

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 DE MODIFICATION D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE  
EN APPLICATION DU 2<sup>ème</sup> ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Dates du dépôt de la demande : 20 décembre 2021 et 9 février 2022

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

Indications thérapeutiques revendiquées :

L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes et les enfants (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :

- Faiblement<sup>1</sup> ou non répondeurs<sup>2</sup> après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur
  - Soit 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.
  - Soit à haut risque de forme sévère de COVID-19

<sup>1</sup> 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)

<sup>2</sup> 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

- 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.

Il est à noter que l'association de tixagévimab et de cilgavimab bénéficie actuellement d'une autorisation d'accès précoce octroyée le 9 décembre 2021 par le collège de la Haute Autorité de santé dans l'indication « en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus :

- Faiblement<sup>1</sup> ou non répondeurs<sup>2</sup> 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. »

#### 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 et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :

- Ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement<sup>3</sup> ou non répondeurs<sup>4</sup> après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ;
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

<sup>3</sup> 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)

<sup>4</sup> 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.

**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.**

Date : **07 MARS 2022**

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 du I de l'article R. 5121-72 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 de modification de l'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 et des avis d'experts disponibles que :

- Concernant l'extension de l'indication chez l'adolescent âgé d'au moins 12 ans et pesant au moins 40 kg :

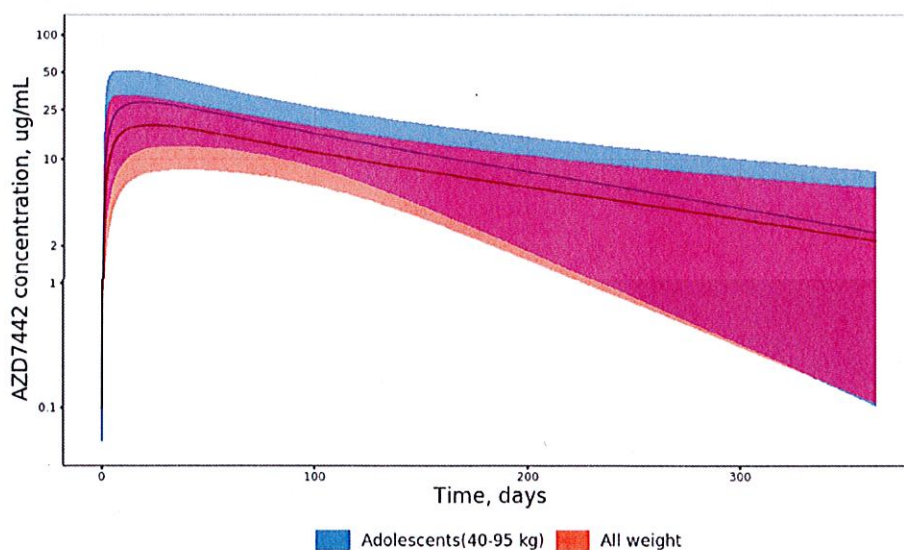
Le laboratoire a déposé une demande d'extension de l'indication chez l'adolescent à partir de 12 ans.

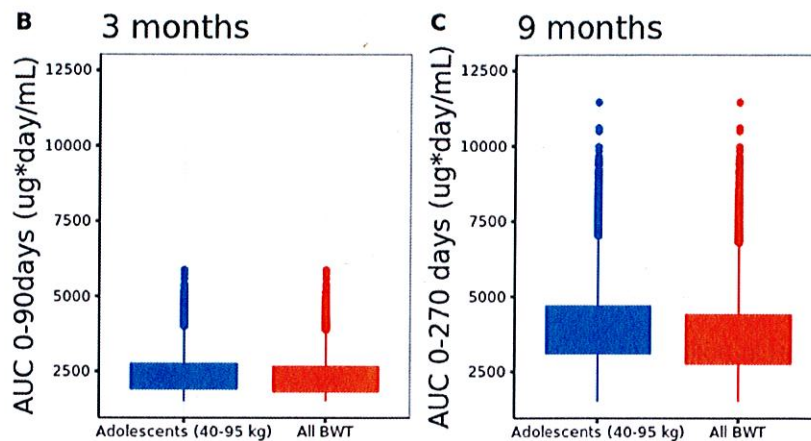
Cette situation répond à une situation de besoin exprimée par les soignants.

Bien qu'il n'y ait pas de données cliniques disponibles chez l'adolescent à ce stade, une analyse de pharmacocinétique de population (PKPOP) a été effectuée par le laboratoire sur la base des données provenant des études cliniques de Phase I et des études de Phase III PROVENT et STORM CHASER chez l'adulte. Ainsi, un modèle PKPOP a été élaboré à partir des données pharmacocinétiques issues de 2029 sujets adultes traités par Evusheld dans le cadre de ces études cliniques. Ce modèle a été utilisé pour évaluer l'impact de plusieurs covariables (tels que l'âge, le poids, le sexe, l'ethnie, la fonction rénale ou hépatique) sur la pharmacocinétique d'Evusheld, et pour prédire sa pharmacocinétique chez les sujets adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) pesant au moins 40 kg.

Au final, l'âge, l'IMC, le diabète et l'albuminémie ont été identifiés comme covariables impactant significativement certains paramètres pharmacocinétiques d'Evusheld. Toutefois, l'impact de ces covariables est faible (<2%), sans conséquences cliniques attendues en terme d'efficacité ou de tolérance. Une augmentation de l'exposition d'Evusheld (d'environ 10-15%) est attendue chez les sujets adolescents par rapport aux adultes (cf figures ci-dessous) mais elle reste limitée sachant que le 90<sup>ème</sup> percentile du rapport des expositions (aires sous la courbe - AUC) adolescents/adultes est situé dans un intervalle de 0.8-1.25 (1.18 au 3<sup>ème</sup> mois et de 1.19 au 9<sup>ème</sup> mois).

**Figure 9** Comparison of the Fixed and Weight-adjusted Dosing Regimens PK Profiles with Body Weight of 40 to 95 kg (Adolescents) or 36 to 177 kg (Adults)





AUC, area under the serum concentration-time curve; BWT, body weight; PK, pharmacokinetic.

En conclusion, considérant une exposition à Evusheld comparable à celle de l'adulte, l'indication actuelle d'Evusheld peut être étendue chez l'adolescent âgé d'au moins 12 ans et pesant au moins 40 kg.

- Concernant l'élargissement de la population des patients immunodéprimés éligible à l'accès précoce :

Le laboratoire demande par ailleurs d'étendre l'indication d'Evusheld en prophylaxie pré-exposition des sujets faiblement ou non répondeurs à la vaccination chez tous les sujets à haut risque de forme sévère de COVID-19. Il n'y a pas de données additionnelles transmises par rapport aux résultats de l'étude PROVENT soumis initialement.

Cette situation de besoin est également confirmée par les nombreuses demandes reçues par l'ANSM visant à prendre en charge les sujets à haut risque de forme sévère faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet et exclus de l'autorisation d'accès précoce initiale.

En effet, la population éligible à la bithérapie Evusheld dans le cadre de l'accès précoce dans l'indication prophylaxie pré-exposition est actuellement restreinte à certains patients à très haut risque de forme sévère de COVID-19 et faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet.

Considérant le besoin médical exprimé pour d'autres sujets faiblement ou non répondeurs à la vaccination, non éligibles à ce jour à l'accès précoce et à haut risque de forme sévère de Covid-19 et tenant compte de l'avis actualisé de l'ANRS-MIE du 28 février 2022, il est proposé de modifier l'indication thérapeutique en élargissant la population éligible à l'accès précoce d'Evusheld dans l'indication prophylaxie pré-exposition à tout patient ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement ou non répondeur après un schéma vaccinal complet.

Par ailleurs, une réflexion est actuellement en cours sur une éventuelle augmentation de la posologie d'Evusheld, compte tenu de la perte d'activité de différentes amplitudes pour chaque anticorps monoclonal et pour la combinaison d'Evusheld sur le variant Omicron.

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 et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :

- Ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement<sup>5</sup> ou non répondeurs<sup>6</sup> après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ;
- 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.

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

---

<sup>5</sup> 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)

<sup>6</sup> 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

**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 et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :

- Ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement<sup>1</sup> ou non répondeurs<sup>2</sup> après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur :
- 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.

#### 4.2. 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.

---

<sup>1</sup> 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)

<sup>2</sup> 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).

### *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 clinique n'est disponible.

Cependant, il est attendu que le schéma posologique recommandé permette d'atteindre des niveaux d'exposition pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab comparables chez les personnes âgées de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, à celles observées chez les adultes (voir rubriques 5.1 et 5.2).

#### *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).

**Tableau 1 Posologie du tixagévimab et du cilgavimab.**

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.

#### Évènements 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 cardiovasculaires et/ou des antécédents de maladie cardiovasculaire ayant pu contribuer à la survenue de ces évènements.

Dans l'attente de données complémentaires de pharmacovigilance, **la prudence s'impose avant d'envisager l'administration de l'association de tixagévimab et de cilgavimab chez les patients à haut risque d'évènements cardiovasculaires.**

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.

#### Activité face au variant Omicron B.1.1.529

Les données d'activité *in vitro* montrent une perte partielle de l'activité neutralisante de l'association tixagévimab et de cilgavimab sur le variant Omicron (voir rubrique 5.1). L'étude pivot PROVENT ayant été conduite avant la circulation du variant Omicron, la démonstration clinique d'efficacité préventive de la bithérapie dans un contexte de prédominance de ce variant n'est pas établie à ce jour. Une surveillance virologique étroite est recommandée (voir paragraphe ci-dessous Surveillance virologique).

### Surveillance virologique

L'obtention d'un test virologique de détection du SARS-CoV-2 négatif (RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé) 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.

### Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par classe de système d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont classés par fréquence décroissante puis par gravité décroissante. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme : très fréquents ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA SOC	Terme Préférentiel	Association de tixagévimab et de cilgavimab (N=4210)
Affection du système immunitaire	Hypersensibilité*	Fréquent (1,0 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction liée à l'injection	Peu fréquent (0,2 %)
Blessures, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction au site d'injection*	Fréquent (1,3 %)

\* Termes groupés : hypersensibilité (y compris éruption cutanée et urticaire); Réaction au site d'injection (y compris douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, réaction au site d'injection et induration au site d'injection).

### 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 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= 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 3.

**Tableau 3 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](http://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 leur association 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 et neutralise ainsi efficacement le virus SARS-CoV-2. Le tixagévimab, le cilgavimab et leur association ont bloqué la liaison du RBD au récepteur ACE2 humain, avec des valeurs de CI50 de respectivement 0,32 nM (48 ng/mL), 0,53 nM (80 ng/mL) et 0,43 nM (65 ng/mL).

#### Activité antivirale

Dans un essai de neutralisation du virus SARS-CoV-2 dans des cellules Vero E6, le tixagévimab, le cilgavimab et leur association ont neutralisé le SARS-CoV-2 (souche USA-WA1/2020) avec des valeurs d'EC50 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 dépendante des anticorps a été évaluée dans des cellules Raji exprimant le FcγRII co-incubées avec des virus recombinants pseudotypés avec la protéine spike du SARS-CoV-2, à des concentrations d'anticorps comprises entre 6,6 nM (1 µg/mL) et 824 pM (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 (pseudovirus) 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), Delta (B.1.617.2) et Delta [+K417N] (AY.1/AY.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 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.

Des tests de neutralisation réalisés sur pseudovirus (VLP [*virus-like particles*] pseudotypés exprimant la protéine spike du variant Omicron) et sur le variant Omicron (B.1.1.529) authentique du SARS-CoV-2 ont montré une sensibilité réduite à l'association tixagévimab et cilgavimab (132 à 183 fois et 12 à 30 fois, respectivement) (voir rubrique 4.4).

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 4** 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
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N])	Inde	K417N+L452R+T478K	0,6	ND	2,5	ND	1,0	ND
B.1.1.529 (Omicron)	Afrique du Sud	Tous identifiés <sup>a</sup>	> 600 à > 1000 <sup>i</sup>	152 à 230 <sup>h</sup>	> 700 à > 1000 <sup>j</sup>	12 à 268 <sup>g</sup>	132 à 183 <sup>f</sup>	12 à 30 <sup>k</sup>
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 (Lamda)	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 (IC<sub>50</sub>) 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

<sup>c</sup> Mutations *spike* Omicron : A67V, H69-, V70-, T95I, G142D, V143-, Y144-, Y145-, N211-, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

<sup>f</sup> IC<sub>50</sub> = 171 - 277 ng/mL.

<sup>g</sup> IC<sub>50</sub> = 381 - 3.488 ng/mL.

<sup>h</sup> IC<sub>50</sub> = 913 - 1152 ng/mL

<sup>i</sup> IC<sub>50</sub> = > 1000 - > 1600 ng/mL

<sup>j</sup> IC<sub>50</sub> = > 800 - > 1600 ng/mL

<sup>k</sup> IC<sub>50</sub> = 147- 273 ng/mL

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. Des investigations sont en cours pour mieux comprendre comment les réductions d'activité observées dans les tests de neutralisation peuvent être corrélées avec les résultats d'efficacité cliniques.

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  $\geq 25\%$ , 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  $\geq 3\%$  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  $\geq 25\%$ , 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  $\geq 3\%$  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  $\geq 18$  ans. Tous les participants étaient des personnes considérées comme à risque accru de réponse inadéquate à l'immunisation active (en raison d'un âge  $\geq 60$  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 5). La durée médiane de suivi après l'administration était de 84 jours.

**Tableau 5 Incidence de la COVID-19 (population totale d'analyse préexposition)**

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

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

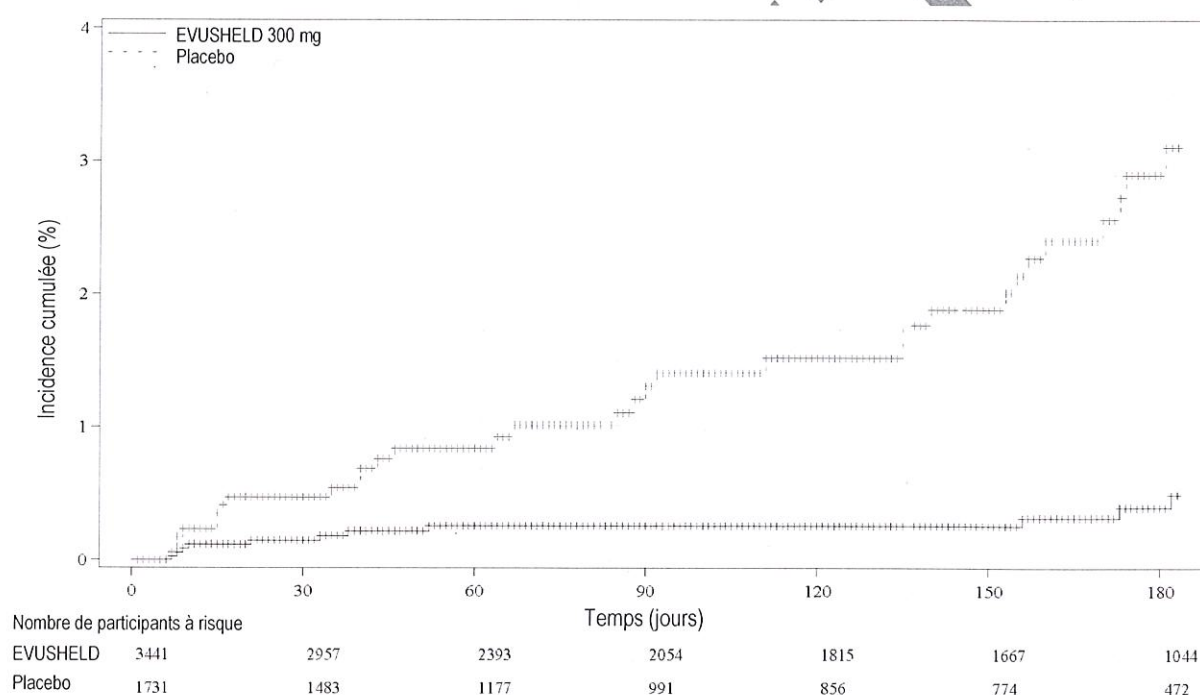
Il y a eu une réduction statistiquement significative de l'incidence de maladie symptomatique positive à la RT-PCR du SARS-CoV-2 ou de décès quelle qu'en soit la cause chez les participants qui avaient reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab (12/3 441) par rapport au placebo (19/1 731), réduction 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 positive à la RT-PCR du 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  $\geq 18$  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 positive à la RT-PCR du 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 positive à la RT-PCR du 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> 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 et de la forte 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, ainsi l'insuffisance rénale ne devrait pas affecter significativement 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.

### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab chez les individus âgés de moins de 18 ans n'a pas été évaluée.

Une analyse de pharmacocinétique de population (PKPOP) a été réalisée sur la base des données provenant des études cliniques de Phase I et des études de Phase III PROVENT et STORM CHASER. Sur la base de cette analyse, il est attendu que le schéma posologique recommandé permette d'atteindre des niveaux d'exposition pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab comparables chez les personnes âgées de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, à celles observées chez les adultes.

### *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<sub>max</sub> 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°C, 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  
92400 COURBEVOIE

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

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

PROJET

**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 destinée à prévenir le risque de contracter la COVID-19 chez les adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg).

L'association de tixagévimab et de cilgavimab est administrée aux adultes et aux adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40kg) 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).

### **Avertissements et précautions**

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

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

- 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 avez des facteurs de risque cardiovasculaire (par exemple si vous avez un taux de cholestérol élevé, un diabète, une hypertension, si vous êtes obèse ou fumeur) ou si vous avez déjà présenté un problème cardiaque ou un caillot sanguin, votre médecin évaluera si ce médicament peut vous être administré. 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.

### **Activité face au variant Omicron**

Des données de laboratoires montrent une diminution de l'activité neutralisante de l'association tixagévimab et de cilgavimab sur le variant Omicron. La conséquence sur l'efficacité préventive de la bithérapie dans un contexte de circulation du variant Omicron n'est pas établie à ce jour. Une surveillance virologique étroite est recommandée.

### **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**

L'association de tixagévimab et de cilgavimab ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg.

### **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 administré 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 une trentaine de 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.

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 :

**Fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- réaction allergique (par exemple éruption cutanée ou urticaire - une éruption cutanée rouge avec démangeaisons)
- réaction au site d'injection (douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement près de l'endroit où l'injection a été faite)

**Peu fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- réaction liée à l'injection

#### **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](http://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.
- Conserver les flacons non ouverts 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.
- Les seringues préparées doivent être utilisées immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, ne conservez pas plus de 4 heures les seringues préparées soit :
  - entre 2 °C à 8 °C, ou
  - à température ambiante jusqu'à 25°C.
- 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.

