement), (triple modification, TM, L234F/L235E/P331S).

Le médicament EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle a été soumise par AstraZeneca auprès de l'agence européenne du médicament (EMA). Le premier package de données (données pré-clinique – module 4), dans le cadre de la *rolling review*, a été transmis au CHMP le 13 octobre 2021. Conformément au calendrier évoqué lors de la réunion de pré-soumission avec l'EMA, il est prévu que le dossier final soit soumis au comité pour les médicaments à usage humain (CHMP) en janvier 2022, sous réserve de la disponibilité des données.

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « tixagévimab 150 mg, solution injectable / cilgavimab 150 mg, solution injectable » en date du 03/12/2021 uniquement dans l'indication : « 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 (cf. rubrique 2 Indication) ». Par conséquent, le présent avis porte sur cette indication restreinte par rapport à la demande du laboratoire.

2. Indication

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« 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.

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

Sous-indications pour lesquelles l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées :

« 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.

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. »

3. 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.**

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.

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 (1,5mL),
- ➔ 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 du RCP qui sera actualisée en fonction de l'avancée des connaissances notamment pour la fréquence d'administration du produit).

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'association de tixagévimab et de cilgavimab chez les enfants âgés 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 du RCP). 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 du RCP).

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 du RCP).

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. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg, solution injectable, dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme sévère, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

Depuis le 31 décembre 2019, l'infection par le SARS-CoV-2, associée à la maladie pandémique COVID-19 (Coronavirus disease-2019) est responsable à la semaine 45 de l'année 2021 de 254 053 508 cas et 5 111 187 décès dans le monde, dont respectivement 42 872 622 cas et 822 614 décès en Europe. **En France, 7 420 237 cas de COVID-19 confirmés et 118 555 décès due à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés par Santé publique France en date du 22 novembre 2021³.**

En semaine 47, selon les données de Santé Publique France (SPF), la circulation du SARS-CoV-2 sur le territoire métropolitain s'est fortement accélérée et la hausse des nouvelles hospitalisations et admissions en soins critiques s'est accentuée. **Le taux de reproduction effectif a également augmenté de façon marquée et atteignait 1,6. Au niveau national, le taux d'incidence était de 342,8 cas pour 100 000 habitants.**

En France, comme dans de nombreux autres pays, il est difficile d'estimer le taux d'attaque réel de la COVID-19 car de très nombreux patients n'ont pas été testés et les cas suspectés par l'approche

³ Santé Publique France. COVID-19 : tableau de bord de l'épidémie en chiffres. Disponible sur : <https://www.santepublique-france.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde#block-266151> [Consulté le 23/11/2021].

syndromique n'ont pas été déclarés. Il en va de même pour le taux de létalité (nombre de décès par rapport au nombre de personnes infectées), estimé entre 0,3 et 0,6 % pour l'ensemble de la population, donc très inférieur à celui de la grippe espagnole (2 à 4 %), mais supérieur à celui de la grippe saisonnière (0,1 %)⁴.

Comme pour les autres coronavirus humains, le SARS-CoV-2 est transmis lors de contacts étroits par l'inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors d'éternuements ou de toux par le patient. L'infection transmise par voie respiratoire est principalement responsable d'une infection respiratoire haute et/ou basse dont 81 % des personnes développent une forme pauci-symptomatique et restent ambulatoires alors que 14 % des sujets sont hospitalisés pour une pneumopathie requérant une supplémentation en oxygène, et 5 % requièrent des mesures réanimatoires du fait du développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Des symptômes prolongés au décours de la COVID-19 peuvent survenir même chez des personnes ayant fait des formes peu sévères. Ces symptômes sont polymorphes, et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois⁵.

La transmission interhumaine étant très répandue, la mise en œuvre des mesures barrières ou la réduction des interactions sociales, ainsi que la vaccination jouent un rôle majeur dans la lutte contre la propagation du virus.

Depuis le dernier trimestre de 2020, de nouveaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 ont émergé dans plusieurs régions du monde : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon) et B.1.617.2 (Delta). La propagation de ces variants plus transmissibles est préoccupante en raison de leur impact sur l'évolution de l'épidémiologie^{6,7}. L'actuelle souche circulante dominante en France (variant Delta) est environ 60 % plus contagieuse que le variant alpha⁸. Plus récemment, un nouveau variant portant de nombreuses mutations a été identifié (B.1.1.529 ou Omicron). Les connaissances sur ce variant sont à ce stade encore incomplètes et des travaux sont en cours pour les approfondir⁹.

Depuis juin 2021, la surveillance des variants menée par Santé publique France s'appuie sur :

- ➔ une stratégie globale intégrant le criblage des tests positifs permettant de suspecter de manière réactive les variants préoccupants (variants of concern ou VOC) connus ;
- ➔ une cartographie des types de virus circulant en France et la détection de nouveaux variants via le séquençage ;
- ➔ une surveillance épidémiologique renforcée afin de repérer tout signal épidémiologique (hausse de l'incidence, par exemple) qui pourrait constituer une alerte, compte tenu de la forte suspicion de transmissibilité accrue de ces nouveaux variants.

⁴ Académie Nationale de Médecine : communiqué de l'Académie : « Covid-19 : Interprétation des données de morbidité et mortalité ». Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/COVID-19-interpretation-des-donnees-de-morbidite-et-mortalite/> [Consulté le 23/07/2021].

⁵ HAS. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Mis en ligne le 12 févr. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge [Consulté le 29/11/2021].

⁶ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

⁷ Chiara E. et al. Estimated date of dominance of VOC-202012/01 strain in France and projected scenarios Report #26 Rapport INSERM disponible sur : https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-voc_dominance-20210116.pdf

⁸ Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 15 11 June 2021. Disponible sur : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/993879/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_15.pdf

⁹ Santé Publique France. Point sur le variant du SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529). Disponible sur : <https://www.santepublique-france.fr/les-actualites/2021/point-sur-le-variant-du-sars-cov-2-omicron-b.1.1.529> [Consulté le 30/11/2021].

L'évolution de la stratégie de criblage consiste non plus à assigner l'infection à un variant spécifique mais à rechercher des mutations d'intérêt. Actuellement, trois d'entre elles sont qualifiées de mutation d'intérêt : E484K, E484Q et L452R. Les mutations E484K, E484Q et L452R ont été sélectionnées car elles sont associées à une possible augmentation de transmissibilité (L452R) ou à un possible échappement immunitaire (L452R, E484K et E484Q)¹⁰.

La spécialité est destinée à prévenir une maladie non rare pouvant être grave et invalidante dans la sous-indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité était fortement présumée.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{11,12} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme sévère de la maladie.

Le 30 novembre 2021, l'estimation de la couverture vaccinale à partir de vaccin COVID-19 était de 77,4 % pour au moins une dose, de 75,8 % pour une vaccination complète et de 12,2 % pour la dose de rappel. Parmi les 12 ans et plus, 89,9 % avaient reçu au moins une dose et 88,0 % étaient complètement vaccinés.

Chez les 65 ans et plus, la couverture vaccinale de la dose de rappel s'élevait à 42,9 % (+7,4 points par rapport à la semaine 46).

Pour les sujets cas contacts ou infectés, un protocole sanitaire doit être respecté et repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

Par ailleurs, en date du 29 avril 2021, la HAS a recommandé que les personnes immunodéprimées, chez lesquelles le risque de forme sévère et de décès par la COVID-19 est important, soient vaccinées de façon prioritaire contre le SARS-CoV-2¹³. En raison d'une réponse immunitaire à la vaccination souvent diminuée chez ces sujets, une stratégie de « cocooning » (vaccination de l'entourage) doit être mise en place autour des personnes immunodéprimées adultes et enfants. Les données actuelles concernant la réponse vaccinale de ces sujets sont parcellaires. Il semble toutefois que cette stratégie de « cocooning » doit cibler actuellement en priorité :

- les personnes transplantées d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques,
- les personnes sous chimiothérapie lymphopénisante,

¹⁰ Santé publique France. Circulation des variants : nouvelle stratégie de criblage par la recherche de mutations d'intérêt. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/circulation-des-variants-nouvelle-strategie-de-criblage-par-la-recherche-de-mutations-d-interet> [Consulté le 09/08/2021].

¹¹ Les mesures dites « barrières » sont définies par le Ministère des solidarités et de la santé et consistent par appliquer ces actions : aérer les pièces le plus souvent possible ; respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres ; porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée ; limiter au maximum ses contacts sociaux ; tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir ; se moucher dans un mouchoir à usage unique ; se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique ; saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades ; éviter de se toucher le visage ; utiliser les outils numériques (TousAntiCovid). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/les-gestes-barrieres> [Consulté le 22/07/2021].

¹² Grange Z. et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. The Lancet. Published Online. October 28, 2021.

¹³ HAS. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 Vaccination prioritaire de l'entourage des personnes immunodéprimées contre le SARS-Cov-2. Validé par le Collège le 29 avril 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264056/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-prioritaire-de-l-entourage-des-personnes-immunodeprimees-contre-le-sars-cov-2

- les personnes recevant un traitement par anti-CD20,
- les personnes dialysées chroniques.

Les données récentes montrent que, les vaccins contre la COVID-19 utilisés en France ont fourni une très bonne protection contre les formes graves de la maladie et les décès, mais également contre les infections, symptomatiques ou non. Toutefois, si l'efficacité de la vaccination contre les formes graves reste à un niveau élevé, y compris depuis que le variant Delta est devenu prédominant, une diminution de l'efficacité des vaccins contre l'infection (symptomatique ou non) est observée dans la plupart des études en comparaison à la période où le variant Alpha était majoritaire. **Six mois après la vaccination, cette efficacité varie entre 30 à 70 % selon les études.** La protection contre les infections asymptomatiques et les maladies symptomatiques bénignes diminue en effet plus rapidement avec le temps, comparativement à la protection contre les formes sévères et les décès¹⁴. Bien que la prévention du COVID-19 sévère soit l'objectif principal de la stratégie vaccinale, la prévention de l'infection joue également un rôle majeur dans la lutte contre la pandémie en réduisant le risque global d'infection par le SARS-CoV-2 dans la population. Ainsi, l'administration d'une dose de rappel permet également une protection indirecte contre les formes graves de COVID-19 dans les populations les plus vulnérables. En effet, il apparaît que la vaccination induirait une excrétion moins longue du virus (doué d'une infectivité amoindrie), et que l'induction d'une réponse muqueuse efficace pourrait s'accompagner d'une moindre transmissibilité du virus chez les vaccinés. De plus, une étude a mis en évidence sur un faible effectif, l'association entre une dose de rappel et une diminution statistiquement significative de la charge virale en comparaison à celle des personnes primovaccinées qui n'avaient pas reçu leur dose de rappel, suggérant ainsi que l'administration d'un rappel diminuerait la contagiosité des personnes développant une infection par le SARS-CoV-2¹⁵. Par ailleurs, si les personnes les plus à risque de forme sévère de COVID-19 ou de décès sont les plus âgés ainsi que celles souffrant de comorbidités¹⁶, les personnes âgées de 40 à 49 ans présentent un risque certes plus faible, mais non nul, de développer une forme grave de la maladie. En outre, bien que la baisse progressive de la protection constatée au cours des 6 mois suivant la primo-vaccination soit plus marquée chez les plus âgés, certaines études rapportent qu'elle est constatée dans tous les groupes d'âge¹⁷.

Ainsi, une 3ème dose de vaccin est désormais recommandée par la HAS pour tous les adultes de plus de 18 ans. La HAS considère également que le contexte épidémique préoccupant justifie une accélération de la campagne vaccinale et recommande que l'administration d'une dose de rappel puisse être réalisée dès 5 mois après la primovaccination. Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50 % des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3ème dose de vaccin^{18,19}.

¹⁴ HAS. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la HAS relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/fr/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-ladefinition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-completeecontre-la-covid-19

¹⁵ Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzel E, Kuint J, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. *Nat Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01575-4>

¹⁶ HAS. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner

¹⁷ HAS. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY®. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arnm-comirnaty

¹⁸ Nassim Kamar et al. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* . 2021 Jun 23;NEJMc2108861.

¹⁹ Benotmane I et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA*. Published online July 23, 2021.

Dans ce contexte, l'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce ou l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte, notamment :

- dans le traitement curatif de la COVID-19 confirmée par un test PCR positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie (patients immunodéprimés, à risque de complications ou âgés de plus de 80 ans)^{20,21} :
 - ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19, et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes,
 - hospitalisés du fait de la COVID-19, ayant un test sérologique négatif et nécessitant une oxygénothérapie non invasive (non intubé) ;
- dans le traitement prophylactique pour certains patients âgés de 12 ans et plus qui présentent un risque d'évolution vers une forme grave de la maladie :
 - en prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients non répondeurs à la vaccination (qui n'ont pas développé d'anticorps) ou non éligibles à la vaccination²² ;
 - en prophylaxie post-exposition (cas contact) de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination, ou non éligibles à la vaccination²³.

Dans son avis du 19 novembre 2021, le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale (COSV) a émis des recommandations pour la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre la COVID-19 : vaccination et prophylaxie primaire (cf. Annexe 2). La prophylaxie primaire par anticorps monoclonaux est recommandée chez les personnes sévèrement immunodéprimées en cas de non-réponse ou de mauvaise réponse à la vaccination (titre d'anticorps anti-S < 264 BAU/mL)²⁴.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus et à risque de développer une forme sévère.

²⁰ ANSM. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte. Casirivimab/ imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/casirivimab-imdevimab-120-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion> [Consulté le 10/08/2021].

²¹ ANSM. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte. Bamlanivimab 35 mg/mL solution à diluer pour perfusion/ étésévimab 35 mg/mL solution à diluer pour perfusion en association. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/bamlanivimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-etesevimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-en-association> [Consulté le 10/08/2021].

²² HAS. RONAPREVE (casirivimab-imdevimab) : prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 06 août 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281544/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-prophylaxie-pre-exposition-de-l-infection-a-sars-cov-2 [Consulté le 29/11/2021].

²³ HAS. RONAPREVE (casirivimab-imdevimab) : prophylaxie post-exposition de l'infection à SARS-CoV-2. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 06 août 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281625/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-prophylaxie-post-exposition-de-l-infection-a-sars-cov-2 [Consulté le 29/11/2021].

²⁴ COSV. Avis du 19 novembre 2021 relatif à la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre le Covid-19 (Vaccination et prophylaxie primaire). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale/article/les-avis-du-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale> [Consulté le 02/12/2021].

4.2.2.1 Médicaments

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{25,26} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus, l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19, et de réduire la progression de la maladie vers l'hospitalisation ou le décès.

RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée, est la première association d'anticorps monoclonaux bénéficiant d'un accès précoce pré-AMM dans l'indication suivante : « en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations en vigueur (patient non-répondeurs) 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 mycophenolate mofetil ;
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif ;

Ou les patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme grave de COVID-19.

Dans le cadre d'une administration en prophylaxie pré-exposition, le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément et de façon répétée toutes les 4 semaines dès lors qu'il existe un risque d'être exposé au SARS-CoV-2. Les patients doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant chaque administration »²⁷.

Depuis le 12/11/2021, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) dispose d'une AMM²⁸ dans :

- le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ;
- la prévention de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg.

²⁵ Les mesures dites « barrières » sont définies par le Ministère des solidarités et de la santé et consistent par appliquer ces actions : aérer les pièces le plus souvent possible ; respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres ; porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée ; limiter au maximum ses contacts sociaux ; tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir ; se moucher dans un mouchoir à usage unique ; se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique ; saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades ; éviter de se toucher le visage ; utiliser les outils numériques (TousAntiCovid). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/les-gestes-barrieres> [Consulté le 22/07/2021].

²⁶ Grange Z. et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. The Lancet. Published Online. October 28, 2021.

²⁷ HAS. Décision d'accès précoce. RONAPREVE (casirivimab-imdevimab) (prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281544/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-prophylaxie-pre-exposition-de-l-infection-a-sars-cov-2 [Consulté le 22/10/2021].

²⁸ EMA. EMA's human medicines committee (CHMP) has recommended authorising Ronapreve (casirivimab/imdevimab). 11/11/2021. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve> [Consulté le 02/12/2021].

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les comparateurs non médicamenteux sont les gestes barrières (distanciation sociale, port de masque) ou mesure d'isolement du patient ou contact à risque.

→ Conclusion

Il existe un comparateur cliniquement pertinent d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg au regard des connaissances médicales avérées, à savoir l'association d'anticorps monoclonaux : RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) 120 mg/mL dans le traitement prophylactique pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus.

4.2.3 Traitements appropriés

Le comparateur cliniquement pertinent d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg identifié est l'association d'anticorps monoclonaux casirivimab/imdevimab qui bénéficient actuellement d'un accès précoce. **Cependant, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) 120 mg/mL, est un traitement qui nécessite une administration répétée toutes les 4 semaines.**

Par ailleurs, du fait de l'évolution de l'épidémie et de la sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire relayées par les associations de patients, **aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients.**

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans la sous-indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité était fortement présumée.

4.3 Mise en œuvre du traitement

S'agissant d'une maladie infectieuse aigue non rare, pouvant être grave et invalidante, et dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, dans la sous-indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité était fortement présumée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 03/12/2021 que l'efficacité et la sécurité de EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg, sont fortement présumées dans la sous-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 :

- Faiblement²⁹ ou non répondeurs³⁰ 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.

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

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg représente une nouvelle modalité de prise en charge de la COVID-19 qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité, de tolérance et d'impact sur l'organisation des soins (durée de protection d'au moins 6 mois post-administration) dans la sous-indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées.

4.5.2 Données disponibles

Pour cette évaluation, le laboratoire a fourni les résultats de l'analyse finale (*clinical study protocol et statistical analysis plan*) de l'étude PROVENT, mais pas le rapport d'étude clinique. Les résultats de cette étude ne sont pas publiés au moment de l'évaluation.

L'efficacité et la tolérance d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) ont été évaluées dans une étude de phase III (PROVENT), multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo. L'étude comportait 2 cohortes de patient selon l'âge (< 60 ; ≥ 60 ans). La randomisation selon la résidence ou non des sujets au sein d'un établissement de soins de longue durée (cohorte 1) ou selon le risque d'exposition au SARS-CoV-2 (cohorte 2).

Aucune étude clinique n'est disponible chez les sujets non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination contre la COVID-19 en raison de leur immunodépression ou d'un traitement immunomodulateur (receveurs de greffe d'organe solide, greffe allogénique de cellules souches

²⁹ 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).

³⁰ 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.

hématopoïétiques, patients atteints d'hémopathies lymphoïdes, patients traités par chimiothérapie ou immunothérapie ou patients atteints d'un déficit immunitaire primitif).

A noter que cette étude n'a pas été réalisée dans le contexte épidémiologique actuel avec la circulation de nouveaux variants pouvant avoir un impact sur l'efficacité du traitement. Bien que les données *in vitro*, fournies par le laboratoire, suggèrent que les variants circulants préoccupants sont sensibles à l'association tixagévimab/cilgavimab (EVUSHELD) : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon) et B.1.617.2 (Delta), l'efficacité clinique n'a pas encore été établie vis-à-vis de ces variants qui sont pertinents au regard des indications concernées et du contexte épidémiologique actuel dominé par le variant Delta (99,8 % des séquençages)³¹.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté une étude de phase III (STORMCHASER), randomisée, multicentrique, en double aveugle comparative *versus* placebo, ayant évalué la tolérance et l'efficacité de l'association tixagévimab/cilgavimab dans la prophylaxie post-exposition à la COVID-19 (cas contact). Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative sur la survenue de cas de maladie COVID-19 symptomatique virologiquement confirmé. 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 (cf. RCP actuellement en vigueur). Les résultats de cette étude seront pris en compte uniquement dans l'analyse de la tolérance.

4.5.2.1 Efficacité

➔ Etude PROVENT

L'étude PROVENT a été réalisée dans 87 centres dans 5 pays (Etats-Unis, Royaume-Uni, Belgique, France et Espagne) comprenant 10 centres français ayant inclus 183 patients. Pour être inclus, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans et être candidats à une immunisation passive avec des anticorps³² et sans antécédents d'infection par le SARS-CoV-2, ni de vaccination à l'inclusion.

Les patients ont été randomisés (ratio 2 :1) pour recevoir une dose unique composée de 2 injections par voie intramusculaire (IM) d'EVUSHELD (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab) ou du placebo (solution saline pour injection 0,9 %, en 2 injections par voie IM de 1,5 mL). La durée du suivi a été de 15 mois (ou 457 jours).

A noter que la vaccination contre la COVID-19 ayant débuté 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 groupe placebo et d'éviter toute perte de chance aux

³¹ Santé publique France. Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-CoV-2 réalisée conjointement par le CNR des virus des infections respiratoires et Santé publique France (15/07/2021). Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2> [Consulté le 23/07/2021].

³² Un sujet candidat à une immunisation passive avec des anticorps a été défini tel que :

- **soit** ayant un risque accru de réponse inadéquate à une immunisation active (patients considérés comme pouvant être faibles répondeurs ou étant intolérants aux vaccins) : sujets âgés (≥ 60 ans), obèses (IMC ≥ 30), atteints d'insuffisance cardiaque congestive, d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, d'une maladie rénale chronique (DFG < 30 ml/min/1,73 m²), d'une maladie hépatique chronique, ayant une immunosuppression faisant suite à une transplantation d'organe solide, à une greffe de sang ou de moelle osseuse, à un déficit immunitaire, à une infection au VIH, à l'utilisation de corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs, ou sujets ayant une intolérance aux vaccins ;

- **soit** ayant un risque accru d'infection par le SARS-CoV-2, défini par des lieux ou des circonstances exposant à un risque conséquent d'exposition au SARS-CoV-2, évalué au moment de l'inclusion, incluant notamment : professionnels de santé, et personnel des établissements de soins de longue durée (comprenant les établissements de soins infirmiers spécialisés, les établissements de vie assistée et les établissements de vie autonome pour adultes âgés), travailleurs en milieu industriel à haut risque de transmission du SARS-CoV-2 (y compris, mais sans s'y limiter, les usines de conditionnement de la viande), personnel militaire résidant ou travaillant dans des environnements à forte densité (y compris, mais sans s'y limiter, les casernes, les navires ou les environnements de travail rapprochés), étudiants en établissements collectifs et autres personnes vivant dans des environnements favorisant la promiscuité ou de haute densité.

sujets. Ainsi, pour ces sujets, le recueil des données pour le critère principal de jugement était censuré à la date de levée d'aveugle ou de la vaccination (selon ce qui est le plus tôt).

Le critère de jugement principal était **l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmées (test RT-qPCR nasopharyngé positif), survenant après l'injection et avant le jour 183 suivant l'injection du traitement à l'étude.**

Les critères de jugement secondaires étaient :

- ➔ Critère hiérarchisé : nombre de patients ayant une réponse post-traitement (réponse négative à l'inclusion devenant positive à tout moment au cours de l'étude) pour les anticorps anti-nucléocapsidiques du SARS-CoV-2³³ ;
- ➔ Critères non hiérarchisés :
 - Incidence des cas sévères ou critiques d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 ;
 - Incidence des passages aux urgences liés à la COVID-19.

Un total de 5 254 patients a été randomisé : 3 500 dans le groupe EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) et 1 754 dans le groupe placebo. Parmi eux, 5 197 patients ont reçu un traitement et ont été inclus dans l'ensemble complet d'analyse (3 460 dans le groupe EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) et 1 737 dans le groupe placebo). **Les patients ayant un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 confirmé virologiquement (test RT-qPCR positif) ont été exclus de la population d'analyse pré-exposition (n = 25), population utilisée pour les analyses d'efficacité.**

Principales caractéristiques des sujets à l'inclusion

L'âge médian des patients a été de 57 ans (min-max : 18 – 99 ans), dont 23,6 % ≥ 65 ans et 53,9 % étaient des hommes. La majorité des patients (77,5 %) avait au moins un facteur de risque de la COVID-19 sévère à l'inclusion (cf. tableau 1) ; les principaux facteurs de risques prédéfinis dans le protocole ont été l'obésité (41,7 %), l'hypertension (35,9 %), les sujets fumeurs (21,0 %), le diabète (14,1 %) et l'asthme (11,1 %). La quasi-totalité de patients était de statut séronégatif à l'inclusion (96,3 %).

³³ Une réponse post-traitement est définie comme une réponse négative à l'inclusion devenant positive à tout moment au cours de l'étude pour les anticorps anti-nucléocapsidiques du SARS-CoV-2.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Tixagévimab /cilgavimab (n = 3 460)	Placebo (n = 1 737)	Total (n = 5 197)
Sexe, n (%)			
Femme	1 595 (46,1)	802 (46,2)	2 397 (46,1)
Homme	1 865 (53,9)	853 (53,8)	2 800 (53,9)
Age, n (%)			
Médiane (Min – Max)	57,0 (18 – 98)	57,0 (18 – 99)	57,0 (18 – 99)
≥ 18 à < 60 ans	1 960 (56,6)	980 (56,4)	2 940 (56,6)
≥ 65 ans	817 (23,6)	409 (23,5)	1 226 (23,6)
≥ 75 ans	148 (4,3)	70 (4,0)	218 (4,2)
Patients avec au moins un facteur de risque, n (%)	2 666 (77,1)	1 362 (78,4)	4 028 (77,5)
Antécédents d'obésité (>30 kg/m ²)	1 474 (42,6)	729 (42,0)	2 203 (42,4)
Obésité (≥ 30 kg/m ²)	1 456 (42,1)	712 (41,0)	2 168 (41,7)
Obésité morbide (≥ 40 kg/m ²)	269 (7,8)	141 (8,1)	410 (7,9)
Maladie rénale chronique	184 (5,3)	86 (5,0)	270 (5,2)
Diabète	492 (14,2)	242 (3,9)	734 (14,1)
Maladie immunosuppressive	15 (0,4)	9 (0,5)	24 (0,5)
Traitement immunosuppresseur	109 (3,2)	63 (3,6)	172 (3,3)
Maladie cardiovasculaire	272 (7,9)	151 (8,7)	423 (8,1)
BPCO	179 (5,2)	95 (5,5)	274 (5,3)
Maladie hépatique chronique	149 (4,3)	91 (5,2)	240 (4,6)
Hypertension	1229 (35,5)	637 (36,7)	1866 (35,9)
Asthme	378 (10,9)	198 (11,4)	576 (11,1)
Cancer	250 (7,2)	133 (7,7)	383 (7,4)
Sujet fumeur	720 (20,8)	370 (21,3)	1090 (21,0)
Drépanocytose	1 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,0)

BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive

Résultats

Dans la population ITT, l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmées (test RT-qPCR nasopharyngé positif), survenant après l'injection et avant le jour 183 suivant l'injection du traitement à l'étude (critère de jugement principal) a été plus faible dans le groupe ayant reçu l'association tixagévimab /cilgavimab que dans le groupe placebo : 0,2 % (8/ 3 341) *versus* 1,0 % (17/ 1 731) ; soit une réduction relative du risque de 76,73 % ; IC_{95%} : [46,05 ; 89,96] ; p < 0,001 par rapport au placebo (tableau 2, figure 1).

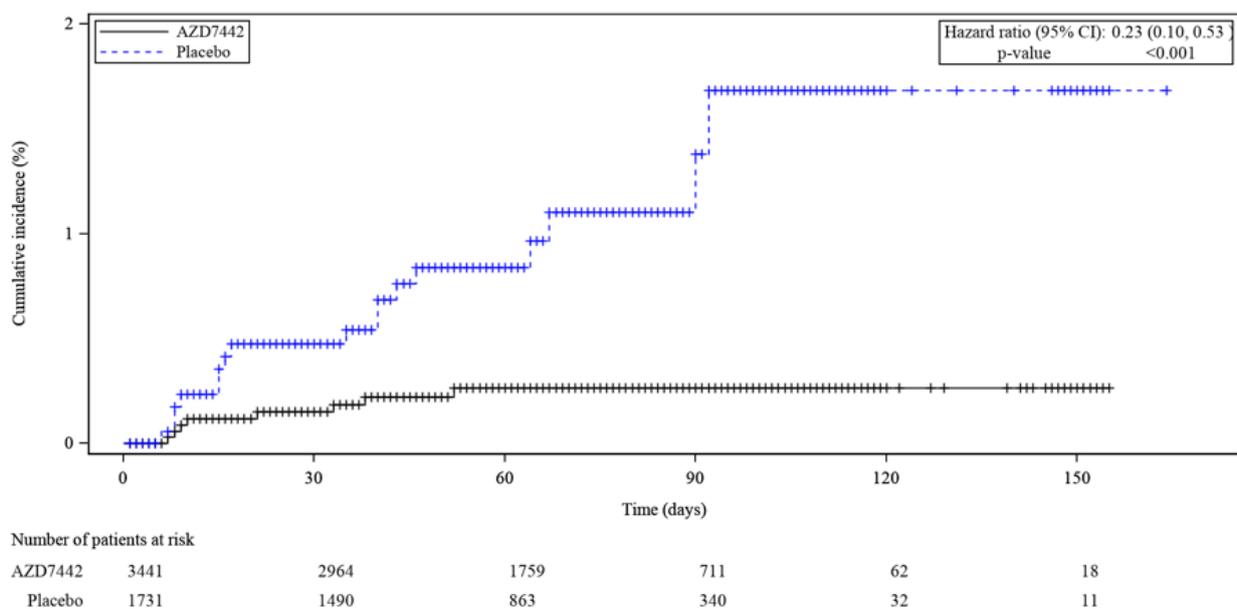
A noter que l'incidence des infections à SARS-CoV-2 symptomatiques seules (sans confirmation virologique) a été comparable entre les deux groupes : 6,6 % (227/ 3 341) *versus* 5,1 % (89/ 1 731).

Tableaux 2. Principaux résultats de l'étude PROVENT (population ITT)

	Tixagévimab /cilgavimab (N = 3 460)	Placebo (N = 1 737)	RRR [IC_{95%}]	P-value
Critère de jugement principal				
Nombre de cas symptomatique virologiquement confirmé, n/N' (%)	8/ 3 341 (0,2)	17/ 1 731 (1,0)	76,73 [46,05 ; 89,96]	<0,001
Critère de jugement secondaire hiérarchisé				
Nombre de cas ayant une réponse post-traitement, n/N' (%)	21/ 3 123 (0,7)	21/ 1 564 (1,3)	51,07 [10,57 ; 73,23]	0,020
Critères de jugement secondaires non hiérarchisés				
Nombre de cas sévères ou critiques, n (%)	0 (0,0)	1 (0,1)	-	-
Nombre de passages aux urgences liés à la COVID-19, n (%)	58 (1,7)	19 (1,1)	-	-

RRR = réduction relative du risque

Figure 1. Courbes d'incidences cumulatives des infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmées (ensemble complet d'analyse pré-exposition, étude PROVENT)



A noter que selon le RCP actuellement en vigueur : « 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 (5 172 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). »

Cependant, le faible nombre de cas sévères ou critiques (1 patient dans le groupe placebo) et l'absence de différence sur le taux de passage aux urgences liés à la COVID-19 (1,7 % dans le groupe tixagévimab /cilgavimab et 1,1 % dans le groupe placebo), ne permettent pas de conclure sur l'impact sur la réduction des formes critiques de COVID-19 ou des décès. Par ailleurs, l'absence de patients vaccinés ou immunodéprimés inclus dans cette étude, ainsi que la transposabilité de l'étude en termes de cinétique de l'épidémie et des variants circulants sont également des limites à l'interprétation des résultats.

➔ **Activité antivirale sur les différents variants (cf. RCP actuellement en vigueur)**

« *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 T 10091 (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 termes 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. »

4.5.2.2 Tolérance

➔ **Etude PROVENT**

La population d'analyse de tolérance comportait 5 197 patients (3 461 dans le groupe tixagévimab /cilgavimab *versus* 1 736 dans le groupe placebo).

La durée médiane de suivi des patients, entre la date d'injection du traitement et le 5 mai 2021 (date de gel de la base de données) a été de 84,4 jours (étendue : 4 – 166 jours) dans le groupe tixagévimab /cilgavimab et de 84,2 jours (étendue : 3 – 166 jours) dans le groupe placebo.

L'incidence des événements indésirables (EI) a été de 35,3 % (1221/3461) dans le groupe tixagévimab /cilgavimab *versus* 34,2 % (593/1736) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : les céphalées (5,7 % *versus* 5,4 %), la fatigue (3,9 % *versus* 3,2 %) et la toux (2,6 % *versus* 2,5 %).

L'incidence des EI considérés comme lié au traitement a été comparable entre les deux groupes : 8,3 % (286/3461) *versus* 6,7 % (116/1736).

Aucun EI entraînant l'arrêt définitif du traitement n'a été rapporté dans chacun des deux groupes de traitement.

L'incidence des événements indésirables graves (EIG) a été comparable dans les deux groupes : 1,4 % (50/3461) *versus* 1,3 % (23/1736). Seul un patient dans le groupe tixagévimab /cilgavimab a eu

un EIG possiblement relié au traitement à l'étude selon l'investigateur : thrombose de l'artère mésentérique.

L'incidence des EI conduisant au décès a été faible dans les deux groupes : 0,1 % (4/3461) *versus* 0,2 % (4/1736).

Les EI d'intérêt spécifique rapportés au cours de l'étude ont été les suivants :

- Réaction anaphylactique : 1 patient (0,0%) dans le groupe tixagévimab /cilgavimab et aucun cas dans le groupe placebo ;
- Maladie à complexe immunitaire : 1 patient (0,0%) dans le groupe tixagévimab /cilgavimab et aucun cas dans le groupe placebo ;
- Réactions au site d'injection : 82 patients (2,4%) dans le groupe tixagévimab /cilgavimab et 36 patients (2,1%) dans le groupe placebo ;
- Autre (apparition d'un prurit, urticaire, érythème, bouffées vasomotrices, réactions en lien avec l'injection, prurit au site d'injection, paresthésie, gonflement du pharynx, éruption cutanée, gonflement de la langue, vertiges) : 9 patients (0,3%) dans le groupe tixagévimab /cilgavimab et 2 patients (0,1%) dans le groupe placebo.

Une analyse des événements cardiaques (MACE, Major Adverse Cardiovascular Events) a été publiée suite à la demande de la FDA du 17 août 2021. De manière générale, la fréquence des événements cardiovasculaires rapportés a été faible et similaire entre les groupes tixagévimab /cilgavimab et placebo. Dans le groupe tixagévimab /cilgavimab (3 461 sujets), 11 patients (0,3 %) ont rapporté la survenue d'événements cardiovasculaires et 2 événements (attaque ischémique transitoire et augmentation de la troponine) ont été considérés comme non graves.

Selon le RCP actuellement en vigueur :

« 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 % *versus* 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'évènements de type neurovasculaires tous confondus (accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, infarctus cérébral, infarctus lacunaire, rupture d'anévrisme) semblent bien équilibrées (0,3 % *versus* 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 évènements d'intérêt spécifique et de réactions au site d'injection ne met pas en évidence de nouveau élément. »

A noter que le nombre d'EI COVID-19 rapportés ne correspond pas au nombre de cas de COVID-19 rapportés dans l'analyse d'efficacité. Les EI de type COVID-19 rapportés (0,4 % [13/3461] *versus* 1,2 % [20/1736]), mais pour lesquels un test RT-qPCR nasopharyngé de diagnostic positif au SARS-CoV-2 n'était pas disponible, n'étaient pas comptabilisés en tant qu'évènements pour le critère de jugement principal. De plus, certains symptômes de la COVID-19 peuvent avoir été rapportés comme des EI distincts plutôt que des EI COVID-19.

➔ **Autres données de sécurité selon le RCP actuellement en vigueur**

« 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 STORMCHASER 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'évènements 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'évènements 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'évènements 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 préexposition 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. »

Se reporter au RCP pour plus de précisions sur les risques identifiés, les contre-indications et les mises en garde et précautions d'emploi (cf. Annexe 1. Avis de l'ANSM sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament du 03/12/2021).

Les risques identifiés dans le programme clinique sont bien reportés dans le RCP, notamment :

- **Hypersensibilité, dont l'anaphylaxie,**
- **Evènements cardiovasculaires et/ou thromboemboliques (notamment infarctus du myocarde),**
- **Troubles de la coagulation cliniquement significatifs.**

4.5.3 Plan de développement

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le plan de développement d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg comporte 4 études cliniques de phase III d'efficacité et de tolérance (TACKLE, ACTIV-2, ACTIV-3 et DisCoVeRy).

Etudes	Description de l'étude	Disponibilité des résultats
TACKLE D8851C00001 NCT04723394	Etude de phase III évaluant l'efficacité, tolérance et la sécurité d'une dose unique de AZD7442 (600 mg IM) par rapport au placebo dans la prévention des maladies COVID-19 sévères et des décès toute cause à J29.	Etude en cours 1ers résultats attendus pour Q1 2022
ACTIV-2 NCT04518410	Etude de phase II/III évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose unique de AZD7442 (300 mg IV ou 600 mg IM) par rapport au placebo dans la prévention des hospitalisations et des décès à J28.	Etude en cours 1ers résultats attendus pour Q4 2022
ACTIV-3 NCT04501978	Etude de phase III évaluant l'efficacité d'une dose unique AZD7442 (600 mg IV) par rapport au placebo, en association aux traitements standard, pour le rétablissement suite à une infection au SARS-CoV-2, évaluée 90 jours après randomisation chez des patients adultes hospitalisés.	Etude en cours 1ers résultats attendus pour Q3 2022
DisCoVeRy NCT04315948	Etude de phase III évaluant l'efficacité d'une dose unique de AZD7442 (600 mg IV) par rapport au	Etude en cours 1ers résultats attendus pour mars 2022

4.5.4 Conclusion

Les vaccins contre la COVID-19 utilisés en France ont fourni une très bonne protection contre les formes graves de la maladie et les décès, mais également contre les infections, symptomatiques ou non. Si l'efficacité de la vaccination contre les formes graves reste à un niveau élevé, y compris depuis que le variant Delta est devenu prédominant, une diminution de l'efficacité des vaccins contre l'infection (symptomatique ou non) est observée dans la plupart des études en comparaison à la période où le variant Alpha était majoritaire. Six mois après la vaccination, cette efficacité varie entre 30 à 70 % selon les études. La protection contre les infections asymptomatiques et les maladies symptomatiques bénignes diminue en effet plus rapidement avec le temps, comparativement à la protection contre les formes graves et les décès³⁴. **Ainsi, une 3ème dose de vaccin est recommandée par la HAS pour tous les adultes de plus de 18 ans. La HAS considère également que le contexte épidémique préoccupant justifie une accélération de la campagne vaccinale et recommande que l'administration d'une dose de rappel puisse désormais être réalisée dès 5 mois après la primovaccination.** Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50 % des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3ème dose de vaccin.

Au vu du risque potentiel d'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les autres traitements préventifs et curatifs par anticorps monoclonaux permettant de contribuer à réduire le risque de développer les formes graves de la maladie, les hospitalisations et les décès constituent une arme complémentaire à celle de la vaccination pour lutter efficacement contre la pandémie.

Dans ce contexte, l'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce ou l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc).

Aussi, compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients adultes faiblement 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 ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19 ;
- de la longue demi-vie d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) permettant une durée de protection d'au moins 6 mois après l'administration prophylactique d'une dose unique de 300 mg de l'association ;
- de la place dans la stratégie thérapeutique des anticorps monoclonaux définie par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale (avis du 19 novembre 2021) ;
- du potentiel impact du variant Omicron sur les options thérapeutiques existantes pour les patients à haut risque de forme sévère ou de décès ;

³⁴ HAS. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la HAS relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/fr/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-ladefinition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-completeecontre-la-covid-19

- de l'avis de l'ANSM ayant établi une forte présomption d'efficacité et de sécurité pour l'association tixagévimab/cilgavimab dans la sous-indication octroyée ;
- de la qualité de la démonstration en termes de réduction de l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement (test RT-qPCR nasopharyngé positif), survenant après l'injection et avant le jour 183 suivant l'injection du traitement à l'étude d'environ 80 % (étude PROVENT) ;
- des données limitées suggérant un profil de tolérance favorable dans les études cliniques, sous réserve du respect des mises en garde et des précautions d'emploi concernant les risques identifiés : hypersensibilité (dont l'anaphylaxie), événements cardiovasculaires et/ou thromboemboliques (notamment infarctus du myocarde), troubles de la coagulation cliniquement significatifs.

Et malgré :

- l'absence d'impact démontré sur la réduction des formes sévères ou critiques (1 patient dans le groupe placebo) et sur le taux de passage aux urgences liés à la COVID-19 (1,7 % dans le groupe tixagévimab /cilgavimab et 1,1 % dans le groupe placebo) ;
- l'absence de données cliniques sur le variant Delta bien que les données *in vitro* suggèrent une activité conservée de l'association tixagévimab/cilgavimab vis-à-vis des variants circulants pré-occupants.

Cependant, le profil d'efficacité de ces anticorps monoclonaux dépendra de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France. A noter que l'intérêt de ces traitements pourra évoluer selon le contexte épidémiologique.

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel).
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.
- Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance.

Au regard des critères satisfaits, EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) est susceptible d'être innovant dans la sous-indication octroyée : « 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 :

- ➔ Faiblement³⁵ ou non répondeurs³⁶ 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 ;

³⁵ 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).

³⁶ 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.

- 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. »

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- La spécialité est destinée à prévenir une maladie grave, non rare et invalidante.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant.

Considérant le contexte épidémique actuel de la 5ème vague de la COVID-19, le potentiel impact du variant Omicron sur les options thérapeutiques existantes pour les patients à haut risque de forme grave de la COVID-19 et en tenant compte du profil d'efficacité et de tolérance de ce cocktail d'anticorps monoclonal et son activité virologique qui semble stable vis-à-vis des variants préoccupants du virus SARS-CoV-2 :

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans l'indication « 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 :

- Faiblement 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-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.

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

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandations de la Commission

Demande d'autorisation d'accès précoce

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements par anticorps monoclonaux, ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et qu'**EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) est destiné à compléter la vaccination contre le SARS-CoV-2.**

La Commission relaye la demande de l'ANRS-MIE et des associations de patients sur la nécessité de rendre accessible en ville les anticorps monoclonaux.

Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'un registre national de suivi de ces prophylaxies anti-COVID-19 qui conditionne l'octroi de cette autorisation d'accès précoce. Il aura pour objectif d'évaluer l'efficacité immuno-virologique et clinique dans ces divers groupes de patients et de suivre le risque d'émergence de résistance potentielle. La Commission souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée (incluant les données de tolérance) permettant de réévaluer l'intérêt de ce traitement prophylactique.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 08/11/2021 Date de l'avis de l'ANSM : 03/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 08/12/2021
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : audition de l'ANRS-MIE et de l'association RENALOO Contributions écrites (RENALOO, Association des Sclérodermiques de France, Association France Vascularites, Association Française contre l'amylose, Association Pemphigus Pemphigoïde France)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	EVUSHELD 150 mg/ 150 mg, solution injectable 1 flacon de 1,5 mL tixagévimab + 1 flacon de 1,5 mL de cilgavimab (CIP : 34009 589 035 5 7)
Demandeur	AstraZeneca
Classification ATC	J06BD03 – Anticorps monoclonaux antiviraux

8. Annexes

Annexe 1. **Avis de l'ANSM sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament du 3 décembre 2021**

Annexe 2. **COSV. Recommandations pour la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre le COVID-19 (vaccination et prophylaxie primaire) – 19 novembre 2021**

EVUSHELD 150 mg/150 mg, 8 décembre 2021

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr