

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****tixagévimab/cilgavimab**
EVUSHELD 150 mg/150 mg,
solution injectable
Nouvelle(s) indication(s)**Adopté par la Commission de la transparence le 9 novembre 2022**

→ COVID-19

→ Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement **sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications** dans l'indication suivante : « traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ». En effet, malgré la perte d'activité sur le sous-lignage BA.5 d'Omicron, dominant en France à la date de l'évaluation, qui rendra son utilisation très marginale voire nulle, considérant l'imprévisibilité de la situation épidémique et l'émergence de variants de nouveau sensibles, il est crucial de garder accessible un maximum d'options thérapeutiques, dont l'association tixagévimab/cilgavimab, même si celles-ci peuvent être jugées non pertinentes au moment de leur évaluation.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En raison de la circulation actuelle et majoritaire du sous-lignage BA.5 en France (93 % des tests criblés), la stratégie de traitement curatif précoce visant à prévenir l'évolution vers une forme sévère chez les patients à risque repose sur :

- PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir), en première intention quel que soit le variant ou le sous-lignage de SARS-CoV-2 à l'origine de l'infection ;
- En cas de contre-indication :
 - VEKLURY (remdesivir), en alternative au PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) et compte tenu de l'activité limitée d'EVUSHELD vis-à-vis des sous-lignages BA.4 et BA.5 d'Omicron ;
 - EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) chez les patients ayant une contre-indication formelle au PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) et en cas de contre-indication rénale ou d'impossibilité d'accès au VEKLURY (remdesivir)²⁰ ou encore dans le contexte d'une infection par un sous-variant documenté pour lequel l'EVUSHELD garderait une activité neutralisante significative *in vitro*.

Place du médicament

La Commission considère qu'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) pourrait constituer une option thérapeutique, **sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de l'association tixagévimab/cilgavimab et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications**, dans le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements prophylactiques et curatifs de la COVID-19.

La spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) doit être administrée le plus tôt possible sans dépasser les 7 jours suivant l'apparition des symptômes (cf. RCP rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception doit respecter le RCP.

Recommandations particulières

La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements anti-COVID-19 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) n'est pas destiné à être utilisé comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.**

La Commission relaye la demande des associations de patients sur la nécessité de faciliter l'accès au traitement contre la COVID-19 en ville.

En raison du contexte épidémiologique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	Traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.
SMR	IMPORTANT sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications en traitement curatif de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.
ASMR	Compte tenu : – du besoin médical non satisfait chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie dans un contexte de données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire ; – de la quantité d'effet d'EVUSHELD en termes de réduction du risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19 ou décès toutes causes à J29 de 50,5 % chez les patients ayant des symptômes ≤ 7 jours avant la première dose (étude TACKLE) ; 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 de données cliniques chez les sujets séropositifs ou vaccinés, ainsi que les sujets ayant une immunodépression sévère ; – les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron (sous-lignée BA.5 actuellement majoritaire en France) pour lequel les données <i>in vitro</i> actuelles suggèrent une perte d'activité neutralisante qui devrait rendre son utilisation marginale voire nulle en pratique ; – l'absence de données comparatives entre les différentes stratégies curatives disponibles en raison d'un développement concomitant ; la Commission de la Transparence considère que la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) apporte, en cas de souche SARS-CoV-2 sensible et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.
ISP	EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère qu'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) pourrait constituer une option thérapeutique, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de l'association tixagévimab/cilgavimab et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications, dans le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements prophylactiques et curatifs de la COVID-19. La spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) doit être administrée le plus tôt possible sans dépasser les 7 jours suivant l'apparition des symptômes (cf. RCP rubrique « Posologie et mode d'administration »). Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception doit respecter le RCP (http://lecrat.fr/).
Population cible	La population incidente des patients éligibles à EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) ne peut être estimée.
Recommandations	Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements anti-COVID-19 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) n'est pas destiné à être utilisé comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2. La Commission relaye la demande des associations de patients sur la nécessité de faciliter l'accès au traitement contre la COVID-19 en ville. En raison du contexte épidémiologique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles. Demandes de données Compte tenu des incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (cf. paragraphe résumé et discussion) et du contexte épidémique rapidement évolutif de la COVID-19, la Commission demande : – La mise en place d'une étude observationnelle commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19. Ce recueil de données devra notamment permettre : • de décrire les caractéristiques et les antécédents de traitement des patients effectivement traités par ces médicaments ; • de décrire les conditions d'utilisation de ces traitements en France en fonction de l'évolution de l'épidémie ; • d'analyser l'efficacité en vie réelle de ces médicaments sur la mortalité et les hospitalisations en comparant les événements observés chez les patients traités par rapport à ceux non traités ayant les mêmes caractéristiques. La Commission recommande que la réalisation de cette étude commune soit confiée à un acteur académique. La possibilité de recourir à une cohorte déjà en cours ou d'utiliser les données du SNDS devra être privilégiée.

- La mise en place d'un suivi virologique du risque de sélection de mutations de résistance.
- La soumission de l'ensemble des données cliniques des patients traités dans le cadre de l'accès précoce octroyé par le Collège de la HAS en traitement curatif le 27 octobre 2022.

La Commission préconise d'utiliser des données issues du SNDS pour compléter celles recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données et d'impliquer des professionnels de santé ayant participé à la collecte de données initiale.

La Commission réévaluera cette spécialité selon l'évolution de l'épidémie et sur la base des données demandées dans un délai maximum de 3 ans.

Autres demandes

La Commission regrette que les études cliniques avec ces anticorps monoclonaux n'aient pas inclus des sujets à haut risque (immunodéprimé sévère) pour lesquels ces traitements sont particulièrement destinés.

Par ailleurs, la Commission souhaite que des essais cliniques sur ce traitement en association puissent être prochainement mis en place.

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indications	7
3. Posologie	8
4. Besoin médical	9
4.1 La maladie	9
5. Comparateurs cliniquement pertinents	14
5.1 Médicaments	14
5.2 Comparateurs non médicamenteux	15
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	17
7. Rappel des précédentes évaluations	17
8. Analyse des données disponibles	19
8.1 Efficacité	19
8.2 Qualité de vie	22
8.3 Tolérance	22
8.4 Données d'utilisation	23
8.5 Résumé & discussion	23
8.6 Programme d'études	25
9. Place dans la stratégie thérapeutique	26
10. Conclusions de la Commission	28
10.1 Service Médical Rendu	28
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	29
10.3 Population cible	30
11. Autres Recommandations de la Commission	31
12. Informations administratives et réglementaires	33

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication d'EVUSHELD 150 mg/ 150 mg, solution injectable (tixagévimab/cilgavimab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ».

Le médicament EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) a obtenu une AMM européenne dans cette indication le 16 septembre 2022, à la dose unique de 600 mg (soit deux injections intramusculaires consécutives 300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab), **dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19.**

Actuellement, EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg bénéficie d'une autorisation d'accès précoce¹ 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 ou non répondeurs 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. »

Par ailleurs, la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg dispose également d'une AMM depuis le 25 mars 2022 en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19. Dans cette indication, la Commission a considéré dans son avis du 15 juin 2022² que le SMR d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) était important « en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement » et apportait une ASMR modérée de niveau III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la COVID-19 en prophylaxie pré-exposition chez les adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de développer une forme sévère de COVID-19.

2. Indications

« Prophylaxie pré-exposition

EVUSHELD est indiqué en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2 du RCP).

Traitement

EVUSHELD est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2 du RCP). »

¹ Décision n° 2022.0087/DC/SEM du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité EVUSHELD. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/ctap71_evusheld_ap_aut_pre_amm.pdf [Consulté le 27/10/2022].

² Avis de la Commission de la transparence relatif à EVUSHELD. 15 juin 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19833_EVUSHELD_PIC_INS_AvisDef_CT19833.pdf [Consulté le 27/10/2022].

3. Posologie

« L'administration doit se faire dans des conditions où la prise en charge des réactions d'hypersensibilité sévères, telles que l'anaphylaxie, est possible. Les patients doivent être surveillés après l'administration selon la pratique médicale locale.

Posologie

Prophylaxie pré-exposition

Cf RCP et recommandations en vigueur.

Traitement

La dose recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est de 300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab (Tableau I), administrés consécutivement sous forme de deux injections intramusculaires distinctes.

EVUSHELD doit être administré dès que possible après un test virologique positif pour le SARS-CoV- 2 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg (voir rubrique 5.2 du RCP). La sécurité et l'efficacité d'EVUSHELD chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration par voie intramusculaire.

Le tixagévimab et le cilgavimab doivent être administrés consécutivement sous forme d'injections intramusculaires à des sites d'injection distincts dans deux muscles différents, de préférence dans les muscles glutéaux.

Chaque boîte contient deux flacons :

- tixagévimab solution injectable (opercule de couleur gris foncé) ;
- cilgavimab solution injectable (opercule de couleur blanche).

Tableau I. Dose recommandée

Indication	Dose d'EVUSHELD tixagévimab + cilgavimab	Dose d'anticorps	Nombre de flacons nécessaires ^a	Volume à prélever du flacon
Traitement	300 mg + 300 mg (2 boîtes d'EVUSHELD)	tixagévimab 300 mg	2 flacons (opercule de couleur gris foncé)	3,0 mL
		cilgavimab 300 mg	2 flacons (opercule de couleur blanche)	3,0 mL

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

Pour les instructions de manipulation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6 du RCP. »

4. Besoin médical

4.1 La maladie

La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, 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 date du 26 octobre 2022 de 625 740 449 cas et 6 563 667 décès dans le monde, dont respectivement 260 311 182 cas et 2 112 182 décès en Europe. **En France, 36 612 627 cas de COVID-19 confirmés et 156 509 décès dus à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés en date du 24 octobre 2022³.**

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. Le SARS-CoV-2 est principalement responsable d'une infection des voies respiratoires haute et/ou basse. Une forme pauci-symptomatique se manifeste dans la majorité des cas. Des rares cas de pneumopathie requérant une supplémentation en oxygène, voire un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant une hospitalisation sont rencontrés. Une cohorte portant sur environ 28 millions de français ayant un schéma vaccinal complet (2 doses de vaccin ou 1 dose de vaccin et 1 antécédent d'infection) en date du 31 juillet 2021 a estimé le taux d'hospitalisation pour COVID-19 à 87 cas pour 100 000 personne-année et le taux de décès suite à une hospitalisation pour COVID-19 à 16 cas pour 100 000 personne-année⁴.

Des symptômes prolongés au décours de la COVID-19 peuvent survenir même chez des personnes ayant fait des formes peu graves. 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.

Les facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19⁶ :

➔ situations préalablement identifiées :

- âge ≥ 65 ans ;
- pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- diabète non équilibré ou compliqué ;
- pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive (BPCO), asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;

³ European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Data on the daily number of new reported COVID-19 cases and deaths by EU/EEA country. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea> [Consulté le 27/10/2022].

⁴ Semenzato L et al. Characteristics associated with the residual risk of severe COVID-19 after a complete vaccination schedule: A cohort study of 28 million people in France. Lancet Reg Health Eur. 2022 Aug;19:100441.

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 HCSP. Avis relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de COVID-19. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=942> [Consulté le 25/01/2022].

- insuffisance rénale chronique dialysée ;
 - obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² ;
 - cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
 - cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;
 - immunodépression congénitale ou acquise ;
 - syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie ;
 - maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémip légie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive ;
- ➔ La précédente liste est complétée par les données récentes précisant une gradation du risque. La liste figurant ci-dessous inclut toutes les situations comportant un sur-risque significatif identifié (HR > 1) :
- Situations ou pathologies avec sur-risque significatif (HR > 1 et ≤ 3) :
 - âge de 60 à 69 ans ;
 - sexe masculin ;
 - obésité (IMC ≥ 35 kg/m²) ;
 - déprivation⁷ matérielle ;
 - plusieurs comorbidités ;
 - diabète avec HbA1c ≥ 58 mmol.mol⁻¹ ;
 - pathologies entraînant une immunodépression ;
 - cancer des voies respiratoires ou autres cancers solides de diagnostic datant de moins de 5 ans ;
 - hémopathies malignes y compris si le diagnostic date de plus de 5 ans ;
 - chimiothérapie grade A ;
 - radiothérapie dans les 6 mois précédents ;
 - insuffisance rénale stade 3 à 5 (risque plus élevé si stade plus élevé) ;
 - maladies neurologiques autres qu'AVC dont épilepsie ;
 - BPCO, hypertension artérielle pulmonaire, asthme nécessitant la prise de corticoïdes inhalés ;
 - insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques, fibrillation auriculaire ;
 - maladie thrombo-embolique ;
 - fracture ostéoporotique (hanche, rachis, poignet, humérus) ;
 - troubles de l'apprentissage ;
 - cirrhose du foie (sans définition de stade) ;
 - polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis.
 - Situations ou pathologies avec sur-risque significatif élevé (HR >3 et ≤ 5) :
 - diabète de type 1 ;
 - drépanocytose ;
 - déficit immunitaire combiné sévère ;
 - insuffisance rénale stade 5 avec dialyse ;
 - Situations ou pathologies avec sur-risque significatif très élevé (HR > 5) :
 - âge ≥ 70 ans ;

⁷ traduction de l'anglais de la "défavorisation sociale" que mesure l'indice de Townsend (Townsend deprivation index)

- syndrome de Down (trisomie 21) ;
- greffe de cellules souches ;
- chimiothérapie grade B et C ;
- insuffisance rénale stade 5, ou greffée ;
- syndromes démentiels ;
- paralysie cérébrale ;
- Cas particulier des maladies rares
 - Par principe de précaution, les maladies rares, pouvant exposer les patients à une forme grave de COVID-19 doivent être également considérées comme des facteurs de risque, bien que n'ayant pas été évaluées, du fait d'un lien potentiel avec les pathologies citées ci-dessus.

Enfin, les multiples associations possibles de ces comorbidités, ou entre comorbidités et terrain génétique, peuvent entraîner un risque de forme grave élevé, voire supérieur, à celles des comorbidités isolées les plus à risque.

Les différents stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS sont présentés dans le Tableau II⁸.

Tableau II. Classification des stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS

Stades de gravité de la COVID-19	Symptômes cliniques
Critique	Défini par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), septicémie, choc septique, ou d'autres situations qui nécessitent une ventilation assistée (invasive ou non invasive) ou thérapies vasopresseuses.
Sévère	Défini par l'un des éléments suivants : - Saturation en oxygène < 90 % sur l'air ambiant^a - Fréquence respiratoire > 30 respirations par minute chez l'adulte et enfants > 5 ans, ≥ 60 respirations / min chez les enfants < 2 mois, ≥ 50 chez les enfants de 2 à 11 mois, et ≥ 40 chez les enfants de 1 à 5 ans - Signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles respiratoires accessoires, incapacité à terminer des phrases complètes, et, chez les enfants, tirage sous-costal très sévère de la paroi thoracique, grognements, cyanose centrale ou présence de tout autre signes généraux de danger).
Non sévère	Défini comme l'absence de tout signes de forme sévère ou critique.

SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë ; SARS-CoV-2 = syndrome respiratoire aigu sévère à Coronavirus 2 ; SpO2 = saturation en oxygène ; PaO2 / FiO2 = rapport de la pression partielle artérielle d'oxygène à la fraction d'inspiration oxygène.

^a Le panel a noté que le seuil de saturation en oxygène de 90 % pour définir un COVID-19 sévère était arbitraire et devrait être interprété avec prudence lorsqu'il est utilisé pour déterminer à quels patients des corticostéroïdes systémiques doivent être proposés. Par exemple, les cliniciens doivent utiliser leur jugement pour déterminer si une faible saturation en oxygène est un signe de gravité ou est normale pour un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation > 90-94 % de l'air ambiant peut être anormale si le clinicien soupçonne que ce nombre est sur une tendance à la baisse. En règle générale, en cas de doute, le groupe spécial a suggéré de se tromper en considérant la maladie aussi grave.

Par ailleurs, l'OMS a élaboré une échelle à 11 points de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS), allant du score 0 (patient non infecté) à 10 (patient décédé)⁹.

⁸ Lamontagne F et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020.

⁹ WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis. 2020 Aug;20(8):e192-e197. Epub 2020 Jun 12. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):e250.

Tableau III. Echelle de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS)

Etat du patient	Description	Score
Non infecté	Patient non infecté ; virus à ARN non détecté	0
En ambulatoire : infection légère	Patient asymptomatique ; virus à ARN détecté	1
	Patient symptomatique, non-oxygéno-requérant	2
	Patient symptomatique, oxygéno-requérant	3
Hospitalisation : in- fection modérée	Patient hospitalisé, sans oxygénothérapie	4
	Patient hospitalisé avec oxygénation par masque ou pinces nasales	5
Hospitalisation : in- fection sévère	Patient hospitalisé avec oxygénation par VNI ou à haut débit	6
	Patient intubé et sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ ≥ 150 ou SpO ₂ /FiO ₂ ≥ 200	7
	Patient sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ < 150 (SpO ₂ /FiO ₂ < 200) ou vasopresseurs	8
	Patient sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ < 150 et vasopresseurs, dialyse ou ECMO	9
Décès	Patient décédé	10

ECMO : Oxygénation par membrane extracorporelle ; FiO₂ : fraction d'inspiration oxygène ; PaO₂ = pression partielle artérielle d'oxygène ; SpO₂ = saturation en oxygène ; VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive.

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), B.1.617.2 (Delta), B.1.1.529 (Omicron) et ses sous-lignages. Le variant Omicron se caractérise par une forte transmissibilité (supérieure à celle du variant Delta), ainsi qu'une sévérité moins importante que les variants préoccupants l'ayant précédé comme lignage majoritaire depuis le début de l'épidémie. Celles-ci seraient sensiblement les mêmes qu'il s'agisse du sous-lignage BA.1 ou des sous-lignages BA.4 et BA.5¹⁰.

Depuis juin 2021, la surveillance des variants menée par Santé Publique France (SPF) 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.

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)¹¹.

Le variant Omicron possède un nombre important de mutations, mais aucune des trois mutations n'était incluse dans la stratégie de criblage déployée en France jusqu'au 20 décembre 2021. Depuis

¹⁰ Shrestha LB et al. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. Rev Med Virol. 2022 Jul 20:e2381.

¹¹ 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 23/11/2021].

cette date, le criblage repose sur une stratégie qui intègre une combinaison de mutations spécifiques à Omicron (comme la délétion 69/70 et les substitutions K417N, S371L-S373P et Q493R)¹².

En semaine 41 (10 au 16 octobre 2022), selon les données de SPF, le taux d'incidence s'est stabilisé au niveau national et dans la majorité des régions métropolitaines mais restait en augmentation chez les plus âgés. Le taux de reproduction effectif était de 1,04. Au niveau national, le taux d'incidence était de 577 cas pour 100 000 habitants. Le sous-lignage BA.5 d'Omicron est devenu omniprésent (93% des séquences interprétables lors de l'enquête Flash de la semaine 40 du 3 octobre) et le sous-lignage BA.4 représentait 6% des séquences interprétables de l'enquête Flash S40¹³. Parmi les sous-lignages de BA.5, la détection du sous-lignage BQ.1.1 est en augmentation, avec 2%, 7% et 16% des séquences interprétables au cours des enquêtes Flash S38, S39 et S40, respectivement. Il est cependant encore trop tôt pour évaluer le possible impact de BQ.1.1 sur la dynamique de l'épidémie.

Compte tenu du caractère parfois grave de la COVID-19, de sa contagiosité et de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, il existe un besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'infection au SARS-CoV-2. A ce jour le besoin médical est insuffisamment couvert.

¹² Santé Publique France. Variant Omicron : quelle surveillance mise en place ? Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/variant-omicron-quelle-surveillance-mise-en-place> [Consulté le 03/01/2022].

¹³ Santé Publique France. COVID-19 : Point épidémiologique hebdomadaire / N°138 / Situation au 20 octobre 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-20-octobre-2022> [Consulté le 24/10/2022].

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en traitement curatif de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Biothérapie (anticorps monoclonaux)						
RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) Roche	Oui	RONAPREVE est indiqué 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.	18/05/2022	Important en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement (ISP)	La spécialité RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) apporte en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et ayant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	Non
XEVUDY (sotrovimab) GlaxoSmithKline	Oui	XEVUDY est indiqué pour le traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	18/05/2022	Important en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement (ISP)	La spécialité XEVUDY (sotrovimab) apporte en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et ayant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	Non

Molécule chimique (antiviraux)

PAXLOVID (nirmatrelvir/ ritonavir) Pfizer	Non	PAXLOVID est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	06/04/2022	Important (ISP)	La spécialité PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	Oui
VEKLURY (remdesivir) Gilead	Non	VEKLURY est indiqué pour le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	NA	NA	NA	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que la spécialité VEKLURY (remdesivir) dispose également d'une AMM dans la même situation clinique qu'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis (demande de remboursement dans cette indication en cours d'évaluation par la Commission). Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 doivent suivre un protocole sanitaire qui repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

La prise en charge des patients atteints de formes symptomatiques de la COVID-19 est principalement symptomatique. La mise en place d'un traitement de support adapté à l'état du patient constitue la référence.

Le standard de soins consiste en une prise en charge hospitalière des patients symptomatiques avec des formes graves de la COVID-19, comportant un traitement de soutien (*supportive care*), principalement pour prévenir la détérioration de la fonction respiratoire des patients. Ce traitement de soutien peut inclure : une oxygénothérapie, une ventilation mécanique invasive, une oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), des vasopresseurs, un traitement antibiotique pour prévenir ou traiter les infections secondaires et une hémodialyse. Elle inclut désormais les corticoïdes dans les formes graves et critiques de la COVID-19.

Le HCSP a précisé que le traitement de soutien constituant le standard de soins actuel, dit *standard of care (SOC)*, demeure le traitement de référence, quelle que soit la gravité de la COVID-19¹⁴.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau, sous réserve de la sensibilité vis-à-vis du ou des variant(s) circulant(s) en France. Toutefois dans le contexte du variant Omicron, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) et XEVUDY (sotrovimab) ne peuvent être retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents, en raison d'une perte totale d'activité neutralisante vis-à-vis de ce variant.

¹⁴ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdesivir et tocilizumab). 28 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=980> [Consulté le 10/08/2022].

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

D'après le laboratoire, une demande d'EUA (*Emergency Use Authorisation*) a été déposée auprès de la FDA le 28 février 2022 dans l'indication suivante avec un libellé superposable : *"The treatment of mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adult and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg): with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death."*

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Aucune demande de prise en charge d'EVUSHELD n'a été encore soumise à ce jour dans un pays de l'Union européenne dans l'indication du présent dossier. Une soumission est prévue dans l'ensemble de ces pays en 2022 ou 2023.	NA
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	15 juin 2022 (Inscription)
Indication	EVUSHELD est indiqué en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.
SMR (libellé)	Important en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement
ASMR (libellé)	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la COVID-19 en prophylaxie pré-exposition chez les adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de développer une forme sévère de COVID-19
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère qu'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) pourrait constituer une option thérapeutique, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de l'association tixagévimab/cilgavimab, dans la prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et

	pesant au moins 40 kg) ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de développer une forme sévère de COVID-19. Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements prophylactiques et curatifs de la COVID-19. A noter que des recommandations sur les modalités d'utilisation des traitements anti-COVID-19 seront émises prochainement par l'ANRS-MIE ou la DGS.
Études demandées	La Commission demande : La mise en place d'une étude observationnelle commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19. Ce recueil de données devra notamment permettre : – de décrire les caractéristiques et les antécédents de traitement des patients effectivement traités par ces médicaments ; – de décrire les conditions d'utilisation de ces traitements en France en fonction de l'évolution de l'épidémie ; – d'analyser l'efficacité en vie réelle de ces médicaments sur la mortalité et les hospitalisations en comparant les événements observés chez les patients traités par rapport à ceux non traités ayant les mêmes caractéristiques. La Commission recommande que la réalisation de cette étude commune soit confiée à un acteur académique. La possibilité de recourir à une cohorte déjà en cours ou d'utiliser les données du SNDS devra être privilégiée. – La mise en place d'un suivi virologique du risque de sélection de mutations de résistance. – La soumission de l'ensemble des données cliniques des patients traités dans le cadre de l'accès précoce octroyé le 10/12/2021. La Commission préconise d'utiliser des données issues du SNDS pour compléter celles recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données et d'impliquer des professionnels de santé ayant participé à la collecte de données initiale.
Autres recommandations	La Commission regrette que les études cliniques avec ces anticorps monoclonaux n'aient pas inclus des sujets à haut risque (immunodéprimé sévère) pour lesquels ces traitements sont particulièrement destinés. Par ailleurs, la Commission souhaite que des essais cliniques sur ce traitement en association puissent être prochainement mis en place.

8. Analyse des données disponibles

L'efficacité et la tolérance de EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) ont été évaluées dans une étude de phase III (TACKLE) contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle et multicentrique. Au total, 910 patients adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19 légère ou modérée pour lesquels un diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 a été confirmé en laboratoire et n'ayant pas été vaccinés contre la COVID-19 ont été randomisés.

La randomisation a été stratifiée selon le temps écoulé depuis l'apparition des symptômes (≤ 5 jours ou ≥ 5 jours) et selon le risque (élevé ou faible) d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (incluant les patients âgés ≥ 65 ans, les patients immunodéprimés et ceux atteints de comorbidités comme le cancer ou les pathologies chroniques).

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.

8.1 Efficacité

Méthodologie

L'étude TACKLE a été réalisée dans 95 centres dans 14 pays (aucun centre français) (date de début de recrutement : janvier 2021). A noter que le laboratoire a fourni le rapport intermédiaire de l'étude TACKLE comprenant 2 dates de *cut-off* : le 21 août 2021 (analyse principale d'efficacité jusqu'au jour 29) et le 14 janvier 2022 (analyse secondaire clé jusqu'au jour 169 – uniquement concernant le premier critère secondaire d'efficacité hiérarchisé).

Les critères d'inclusion comportaient :

- Adultes ≥ 18 ans ;
- Infection au SARS-CoV-2 documentée par un test (antigénique ou PCR) réalisé sur des échantillons du tractus respiratoire haut (rhinopharyngé, oropharyngé, nasal ou salivaire) prélevés 3 jours ou moins avant le jour de l'administration du traitement à l'étude (J1) ;
- Score OMS de progression clinique de la COVID-19 > 0 et < 4 ;
- Recevant le traitement au plus tard dans les 7 jours après l'apparition du premier symptôme (parmi ceux listés ci-dessous) ou de la fièvre (mesurée par la prise de la température corporelle) : fièvre ou sensation de fièvre, toux, essoufflement ou difficulté à respirer au repos ou à l'effort, maux de gorge, douleurs corporelles ou douleurs musculaires, fatigue, céphalées, frissons, obstruction ou congestion nasale, écoulement nasal, survenue d'une perte du goût ou de l'odorat, nausées ou vomissements, diarrhée, survenue d'un état confusionnel (patients ≥ 60 ans), perte de l'appétit ou diminution de l'alimentation (patients ≥ 60 ans), nécessité d'augmenter la supplémentation en oxygène chez les patients sous oxygène à l'état basal ;
- Ayant un ou plusieurs symptômes parmi les suivants dans les 24 heures précédant l'administration du traitement à l'étude : toux, maux de gorge, essoufflement ou difficulté à respirer au repos ou à l'effort, douleurs corporelles ou douleurs musculaires, fatigue, céphalées, frissons, obstruction ou congestion nasale, écoulement nasal, nausées ou vomissements, diarrhée, perte du goût ou de l'odorat ;
- Saturation d'oxygénation $\geq 92\%$ au repos dans les 24 heures précédant le jour de l'administration du traitement à l'étude, sauf si le patient recevait une supplémentation en oxygène de façon chronique pour une affection pulmonaire sous-jacente ;
- Contraception efficace ;
- Consentement éclairé du patient ;

- Au moins 60% des patients inclus devaient être à risque élevé de progression vers une maladie COVID-19 sévère, telle que définie par l'un des éléments suivants :
 - ≥ 65 ans et plus au moment de la randomisation ;
 - < 65 ans et présentant au moins l'une des conditions suivantes : cancer, maladie pulmonaire chronique ou asthme modéré à sévère, obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ; hypertension artérielle, maladie cardiovasculaire (y compris antécédents d'accident vasculaire cérébral), diabète, maladie rénale chronique, maladie hépatique chronique, état d'immunodépression dû à une greffe d'organe solide, de sang ou de moelle osseuse, déficit immunitaire, VIH, utilisation de corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs, drépanocytose, tabagisme actuel ou passé.

Les **critères de non-inclusion** comportaient notamment des antécédents d'hospitalisation ou une hospitalisation actuelle pour COVID-19 ou la nécessité d'une hospitalisation ou d'un suivi médical dans une clinique ou un service d'urgence selon l'investigateur.

Les patients ont été randomisés (ratio 1 : 1) pour recevoir l'association tixagévimab/cilgavimab en une dose unique de 600 mg par voie intramusculaire (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab consécutivement) ou le placebo.

Le **critère de jugement principal composite** a été :

- la survenue d'une forme sévère de COVID-19 : pneumonie ou hypoxie (avec saturation $< 90\%$ et/ou détresse respiratoire sévère) et un score de progression clinique WHO ≥ 5 ou
- le décès toutes causes à J29.

Les **critères de jugement secondaires** étaient :

- critère hiérarchisé (composite) : décès toutes causes ou le taux d'hospitalisation en raison de complications/séquelles liées à la COVID-19 à J169.
- critères non hiérarchisés (analyse exploratoire) : l'incidence des insuffisances respiratoires à J29, la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les écouvillons nasaux jusqu'à J29, des paramètres pharmacocinétiques et l'incidence des anticorps anti AZD7442.

L'analyse principale des critères de jugement principal et secondaire a été réalisée sur la population *modified full analysis* (mFAS) : c'est-à-dire les patients randomisés recevant le traitement ≤ 7 jours après le début des symptômes et n'étant pas hospitalisés à l'inclusion.

Résultats

A la date de l'analyse principale, la durée médiane de suivi dans chaque groupe était de 84 jours. Au total, 42,7% des patients ont rapporté au moins une déviation importante au protocole mais équilibrées entre les deux groupes. Les plus fréquemment rapportées concernaient la catégorie « autres écarts importants » (39,1%) dont la majorité étaient liés à la tenue du journal électronique du patient.

Population de l'étude

Aux dates de *cut-off*, 1 014 patients ont été inclus dont 910 patients ont été randomisés : 456 patients dans le groupe EVUSHELD et 454 dans le groupe placebo. A cette date, 35 patients (3,8%) sont sortis de l'étude (3,5 % dans le groupe EVUSHELD versus 4,2 % dans le groupe placebo) dont 1,2% pour cause de décès et 0,2% pour cause d'événement indésirable. Parmi la population mFAS, il y avait 413 patients dans le groupe EVUSHELD et 421 patients dans le groupe placebo.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population FAS ; n=903)

À l'inclusion, les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes. L'âge médian a été de 46,0 ans (dont 12,8% ≥ 65 ans) ; 49,6 % étaient des hommes. La majorité des patients avait ≥ 1 (89,6%) facteurs de risque prédéfinis par le protocole de développer une forme sévère de la

COVID-19 dont les plus fréquemment rapportés étaient l'obésité (IMC > 30 kg/m² ; 43 %), le tabagisme (40,3 %), l'hypertension artérielle (28,3 %), le diabète (12 %), une maladie pulmonaire chronique ou l'asthme (12%), le cancer (4%), une maladie rénale chronique (2%), une maladie hépatique chronique (2%) et le statut immunodéprimé (5%). A l'inclusion, 83,9% des patients (n=758/903) avaient une sérologie SARS-CoV-2 négative.

Résultats sur les critères de jugement d'efficacité

A la date du cut-off du 21 août 2021, dans la population *mFAS* (correspondant aux patients non hospitalisés ayant des symptômes de COVID-19 ≤ 7 jours avant la première dose ; n=834), l'incidence des formes sévères de COVID-19 ou décès toutes causes à J29 en tant que critère de jugement principal a été plus faible dans le groupe EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) que dans le groupe placebo : 4,4 % (18/407) versus 8,9 % (37/415) ; soit une **réduction du risque relatif de 50,5 %** ; IC95% : [14,6 ; 71,3] ; p = 0,0096 par rapport au placebo (RRR = 50,38% ; IC95% : [14,38 ; 71,25] ; p = 0,010 à la date de cut-off du 14 janvier 2022). D'après le RCP : « Jusqu'au Jour 29, 7 décès avaient été signalés, 3 dans le groupe EVUSHELD et 4 dans le groupe placebo. Sur les 7 décès, 2 n'étaient pas liés à la COVID-19. Les deux étaient dans le groupe EVUSHELD et ont contribué au critère composite principal. »

Des analyses pré-spécifiées (test hiérarchisé) ont suggéré que chez les patients ayant reçu un traitement ≤ 5 jours ou ≤ 3 jours après le début des symptômes, EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) a réduit le risque de développer un COVID-19 sévère ou de décès par rapport au placebo de 66,93% (IC95% : [31,11 ; 84,12]) et 88,01 % (IC95% : [9,40 ; 98,41]), respectivement.

Concernant le critère de jugement secondaire hiérarchisé évalué à la date de *cut-off* du 14 janvier 2022, le nombre de décès toutes causes ou le taux d'hospitalisation en raison de complications/séquelles liées à la COVID-19 à J169 a été plus faible dans le groupe EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) que dans le groupe placebo : 5,0 % (20/413) versus 9,8 % (40/421) ; soit une **réduction du risque relatif de 49,11 %** ; IC95% : [14,47 ; 69,72] ; p = 0,009 par rapport au placebo. Aucun décès n'a été signalé dans le groupe placebo contre 3 décès dans le groupe EVUSHELD. Une analyse en sous-groupes (population *mFAS*) a mis en évidence que l'impact sur le nombre de décès toutes causes ou le taux d'hospitalisation en raison de complications/séquelles liées à la COVID-19 à J169 semble plus prononcé chez les patients séronégatifs.

Résultats sur les autres critères de jugement secondaires exploratoires

Une diminution de l'incidence des insuffisances respiratoires a été observée à J29 avec une diminution du risque relatif de 71,86% (IC95% [0,25 ; 92,06] ; p = 0,036). Une diminution du même ordre de grandeur a été observée à J169 (0,7% versus 2,6% respectivement ; diminution du risque relatif de 71,77% (IC95% [-0,05 ; 92,03])).

La charge virale a été analysée de façon exploratoire dans cette étude ce qui ne permet pas de conclure sur la négativation attendue de la charge virale. Néanmoins, les résultats suggèrent une réduction significative de la charge virale à J6 dans le groupe de patients ayant reçu EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) comparé au groupe placebo (différence d'environ 0,21 log₁₀ copies/mL).

D'après le RCP : « jusqu'au jour 169, après l'administration d'une dose unique d'EVUSHELD (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab), des anticorps anti-tixagévimab, anti-cilgavimab et anti-tixagévimab/cilgavimab ont été détectés à la suite du traitement chez 5,2 % (14/271), 10,7 % (33/307), et 10,7 % (37/346) des participants chez qui la présence d'ADA pouvait être évaluée, respectivement. »

Activité antivirale

Des données de séquençage ont été recueillies à l'inclusion pour 834 des 903 patients (n=413/452 dans le groupe AZD7442 et n=421/451 dans le groupe placebo). Au niveau d'une fraction allélique $\geq 25\%$, la proportion de participants infectés par des variants préoccupants ou des variants d'intérêt était équilibrée entre les groupes de traitement, incluant, d'après le RCP : « les participants infectés avec Alpha (139 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 119 sous placebo), Bêta (0 qui a reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 1 sous placebo), Gamma (37 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 46 sous placebo), Delta (33 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 33 sous placebo), Lambda (11 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 9 sous placebo) et Mu (0 qui a reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 2 sous placebo). » De fait, aucun patient inclus dans l'étude TACKLE n'a été infecté par le variant Omicron.

La sensibilité de ces variants a été testée *in vitro* ; la réduction de la sensibilité était < 10 fois.

8.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue l'étude TACKLE dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Selon le RCP actuellement en vigueur :

« Un total de 452 patients adultes non hospitalisés atteints de formes légères à modérées de COVID-19 a reçu 300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab, par injection intramusculaire, dans une étude de traitement de phase III. Le profil de sécurité dans son ensemble était similaire à celui rapporté chez les participants qui ont reçu 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab dans les études de prophylaxie. L'effet indésirable le plus fréquent ($\geq 1\%$) était la réaction au site d'injection (2,4 %). »

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) version 1.4 du 29 juin 2021 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Utilisation chez les femmes enceintes

8.3.3 Données issues des PSUR

Le premier rapport de tolérance mensuel (*Summary Monthly Safety Report*) couvrant la période du 1er juillet 2022 au 31 juillet 2022 porte sur 1 596 344 unités d'EVUSHELD distribuées au niveau international. Aucune mesure n'a été prise pour des raisons de sécurité au cours de la période de référence.

En France, les données de pharmacovigilance de la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) proviennent du septième rapport mensuel de l'accès précoce. Soumis à l'ANSM et la HAS le 29 août 2022, il a couvert la période allant du 16 juin 2022 au 15 juillet 2022. Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié sur les cas rapportés en cumulatif.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Un total de 4 210 participants adultes a reçu 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab, par injection intramusculaire, dans des études de prophylaxie de phase III. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$) ont été les réactions au site d'injection (1,3 %) et l'hypersensibilité (1,0 %).

Un total de 452 patients adultes non hospitalisés atteints de formes légères à modérées de COVID-19 a reçu 300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab, par injection intramusculaire, dans une étude de traitement de phase III. Le profil de sécurité dans son ensemble était similaire à celui rapporté chez les participants qui ont reçu 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab dans les études de prophylaxie. L'effet indésirable le plus fréquent ($\geq 1\%$) était la réaction au site d'injection (2,4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables du Tableau 2 sont listés par classe de système d'organe de MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau. Résumé des effets indésirables

Classe de système d'organe de MedDRA	Effet indésirable	Fréquence ^a
Affection du système immunitaire	Hypersensibilité ^b	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction liée à l'injection ^c	Peu fréquent
Blessures, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction au site d'injection ^d	Fréquent

a Les fréquences sont basées sur les données compilées des études en prophylaxie avec une exposition à 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab.

b Y compris les termes préférentiels éruption cutanée et urticaire.

c La description des événements rapportés sous le terme préférentiel réaction liée à l'injection comprend les céphalées, les frissons et les rougeurs, la gêne ou la douleur à proximité de l'endroit où l'injection a été faite.

d Y compris les termes préférentiels 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. »

8.4 Données d'utilisation

Sans objet.

8.5 Résumé & discussion

Dans le cadre de cette évaluation, les données d'efficacité et de tolérance d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) reposent sur les résultats de l'étude TACKLE de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle et multicentrique.

➔ Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude TACKLE a évalué EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) versus placebo chez 910 patients adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19 légère ou modérée pour lesquels un diagnostic

d'infection à SARS-CoV-2 a été confirmé en laboratoire et n'ayant pas été vaccinés contre la COVID-19. La randomisation a été stratifiée selon le temps écoulé depuis l'apparition des symptômes (≤ 5 jours ou ≥ 5 jours) et selon le risque (élevé ou faible) d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (incluant les patients âgés ≥ 65 ans, les patients immunodéprimés et ceux atteints de comorbidités). EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) a été administré en une dose unique de 600 mg par voie intramusculaire (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab consécutivement).

L'âge médian des patients a été de 46,0 ans (dont 12,8% ≥ 65 ans) ; 49,6 % étaient des hommes. La majorité des patients avait ≥ 1 (89,6%) facteurs de risque prédéfinis par le protocole de développer une forme sévère de la COVID-19 dont les plus fréquemment rapportés étaient l'obésité (IMC > 30 kg/m² ; 43 %), le tabagisme (40,3 %), l'hypertension artérielle (28,3 %), le diabète (12 %), une maladie pulmonaire chronique ou l'asthme (12%), le cancer (4%), une maladie rénale chronique (2%), une maladie hépatique chronique (2%) et le statut immunodéprimé (5%). A l'inclusion, 83,9% des patients (n=758/903) avaient une sérologie SARS-CoV-2 négative.

Les critères de non-inclusion comportaient les patients ayant des antécédents d'hospitalisation ou une hospitalisation actuelle pour COVID-19 ou la nécessité d'une hospitalisation ou d'un suivi médical dans une clinique ou un service d'urgence selon l'investigateur.

Chez les patients non hospitalisés ayant des symptômes de COVID-19 ≤ 7 jours avant la première dose (population mFAS), l'incidence des formes sévères de COVID-19 ou décès toutes causes à J29 (critère de jugement principal) a été plus faible dans le groupe EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) que dans le groupe placebo : 4,4 % (18/407) versus 8,9 % (37/415) ; soit une **réduction du risque relatif de 50,5 %** ; IC95% : [14,6 ; 71,3] ; $p = 0,0096$ par rapport au placebo. Jusqu'au Jour 29, 7 décès avaient été signalés, 3 dans le groupe EVUSHELD et 4 dans le groupe placebo. Sur les 7 décès, 2 n'étaient pas liés à la COVID-19. Des analyses pré-spécifiées (test hiérarchisé) ont suggéré que chez les patients ayant reçu un traitement ≤ 5 jours ou ≤ 3 jours après le début des symptômes, EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) a réduit le risque de développer un COVID-19 sévère ou de décès par rapport au placebo de 66,93% (IC95% : [31,11 ; 84,12]) et 88,01 % (IC95% : [9,40 ; 98,41]), respectivement.

Concernant le nombre de décès toutes causes ou le taux d'hospitalisation en raison de complications/séquelles liées à la COVID-19 à J169 (critère de jugement secondaire hiérarchisé), il a été plus faible dans le groupe EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) que dans le groupe placebo : 5,0 % (20/413) versus 9,8 % (40/421) ; soit une **réduction du risque relatif de 49,11 %** ; IC95% : [14,47 ; 69,72] ; $p = 0,009$ par rapport au placebo. Aucun décès n'a été signalé dans le groupe placebo contre 3 décès dans le groupe EVUSHELD. Une analyse en sous-groupes (population mFAS) a mis en évidence que l'impact sur le nombre de décès toutes causes ou le taux d'hospitalisation en raison de complications/séquelles liées à la COVID-19 à J169 semble plus prononcé chez les patients séronégatifs.

La charge virale a été analysée de façon exploratoire dans cette étude ce qui ne permet pas de conclure sur la négativation attendue de la charge virale. Néanmoins, les résultats suggèrent une réduction significative de la charge virale à J6 dans le groupe de patients ayant reçu EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) comparé au groupe placebo (différence d'environ 0,21 log₁₀ copies/mL).

➔ Tolérance

Globalement, le profil de tolérance d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) a été favorable dans l'étude clinique TACKLE. Aucun risque important n'a été identifié dans le cadre du PGR.

→ Discussion

Au total, compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie dans un contexte de données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire ;
- de la quantité d'effet d'EVUSHELD en termes de réduction du risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19 ou décès toutes causes à J29 de 50,5 % chez les patients ayant des symptômes ≤ 7 jours avant la première dose (étude TACKLE) ;
- 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 de données cliniques chez les sujets séropositifs ou vaccinés, ainsi que les sujets ayant une immunodépression sévère ;
- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron ;

Il est attendu un impact supplémentaire d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) sur la morbi-mortalité et sur le parcours de soins et de vie des patients, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications.

En conséquence, EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert. Cependant, son profil d'efficacité dépendra de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France. Aussi, l'intérêt de ce traitement pourra évoluer selon le contexte épidémique.

8.6 Programme d'études

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 3 études cliniques de phase III d'efficacité et de tolérance (ACTIV-2, ACTIV-3 et DisCoVeRy).

Etudes	Description de l'étude	Disponibilité des résultats
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. Population : patients ayant une maladie COVID-19 légère à modérée et non hospitalisés.	Etude en cours : Résultats finaux Q1 2023
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	Etude en cours : 1ers résultats attendus pour Q1

	randomisation chez des patients adultes hospitalisés. Population : patients ayant une maladie COVID-19 sévère et étant hospitalisés.	2022. Résultats finaux Q2 2023
DisCoVeRy NCT04315948	Etude de phase III évaluant l'efficacité d'une dose unique de AZD7442 (600 mg IV) par rapport au placebo, chez des patients adultes hospitalisés pour COVID-19.	Etude en cours : 1ers résultats attendus pour Q2 2022. Résultats finaux Q2 2023

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Pour rappel, la maladie évolue classiquement en deux phases :

- une phase initiale d'environ une semaine à date de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réplication virale,
- et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.

La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques. Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immunomodulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire¹⁵.

Antiviraux

Le VEKLURY (remdesivir) est un antiviral qui a obtenu une AMM européenne le 16 septembre 2022 dans le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et pédiatriques (pesant au moins 40kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Le PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) 150 mg/ 100 mg en comprimés pelliculés, est actuellement pris en charge par la solidarité nationale pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19¹⁶. Ce médicament a obtenu une AMM européenne en date du 28 janvier 2022¹⁷.

Ces antiviraux semblent conserver une activité sur les différents variants du SARS-CoV-2¹⁸.

Anticorps monoclonaux

L'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est une option thérapeutique offerte 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) ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19, et dans un délai maximum de 5 à 7 jours après le début des symptômes.

Cependant, les données actuelles concernant les sous-lignée BA.4 et BA.5 d'Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du bebtelovimab (non disponible en France) et du cilgavimab, un des deux anticorps de

¹⁵ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020.

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir). COVID-19. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334227/fr/paxlovid-pf-07321332/-ritonavir-covid-19 [Consulté le 28/04/2022].

¹⁷ EMA. Human medicine European public assessment report (EPAR): Paxlovid. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> Consulté le [01/02/2022].

¹⁸ Takashita E et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1475-1477.

l'association EVUSHELD, qui semble moins impacté^{19,20,21,22}. L'utilisation de ces anticorps est donc conditionnée par l'évolution des variants (et sous-lignages) au cours de la pandémie.

Le groupe MabTher – ANRS MIE²³ considère qu'à la vue des récentes données : « bien que l'activité résiduelle d'EVUSHELD puisse être considérée satisfaisante lors qu'administré en préventif, le groupe considère qu'elle n'est vraisemblablement pas suffisante pour un usage curatif dans l'environnement BA.5 actuel. Toutefois, l'environnement de la circulation des variants est très évolutif. A titre d'exemple, des données récentes montrent que l'EVUSHELD récupère une partie de son activité vis-à-vis du variant BA.2.75 alors que le bebtelovimab, qui conserve à ce jour in vitro une capacité de neutralisation puissante vis-à-vis de tous les autres variants omicron, verrait son activité réduite contre ce variant BA.2.75 (13). Inversement, il a également été montré dans ce travail une perte de l'activité d'EVUSHELD et du bebtelovimab sur le variant BQ.1.1²⁴»

En raison de la circulation actuelle et majoritaire du sous-lignage BA.5 en France²⁵ (93 % des tests criblés), la stratégie de traitement curatif précoce visant à prévenir l'évolution vers une forme sévère chez les patients à risque repose sur :

- **PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir), en première intention quel que soit le variant ou le sous-lignage de SARS-CoV-2 à l'origine de l'infection ;**
- **En cas de contre-indication :**
 - **VEKLURY (remdesivir), en alternative au PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) et compte tenu de l'activité limitée d'EVUSHELD vis-à-vis des sous-lignages BA.4 et BA.5 d'Omicron ;**
 - **EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) chez les patients ayant une contre-indication formelle au PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) et en cas de contre-indication rénale ou d'impossibilité d'accès au VEKLURY (remdesivir)²⁰ ou encore dans le contexte d'une infection par un sous-variant documenté pour lequel l'EVUSHELD garderait une activité neutralisante significative *in vitro*.**

Le groupe MabTher de l'ANRS MIE « ne souhaite pas écarter l'EVUSHELD de l'arsenal thérapeutique de la France, mais recommande de restreindre son utilisation en curatif aux situations où l'administration de PAXLOVID ou de remdesivir sont contre-indiqués ou encore dans le contexte d'une infection par un sous-variant documenté pour lesquels l'EVUSHELD garderait une activité neutralisante significative *in vitro*. »²³

¹⁹ Yamasoba D et al. Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jul;22(7):942-943.

²⁰ Conseil scientifique Covid-19. Avis du 19 juillet 2022. Vivre avec les variants : la pandémie n'est pas terminée – mieux adapter. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/conseil-scientifique-covid-19> [Consulté le 03/10/2022].

²¹ DGS Urgent N°2022-66. Evolution de la prise en charge face aux sous-variants BA.4 et BA.5. 11/07/2022. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> [Consulté le 03/10/2022].

²² FDA. FDA releases important information about risk of COVID-19 due to certain variants not neutralized by Evusheld. Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-releases-important-information-about-risk-covid-19-due-certain-variants-not-neutralized-evusheld> [Consulté le 03/10/2022].

²³ Rapport du 23 octobre 2022 – Actualisation de l'avis du 24 juin 2022 sur les modalités d'utilisation de PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) et d'EVUSHELD pour une indication en curatif (rapport non publié).

²⁴ Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution Yunlong Cao et al. *bioRxiv* 2022.09.15.507787; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.15.507787>

²⁵ Avis du 20 octobre 2022 du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires (COVARIS) suite à la saisine du 29 septembre 2022 de Mme Sylvie RETAILLEAU, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche M. François BRAUN, ministre de la Santé et de la Prévention sur la COVID-19. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/comite-de-veille-et-d-anticipation-des-risques-sanitaires> [Consulté le 25/11/2022].

Place de EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans la stratégie thérapeutique :

La Commission considère qu'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) pourrait constituer une option thérapeutique, **sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de l'association tixagévimab/cilgavimab et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications**, dans le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements prophylactiques et curatifs de la COVID-19.

La spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) doit être administrée le plus tôt possible sans dépasser les 7 jours suivant l'apparition des symptômes (cf. RCP rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur 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.
- ➔ La spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications.
- ➔ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses : PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir), VEKLURY (remdesivir), RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), et XEVUDY (sotrovimab) sous réserve de leur sensibilité de la souche de SARS-CoV-2.
- ➔ Il s'agit d'une option thérapeutique, **sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de l'association tixagévimab/cilgavimab et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications**, dans le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier les unités de soins intensifs et de l'Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI),
- du besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement des patients atteints de la COVID-19 légère à modérée et à haut risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19,
- du fait qu'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié en raison d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité (réduction des hospitalisations ou des décès liés à la COVID-19), et sur le parcours de soins et de vie des patients traités (réduction de la progression vers une forme sévère ou critique de la COVID-19),
- d'un impact attendu sur l'organisation des soins (réduction des hospitalisations),

EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) est important dans l'indication de l'AMM en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM, sous réserve de se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.

Taux de remboursement proposé : 65 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie dans un contexte de données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire ;
- de la quantité d'effet d'EVUSHELD en termes de réduction du risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19 ou décès toutes causes à J29 de 50,5 % chez les patients ayant des symptômes ≤ 7 jours avant la première dose (étude TACKLE) ; 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 de données cliniques chez les sujets séropositifs ou vaccinés, ainsi que les sujets ayant une immunodépression sévère ;
- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron (sous-lignée BA.5 actuellement majoritaire en France) pour lequel les données *in vitro* actuelles suggèrent une perte d'activité neutralisante qui devrait rendre son utilisation marginale voire nulle en pratique ;
- l'absence de données comparatives entre les différentes stratégies curatives disponibles en raison d'un développement concomitant ;

la Commission de la Transparence considère que la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) apporte, **en cas de souche SARS-CoV-2 sensible et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications**, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

10.3 Population cible

La population cible de EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans le cadre de l'AMM comprend le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Il est donc particulièrement hasardeux de tenter de prévoir l'évolution de cette pandémie en France et de définir, même de façon approximative, une valeur absolue de la taille de la population cible pouvant bénéficier d'un traitement par EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab).

A noter que l'épidémiologie pourrait évoluer favorablement dans les prochains mois en raison d'une moindre sévérité de l'infection par le variant Omicron, la progression de la campagne de rappel vaccinal en population générale, cette dose supplémentaire restant efficace pour éviter les formes sévères et la circulation du virus plus importante chez les sujets plus jeunes, moins à risque de forme grave. Cependant, l'émergence et la propagation de nouveaux variants du SARS-CoV-2 plus contagieux engendrant une possible aggravation des tensions hospitalières n'est pas à exclure.

D'après les données d'incidence de Santé publique France, le nombre de nouveaux cas de COVID-19 âgés de plus de 12 ans entre la semaine 21 de l'année 2020 et la semaine 44 de l'année 2021 représentaient environ 93 % du nombre total des cas recensés. La distribution du poids de cette population reste très majoritairement supérieure à 40 kg.

Selon les données de l'assurance maladie²⁶ et de l'étude EPI-PHARE²⁷, environ 30 à 35 % de la population française a au moins une comorbidité. Aussi, si on considère que l'âge et/ou de la présence d'une ou plusieurs pathologie chroniques représentent les principaux facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de la maladie, la population adulte et adolescent à risque ne devrait pas excéder 30 % des nouveaux cas de COVID-19.

²⁶ Assurance maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Proposition de l'assurance maladie pour 2022. Disponible sur : https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf [Consulté le 27/10/2022].

²⁷ EPI-PHARE. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 : analyse comparative de données des deux vagues épidémiques de 2020 en France à partir d'une cohorte de 67 millions de personnes. Disponible sur : <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-facteurs-risques-2/#:~:text=Dans%20une%20population%20de%2066,environ%20une%20personne%20sur%20cinq> [Consulté le 27/10/2022].

D'après une enquête de la DREES²⁸, seuls 8 % des cas vus par les médecins généralistes étaient associés à un niveau de gravité important ou très important. Il paraît donc raisonnable d'estimer qu'au moins 90 % des cas vus en consultation ne nécessitent pas un supplément d'oxygène.

Cependant, en raison de la prédominance du variant Omicron notamment BA.5 en France à la date de l'évaluation, l'utilisation d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) devient très marginale voire nulle en curatif.²⁹

Compte tenu de ces éléments, la population incidente des patients éligibles à EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) ne peut être estimée. Aussi, la population cible dépendra de l'évolution de l'épidémie, de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements anti-COVID-19 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) n'est pas destiné à être utilisé comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.**

La Commission relaye la demande des associations de patients sur la nécessité de faciliter l'accès au traitement contre la COVID-19 en ville.

En raison du contexte épidémiologique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

→ Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (cf. paragraphe résumé et discussion) et du contexte épidémique rapidement évolutif de la COVID-19, la Commission demande :

- **La mise en place d'une étude observationnelle commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19.**

Ce recueil de données devra notamment permettre :

- de décrire les caractéristiques et les antécédents de traitement des patients effectivement traités par ces médicaments ;
- de décrire les conditions d'utilisation de ces traitements en France en fonction de l'évolution de l'épidémie ;

²⁸ Enquête DREES. Comment les médecins généralistes prennent-ils en charge les patients atteints de la Covid-19 ? N°1177. Janvier 2021. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/comment-les-medecins-generalistes-prennent-ils-en-charge-les> [Consulté le 27/10/2022].

²⁹ ANSM. Dynamique d'inclusion dans le cadre de l'accès précoce Covid-19. EVUSHELD (tixagévimab/ cilgavimab). Rapport du 9 octobre 2022. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld>

- d'analyser l'efficacité en vie réelle de ces médicaments sur la mortalité et les hospitalisations en comparant les événements observés chez les patients traités par rapport à ceux non traités ayant les mêmes caractéristiques.

La Commission recommande que la réalisation de cette étude commune soit confiée à un acteur académique. La possibilité de recourir à une cohorte déjà en cours ou d'utiliser les données du SNDS devra être privilégiée.

- **La mise en place d'un suivi virologique du risque de sélection de mutations de résistance.**
- **La soumission de l'ensemble des données cliniques des patients traités dans le cadre de l'accès précoce octroyé par le Collège de la HAS en traitement curatif le 27 octobre 2022.**

La Commission préconise d'utiliser des données issues du SNDS pour compléter celles recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données et d'impliquer des professionnels de santé ayant participé à la collecte de données initiale.

La Commission réévaluera cette spécialité selon l'évolution de l'épidémie et sur la base des données demandées dans un délai maximum de 3 ans.

➔ **Autres demandes**

La Commission regrette que les études cliniques avec ces anticorps monoclonaux n'aient pas inclus des sujets à haut risque (immunodéprimé sévère) pour lesquels ces traitements sont particulièrement destinés.

Par ailleurs, la Commission souhaite que des essais cliniques sur ce traitement en association puissent être prochainement mis en place.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 20 octobre 2022. Date d'examen : 19 octobre 2022. Date d'adoption : 9 novembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (ANRS-MIE, SPILF)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	EVUSHELD 150 mg/150 mg, solution injectable – 1 flacon(s) en verre de 1,5 ml + 1 flacon(s) en verre de 1,5 ml (CIP : 34009 302 542 6 4)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25/03/2022 Date des rectificatifs et teneur : Extension d'indication dans le traitement de la COVID-19 : 16 septembre 2022
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.
Code ATC	J06BD03 Anticorps monoclonaux antiviraux

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire