



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 JUIN 2022

tixagévimab/cilgavimab
EVUSHELD 150 mg/150 mg, solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement **en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible**, dans la prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 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.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge, en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières » constituent les piliers de la prise en charge de la COVID-19, permettant de prévenir l'infection par le SARS-CoV-2 et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme grave de la maladie.

Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50 % des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3ème dose de vaccin. De plus, au vu de l'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les autres traitements préventifs et curatifs par antiviraux permettant de contribuer à réduire le risque de développer les formes graves de la maladie, les hospitalisations et les décès, constituent une arme complémentaire à celle de la vaccination pour lutter efficacement contre la pandémie, en particulier chez les sujets non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination.

Place du médicament

Sur la base des données disponibles de l'étude clinique PROVENT ayant montré :

- un effet bénéfique sur la réduction de l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmés (test RT-qPCR nasopharyngé positif), survenant après l'injection et avant le jour 183 suivant l'injection du traitement à l'étude d'environ 80 % ;
- des données *in vitro* suggérant une activité conservée d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) vis-à-vis du sous-lignage BA.2 du variant Omicron (sous-variant actuellement majoritaire en France, 98,6 % des tests criblés) ;

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.

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 COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	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	IMPORTANT en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical insuffisamment couvert en prévention des infections à SARS-CoV-2 chez des patients non répondeurs ou faiblement répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-MIE ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19 ; - de la quantité d'effet d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) en termes de réduction de l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmés (test RT-qPCR nasopharyngé positif), survenant après l'injection et avant le jour 183 suivant l'injection du traitement à l'étude d'environ 80 % ; - 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 ; - de la longue demi-vie d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) permettant une longue durée de protection après l'administration prophylactique d'une dose unique de l'association ; <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les incertitudes sur la transposabilité des données disponibles à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron (moins virulent) et chez les sujets à très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie (immunodépression, cancer, insuffisance rénale chronique) ; <p>la Commission de la Transparence considère que la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) apporte en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible, une amélioration du service médical rendu modérée (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.</p>
ISP	EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Sur la base des données disponibles de l'étude clinique PROVENT ayant montré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un effet bénéfique sur la réduction de l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmés (test RT-qPCR nasopharyngé positif), survenant après l'injection et avant le jour 183 suivant l'injection du traitement à l'étude d'environ 80 % ; - des données <i>in vitro</i> suggérant une activité conservée d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) vis-à-vis du sous-lignage BA.2 du variant Omicron (sous-variant actuellement majoritaire en France, 98,6 % des tests criblés) ; <p>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</p>

	<p>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.</p> <p>Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements prophylactiques et curatifs de la COVID-19.</p> <p>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.</p> <p>Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.</p> <p>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.</p>
Population cible	La population cible peut être estimée entre 100 000 et 350 000 personnes.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>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.</p> <p>La Commission relaye la demande des associations de patients sur la nécessité de faciliter l'accès au traitement contre la COVID-19 en ville.</p> <p>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.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>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 :</p> <p>La mise en place d'une étude observationnelle commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19</p> <p>Ce recueil de données devra notamment permettre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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.</p> <p>La mise en place d'un suivi virologique du risque de sélection de mutations de résistance.</p> <p>La soumission de l'ensemble des données cliniques des patients traités dans le cadre de l'accès précoce octroyé le 10/12/2021.</p> <p>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.</p>

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.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg, solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg », suite à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 25 mars 2022.

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

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

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

Actuellement, la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg bénéficie d'une autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes 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 répondeurs¹ 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 » (cf. avis pour plus de précision)^{2,3}.

Par ailleurs, la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg bénéficie également d'un dispositif d'accès compassionnel dans le cadre de la prophylaxie post-exposition et du traitement curatif de la COVID-19⁴.

¹ Note du 28 mars 2022 relative à l'adaptation des recommandations de protection des personnes profondément immunodéprimées contre la COVID-19 du COSV : « Le seuil de 264 BAU/mL d'anticorps anti-S ... Ainsi, le COSV estime raisonnable de supprimer ce seuil. A la place, le COSV propose de déterminer la protection à mettre en oeuvre en tenant compte de deux facteurs : le contexte d'immunosuppression et d'exposition du patient au cas par cas, ainsi que le seuil de positivité des laboratoires, afin de déterminer de manière binaire si le sujet répond ou non à la vaccination. » Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale/article/les-avis-du-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale> [Consulté le 04/07/2022].

² HAS. EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) : prophylaxie pré-exposition de l'infection de SARS-CoV-2. Décision d'accès précoce. Mise en ligne le 10 décembre 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab [Consulté le 29/04/2022].

³ HAS. EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) : prophylaxie pré-exposition de l'infection de SARS-CoV-2. Décision d'accès précoce. Mise en ligne le 18 mars 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324748/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab-150-mg/-/150-mg [Consulté le 29/04/2022].

⁴ ANSM. Référentiel des autorisations d'accès compassionnel. Tixagévimab 150 mg / Cilgavimab 150 mg, solution injectable (EVUSHELD). Publié le 14/01/2022. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld> [Consulté le 01/02/2022].

En semaine 18 (2 au 8 mai 2022), le variant Omicron est prédominant en France (99,2 % des tests criblés positifs à Omicron) et le sous-lignage BA.2 est devenu majoritaire à 98,6 % selon Santé Publique France. S'il a été montré que BA.2 était plus transmissible que BA.1, les deux sous-lignages sont similaires en termes d'échappement à la réponse immunitaire et de sévérité. Deux nouveaux sous-lignages d'Omicron, BA.4 et BA.5, ont été définis et font l'objet d'une surveillance renforcée sur la base de leur profil génétique. Ces données confirment l'omniprésence d'Omicron en France⁵.

A noter que les récentes données d'activité neutralisante *in vitro* des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 ont montré que^{6,7} :

- le sous-lignage BA.1 du variant Omicron entraîne :
 - une perte totale d'activité neutralisante de chacun des deux anticorps de l'association : casirivimab et imdevimab (RONAPREVE). Aussi, son utilisation n'est plus recommandée en France en prophylaxie dans le contexte actuel dominé par la circulation du variant Omicron ;
 - une perte partielle d'activité neutralisante du sotrovimab (XEVUDY) ;
 - une perte partielle d'activité neutralisante des deux anticorps de l'association : tixagévimab et cilgavimab (EVUSHELD) ;
- le sous-lignage BA.2 du variant Omicron est porteur de multiples mutations sources d'échappement immunitaire et diffère de BA.1 sur quelques acides aminés de la protéine de surface S (*Spike*) et d'autres protéines. Ces mutations entraînent^{8,9} :
 - une perte totale d'activité neutralisante de chacun des deux anticorps de l'association : casirivimab et imdevimab (RONAPREVE), qui n'est plus recommandée ;
 - une perte totale d'activité neutralisante du sotrovimab (XEVUDY) qui n'est plus recommandé¹⁰.

L'étude clinique démontrant l'efficacité d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) en prévention du COVID-19 a été réalisée avant l'émergence du variant Omicron. Or, les données disponibles ont montré une perte de l'activité neutralisante sur le variant Omicron et ses sous-variants. **Ainsi, l'ANSM a actualisé le schéma posologique d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans le cadre de l'accès précoce : une dose initiale plus élevée d'EVUSHELD (600 mg au lieu de 300 mg) ou une réadministration plus rapprochée pourrait restaurer l'efficacité sur les sous-variants Omicron.** Les recommandations concernant le schéma posologique pourront être révisées prochainement en tenant compte des résultats des investigations en cours et de la dynamique d'émergence des variants en France^{11,12}.

⁵ Santé Publique France. COVID-19 : Point épidémiologique hebdomadaire / N°115 / Situation au 12 mai 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-12-mai-2022> [Consulté le 18/05/2022].

⁶ DGS-Urgent N°2022-03. Mise à jour des informations relatives à l'utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19 liée au SARS-CoV-2 : impact de la diffusion du variant Omicron. 04/01/2022. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> Consulté le [05/01/2022].

⁷ ANSM. Point sur l'utilisation des traitements contre le Covid-19 disponibles en accès précoce. Publié le 24/02/2022. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/point-sur-lutilisation-des-traitements-contre-le-covid-19-disponibles-en-acces-precoce> [Consulté le 24/02/2022].

⁸ Case J.B. et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains bioRxiv 2022.03.17.484787; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.17.484787>

⁹ Touret F. et al. In vitro evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 isolate. Sci Rep 12, 4683 (2022).

¹⁰ HAS. XEVUDY (sotrovimab) : traitement curatif de l'infection de SARS-CoV-2. Décision d'accès précoce. Mise en ligne le 29 avril 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308138/fr/xevudy-sotrovimab [Consulté le 03/05/2022].

¹¹ ANSM. Traitements contre le Covid-19 : les conditions d'accès et d'utilisation d'EVUSHELD évoluent. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/traitements-contre-le-covid-19-les-conditions-dacces-et-dutilisation-devusheld-evoluent> [Consulté le 29/04/2022].

¹² DGS urgent n°2022-49. Evolution de la prise en charge par la bithérapie d'anticorps monoclonaux des laboratoires AstraZeneca : Evusheld © (tixagévimab 150 mg / cilgavimab 150 mg). 25/04/2022. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> [Consulté le 04/05/2022].

Par ailleurs, dans son avis relatif à l'utilisation d'EVUSHELD en prophylaxie pré-exposition de COVID-19, le HCSP recommande, à titre provisoire, dans l'attente de données cliniques plus robustes une première dose de 600 mg d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) pour les patients relevant des indications de ce traitement et une seconde dose de 300 mg pour les patients ayant reçu une première dose de 300 mg d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab)¹³.

Le RCP de la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) a été mis à jour dans le cadre de l'AMM européenne (cf. Annexe 1) :

« Résistance antivirale

Les essais cliniques avec EVUSHELD ont été menés lorsque les variants Alpha, Beta, Gamma et Delta étaient prédominants. L'efficacité du tixagévimab et du cilgavimab est incertaine contre certains variants circulants du SARS-CoV-2 qui présentent une sensibilité *in-vitro* réduite (voir rubrique 5.1 du RCP).

Sur la base des données cliniques de PROVENT, la durée de protection après administration d'une dose unique d'EVUSHELD (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab) est estimée à au moins 6 mois. **En raison de la diminution observée de l'activité de neutralisation *in-vitro* contre les sous-variants d'Omicron BA.1 et BA.1.1 (BA.1+R346K), la durée de protection d'EVUSHELD pour ces sous-variants n'est actuellement pas connue. »**

02 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 (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2 du RCP). »

03 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

La dose recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est de 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab, administrés consécutivement sous forme de deux injections intramusculaires distinctes.

Il n'y a pas de données de sécurité et d'efficacité disponibles sur l'administration de doses répétées.

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.

¹³ HCSP. Avis relatif à l'utilisation d'EVUSHELD en prophylaxie pré-exposition de COVID-19. 11/04/2022. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1176> [Consulté le 03/05/2022].

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 1 Dose recommandée

Dose d'EVUSHELD (tixagévimab + cilgavimab)	Dose d'anticorps	Nombre de flacons nécessaires	Volume à prélever du flacon
150 mg + 150 mg	tixagévimab 150 mg	1 flacon (opercule de couleur gris foncé)	1,5 mL
	cilgavimab 150 mg	1 flacon (opercule de couleur blanche)	1,5 mL

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

04 BESOIN MEDICAL

04.1 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 16 mai 2022 de 519 105 112 cas et 6 266 324 décès dans le monde, dont respectivement 218 268 130 cas et 2 002 392 décès en Europe. **En France, 29 233 309 cas de COVID-19 confirmés et 147 568 décès dus à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés en date du 17 mai 2022¹⁴.**

En France, comme dans de nombreux autres pays, il est difficile d'estimer le taux d'attaque réel de la COVID-19 car de très nombreux patients n'ont pas été testés et les cas suspectés par l'approche syndromique n'ont pas été déclarés. Il en va de même pour le taux de létalité (nombre de décès par rapport au nombre de personnes infectées), estimé entre 0,3 et 0,6 % pour l'ensemble de la population, donc très inférieur à celui de la grippe espagnole (2 à 4 %), mais supérieur à celui de la grippe saisonnière (0,1 %)¹⁵.

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.

¹⁴ 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/publications-data/data-daily-new-cases-covid-19-eueea-country> [Consulté le 18/05/2022].

¹⁵ Académie Nationale de Médecine : communiqué de l'Académie : « Covid-19 : Interprétation des données de morbidité et mortalité ». Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/COVID-19-interpretation-des-donnees-de-morbidite-et-mortalite/> [Consulté le 23/07/2021].

L'infection transmise par voie respiratoire est principalement responsable d'une infection respiratoire haute et/ou basse dont environ 80 % des personnes développent une forme pauci-symptomatique et restent ambulatoires alors que 15 % des sujets sont hospitalisés pour une pneumopathie requérant une supplémentation en oxygène, et 5 % requièrent des mesures réanimatoires du fait du développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Des symptômes prolongés au décours de la COVID-19 peuvent survenir même chez des personnes ayant fait des formes peu graves. Ces symptômes sont polymorphes, et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois¹⁶.

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-19¹⁷ :

- situations préalablement identifiées :
 - âge \geq 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 ;
 - insuffisance rénale chronique dialysée ;
 - obésité avec indice de masse corporelle (IMC) \geq 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 hémiplégié, 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 \leq 3) :
 - âge de 60 à 69 ans ;
 - sexe masculin ;
 - obésité (IMC \geq 35 kg/m²) ;
 - déprivation¹⁸ matérielle ;

¹⁶ 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].

¹⁷ 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].

¹⁸ traduction de l'anglais de la "défavorisation sociale" que mesure l'indice de Townsend (*Townsend deprivation index*)

- 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 ;
 - 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 2¹⁹.

Tableau 2. 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)²⁰.

Tableau 3. 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-oxygéné-requérant	2
Hospitalisation : infection modérée	Patient symptomatique, oxygéné-requérant	3
	Patient hospitalisé, sans oxygénothérapie	4
Hospitalisation : infection sévère	Patient hospitalisé avec oxygénation par masque ou pinces nasales	5
	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
Décès	Patient sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ < 150 et vasopresseurs, dialyse ou ECMO	9
	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) et B.1.617.2 (Delta). La propagation de ces variants plus transmissibles

²⁰ 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.

est préoccupante en raison de leur impact sur l'évolution de l'épidémiologie^{21,22}. Au dernier trimestre 2021, la souche circulante dominante, le variant Delta, était environ 60 % plus contagieux que le variant Alpha²³.

Plus récemment, le variant B.1.1.529 (Omicron) portant de nombreuses mutations a été identifié et est devenu rapidement la souche circulante dominante en France²⁴.

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)²⁵.

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 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)²⁶.

En semaine 18 (2 au 8 mai 2022), selon les données de SPF, la diminution de la circulation du SARS-CoV-2 et des admissions à l'hôpital s'est poursuivie au niveau national. Les indicateurs virologiques restaient à des niveaux élevés, en particulier à La Réunion et en Martinique. **Le taux de reproduction effectif était de 0,68. Au niveau national, le taux d'incidence était de 404 cas pour 100 000 habitants.** Les tests criblés montraient un profil compatible avec le variant Omicron dans 99,2 % des cas⁵.

²¹ Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated? BMJ 2021; 372 :n158. 18 January 2021.

²² Chiara E. et al. Estimated date of dominance of VOC-202012/01 strain in France and projected scenarios Report #26 Rapport INSERM disponible sur : https://www.epicx-lab.com/uploads/9/6/9/4/9694133/inserm_covid-19-voc_dominance-20210116.pdf

²³ Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 15 June 2021. Disponible sur : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/993879/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_15.pdf

²⁴ Santé Publique France. COVID-19 : Point épidémiologique hebdomadaire / N°108 / Situation au 24 mars 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-24-mars-2022> [Consulté le 25/03/2022].

²⁵ 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].

²⁶ 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].

Une récente étude américaine (période entre décembre 2020 et le 15 janvier 2022)²⁷, évaluant l'impact du variant Omicron sur le système hospitalier par rapport aux précédentes vagues épidémiques du SARS-CoV-2, a mis en évidence une moindre virulence du variant Omicron par rapport au variant Delta. En effet, le pourcentage de décès parmi les patients hospitalisés a été de 7 % lors de période de prédominance par Omicron contre 12 % lors de la période de prédominance par Delta ; et de 13 % lors de l'hiver 2020/2021. Le pourcentage de patients hospitalisés pour une COVID-19 et admis dans une unité de soins intensifs lors de la vague par le variant Omicron (13 %) a été inférieur à celui de l'hiver 2020/2021 (18,2 %) et à celui des vagues par le variant Delta (17,5 %). Par ailleurs, le variant Omicron a un impact moindre sur la durée moyenne des séjours hospitaliers par rapport au variant Delta : 5,5 jours contre 7,6 jours. Les auteurs concluent que : « L'émergence du variant Omicron a entraîné une augmentation rapide des cas de COVID-19. Les augmentations simultanées des admissions aux urgences et à l'hôpital semblent être motivées par le nombre élevé de cas et non par la gravité accrue de la maladie à la suite d'une infection aiguë. »

04.2 Stratégie thérapeutique

4.2.1 Prévention

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{28,29} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme grave de la maladie.

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

4.2.2 Traitement curatif

Pour rappel, la maladie évolue classiquement en deux phases :

- une phase initiale d'environ une semaine à dater 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 secondaire³⁰.

► Traitements antiviraux

Parmi les antiviraux, le remdesivir (VEKLURY) a obtenu une AMM conditionnelle, le 3 juillet 2020, dans le traitement de la COVID-19 chez des patients adultes et adolescents ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie, sur la base d'une étude de phase III montrant un bénéfice sur le

²⁷ Luliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, et al. Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods — United States, December 2020–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:146–152.

²⁸ Les mesures dites « barrières » sont définies par le Ministère des solidarités et de la santé et consistent par appliquer ces actions : aérer les pièces le plus souvent possible ; respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres ; porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée ; limiter au maximum ses contacts sociaux ; tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir ; se moucher dans un mouchoir à usage unique ; se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique ; saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades ; éviter de se toucher le visage ; utiliser les outils numériques (TousAntiCovid). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/article/les-gestes-barrieres> [Consulté le 29/04/2022].

²⁹ Grange Z. et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. *The Lancet*. Published Online. October 28, 2021.

³⁰ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020.

délai de rétablissement clinique à J28. Ce médicament a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS en date du 16 septembre 2020³¹. Plus récemment, VEKLURY (remdesivir) a obtenu une AMM européenne le 20 décembre 2021 dans 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.

L'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est désormais une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce⁷, notamment :

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

Cependant, les données actuelles concernant le sous-lignage BA.1 du variant Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du sotrovimab (XEVDY) qui est faiblement impacté. Mais en raison de la perte totale d'activité neutralisante du sotrovimab (XEVDY) vis-à-vis du sous-lignage BA.2 du variant Omicron (souche circulante en France actuellement dominante), l'utilisation de XEVDY (sotrovimab) n'est plus recommandée¹⁰.

Tableau 4. Synthèse des anticorps monoclonaux disponibles en France^{6,7}

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Préventif pré-exposition	Préventif post-exposition	Curatif à domicile	Curatif hospitalier
EVUSHELD (tixagevimab/ cilgavimab) <i>AstraZeneca</i>	Oui	Non	Non	Non
RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) <i>Roche</i>	Non, passage vers EVUSHELD	Oui uniquement si variant Delta	Oui uniquement si variant Delta	Oui uniquement si variant Delta
Bamlanivimab/ Etesevimab <i>Lilly</i>	Non	Non	Non	Non
XEVDY (sotrovimab) <i>GSK</i>	Non	Non	Oui, sauf variant BA.2	Non

Plus récemment, un nouvel antiviral, le PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) 150 mg/ 100 mg en comprimés pelliculés, est désormais 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

³¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif au VEKLURY (remdesivir). 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201987/fr/veklury

d'évolution vers une forme grave de la COVID-19³². Ce médicament a obtenu une AMM européenne en date du 28 janvier 2022³³.

► Traitements immunomodulateurs

Le paradigme actuel concernant la physiopathologie des formes sévères repose sur une réponse inflammatoire délétère de l'hôte au cours de la 2^{ème} semaine d'évolution des symptômes, amenant au développement de stratégies thérapeutiques antiinflammatoires³⁴.

Les spécialités à base de dexaméthasone ont obtenu une AMM européenne dans le traitement de l'infection à coronavirus SARS-CoV-2 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) qui nécessitent une oxygénothérapie supplémentaire.

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations³⁵ concernant l'utilisation des corticoïdes par voie systémique pour le traitement des patients ayant une **COVID-19 sévère et critique**. Par ailleurs l'OMS souligne que : « *Au fur et à mesure que des thérapies supplémentaires émergent pour la COVID-19, notamment de nouveaux immunomodulateurs, il deviendra de plus en plus important de déterminer comment ceux-ci interagissent avec les corticostéroïdes systémiques. Toutes les thérapies expérimentales pour la COVID-19 sévère et critique (y compris le remdesivir) doivent être comparées aux corticostéroïdes systémiques ou évaluées en association avec des corticostéroïdes systémiques par rapport aux corticostéroïdes systémiques seuls.* »

En date du 19 octobre et du 5 novembre 2020, le HCSP a publié ses recommandations sur l'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés et la prescription de la dexaméthasone à domicile, respectivement^{36,37}.

Plus récemment des antagonistes des récepteurs à l'interleukine 1 (anakinra) et 6 (tocilizumab) ont obtenu une AMM européenne le 6 et le 16 décembre 2021, respectivement :

- ROACTEMRA (tocilizumab) indiqué dans le : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique ». La CT a rendu un avis favorable au remboursement uniquement chez les patients adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène, à l'exclusion des patients sous ventilation mécanique invasive³⁸ ;
- KINERET (anakinra) indiqué dans le : « traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR) ≥ 6 ng/mL. » La CT a rendu un avis défavorable au remboursement en raison notamment de l'absence de donnée robuste à ce jour en termes de morbi-mortalité (réduction de la progression vers la ventilation mécanique invasive ou le décès)³⁹.

³² 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].

³³ 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].

³⁴ Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 May;39(5):405-407.

³⁵ Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020.

³⁶ HCSP. Avis Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 19 octobre 2020.

³⁷ HCSP. Avis relatif à la prescription de dexaméthasone à domicile complémentaire à l'avis du 19 octobre 2020 relatif aux conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 5 novembre 2020.

³⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à ROACTEMRA (tocilizumab). COVID-19. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318928/fr/roactemra-covid-19-tocilizumab [Consulté le 23/02/2022].

³⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à KINERET (anakinra). COVID-19. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3329208/fr/kineret-anakinra-covid-19 [Consulté le 28/04/2022].

A ce jour, seul le tocilizumab est recommandé par le HCSP. En effet, les résultats de l'étude SAVE-MORE ayant évalué l'anakinra n'étaient pas encore disponibles au moment de la recommandation du HCSP⁴⁰.

► Autres traitements

La prise en charge symptomatique repose sur l'utilisation :

- du paracétamol pour le traitement d'une fièvre mal supportée ou de douleurs, selon les modalités habituelles,
- des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en prophylaxie pour les formes modérées non oxygène-dépendant chez des patients hospitalisés ou non, avec une réduction de mobilité et ayant des facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

A noter que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ne sont pas recommandés. Les vitamines (C ou D) et le zinc ne sont pas indiqués, hors indication de supplémentation.

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, ainsi que de l'absence de traitement prophylactique disponible, il existe un besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prophylaxie pré-exposition de la COVID-19. A ce jour le besoin médical est insuffisamment couvert.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés 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.

05.1 Médicaments

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{28,29} constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus, l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19, et de réduire la progression de la maladie vers l'hospitalisation ou le décès.

RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée, est la première association d'anticorps monoclonaux bénéficiant d'un accès précoce pré-AMM dans l'indication suivante : « en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations en vigueur (patient non-répondeurs) ET appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- Receveurs de greffes d'organes solides ;
- Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ;
- Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques ;
- Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil ;
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif ;

⁴⁰ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 : antagonistes des récepteurs IL1 et IL6. 17 juin 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1048> [Consulté le 19/01/2022].

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

Dans le cadre d'une administration en prophylaxie pré-exposition, le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément et de façon répétée toutes les 4 semaines dès lors qu'il existe un risque d'être exposé au SARS-CoV-2. Les patients doivent avoir la confirmation d'un test RT-qPCR négatif avant chaque administration »⁴¹.

Depuis le 12 novembre 2021, RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) dispose d'une AMM⁴² dans :

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

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans l'indication AMM évaluée est l'association d'anticorps monoclonaux : RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) 120 mg/mL dans le traitement prophylactique pré-exposition de la COVID-19, 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) ne peut être retenu comme un comparateur cliniquement pertinent, en raison d'une perte totale d'activité neutralisante vis-à-vis de ce variant.

⁴¹ HAS. Décision d'accès précoce. RONAPREVE (casirivimab-imdevimab) (prophylaxie pré-exposition de l'infection à SARS-CoV-2). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281544/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-prophylaxie-pre-exposition-de-l-infection-a-sars-cov-2 [Consulté le 29/04/2022].

⁴² EMA. EMA's human medicines committee (CHMP) has recommended authorising Ronapreve (casirivimab/imdevimab). 11/11/2021. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve> [Consulté le 29/04/2022].

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité EVUSHELD (tixagéviamb/cilgavimab) dispose d'une *emergency use authorization* (EUA) aux États-Unis depuis le 9 décembre 2021 dans l'indication suivante : « *EVUSHELD (tixagevimab co-packaged with cilgavimab) has been approved for the pre-exposure prophylaxis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and pediatric individuals (12 years of age and older weighing at least 40 kg):*

- *Who are not currently infected with SARS-CoV-2 and who have not had a known recent exposure to an individual infected with SARS-CoV-2 and*
- *Who have moderate to severe immune compromise due to a medical condition or receipt of immunosuppressive medications or treatments and may not mount an adequate immune response to COVID-19 vaccination or*
- *For whom vaccination with any available COVID-19 vaccine, according to the approved or authorized schedule, is not recommended due to a history of severe adverse reaction (e.g., severe allergic reaction) to a COVID-19 vaccine(s) and/or COVID-19 vaccine component(s).»*

En date du 24 février 2022, la FDA a actualisé le schéma posologique d'EVUSHELD (tixagéviamb/cilgavimab) dans le cadre de l'EUA en raison du contexte épidémiologique local dominé par le variant Omicron (sous-variants BA.1 et BA.1.1) : *“Previously, the authorized Evusheld dosage was 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab administered as two separate consecutive intramuscular injections, with repeat doses every six months while SARS-CoV-2 remains in circulation. With this EUA revision, FDA has increased the initial authorized dose to 300 mg of tixagevimab and 300 mg of cilgavimab. Patients who have already received the previously authorized dose (150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab) should receive an additional dose of 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab as soon as possible to raise their monoclonal antibody levels to those expected for patients receiving the higher dose.”*⁴³

► 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 Si non :	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	NA
Allemagne	Emergency Use	-
Pays-Bas	Emergency Use	-
Belgique	Non	NA
Espagne	Emergency Use	-
Italie	Emergency Use	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'EVUSHELD (tixagéviamb/cilgavimab) repose sur les données de l'étude clinique PROVENT⁴⁴, reprises dans le RCP du produit et déjà évaluées par la Commission dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce.

⁴³ Food Drug Administration. FDA authorizes revisions to Evusheld dosing. Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-evusheld-dosing> [Consulté le 05/05/2022].

⁴⁴ Levin MJ et al. PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. N Engl J Med. 2022 Apr 20.

Il s'agit d'une étude de phase III (PROVENT), contrôlée *versus* placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comportant 2 cohortes de patient selon l'âge (< 60 ; ≥ 60 ans). La randomisation selon la résidence ou non des sujets au sein d'un établissement de soins de longue durée (cohorte 1) ou selon le risque d'exposition au SARS-CoV-2 (cohorte 2).

Aucune étude clinique n'est disponible chez les sujets non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination contre la COVID-19 en raison de leur immunodépression ou d'un traitement immunomodulateur (receveurs de greffe d'organe solide, greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, patients atteints d'hémopathies lymphoïdes, patients traités par chimiothérapie ou immunothérapie ou patients atteints d'un déficit immunitaire primitif).

A noter que ces études n'ont pas été réalisées dans le contexte épidémiologique actuel avec la circulation de nouveaux variants pouvant avoir un impact sur l'efficacité du traitement. Bien que les données *in vitro*, fournies par le laboratoire, suggèrent que les variants circulants préoccupants sont sensibles à l'association tixagévimab/cilgavimab (EVUSHELD) : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon), B.1.617.2 (Delta) et B.1.1.529 (Omicron), l'efficacité clinique n'a pas encore été établie vis-à-vis de ces variants qui sont pertinents au regard des indications concernées et du contexte épidémiologique actuel dominé par le variant Omicron (99,9 % des tests criblés)⁵.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté une étude de phase III (STORMCHASER), randomisée, multicentrique, en double aveugle comparative *versus* placebo, ayant évalué la tolérance et l'efficacité de l'association tixagévimab/cilgavimab dans la prophylaxie post-exposition à la COVID-19 (cas contact). Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative sur la survenue de cas de maladie COVID-19 symptomatique virologiquement confirmé. La pharmacocinétique de l'AZD7442 administré par voie IM (avec un Tmax obtenu 14 jours après administration) dans le cadre d'une prophylaxie post-exposition chez des sujets récemment exposés au SARS-CoV-2 (< 8 jours dans l'essai clinique) pourrait être une explication à l'absence d'impact sur l'incidence de cas de COVID-19 symptomatiques (cf. RCP actuellement en vigueur). Les résultats de cette étude seront pris en compte uniquement dans l'analyse de la tolérance.

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été fournie par le laboratoire dans le cadre de la demande de remboursement en ville et aux collectivités.

07.1 Résumé & discussion

► Efficacité

L'étude PROVENT a évalué l'association tixagévimab 150 mg / cilgavimab 150 mg (une dose unique composée de 2 injections par voie intramusculaire) *versus* placebo (solution saline pour injection 0,9 %, en 2 injections par voie IM de 1,5 mL) chez 5 254 patients âgés de 18 ans et plus n'ayant pas d'antécédents d'infection par le SARS-CoV-2, ni de vaccination à l'inclusion. La durée du suivi a été de 15 mois (ou 457 jours).

A noter que la vaccination contre la COVID-19 ayant débutée en cours d'étude dans certains pays participants, une levée d'aveugle était proposée pour les sujets pouvant bénéficier de la vaccination afin de pouvoir vacciner les sujets inclus dans le groupe placebo et d'éviter toute perte de chance aux sujets. Ainsi, pour ces sujets, le recueil des données pour le critère principal de jugement était censuré à la date de levée d'aveugle ou de la vaccination (selon ce qui est le plus tôt).

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

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

Cependant, le faible nombre de cas sévères ou critiques (1 patient dans le groupe placebo) et l'absence de différence sur le taux de passage aux urgences liés à la COVID-19 (1,7 % dans le groupe tixagévimab /cilgavimab et 1,1 % dans le groupe placebo), ne permettent pas de conclure sur l'impact sur la réduction des formes critiques de COVID-19 ou des décès. A noter qu'à 6 mois, 2 décès reliés à la COVID-19 et 3 cas sévères ont été observés dans le groupe placebo contre aucun décès ni aucun cas sévère dans le groupe traitement.

Par ailleurs, l'absence de patients vaccinés ou immunodéprimés inclus dans cette étude, ainsi que la transposabilité de l'étude en termes de cinétique de l'épidémie et des variants circulants sont également des limites à l'interprétation des résultats.

Selon le RCP actuellement en vigueur : « une mise à jour des données d'efficacité de l'étude PROVENT a été fournie par la firme le 19/11/2021 suite aux demandes d'informations complémentaires. Ces données (suivi à 6 mois) obtenues sur un plus grand nombre de sujets (5 172 sujets traités) confirment la réduction du risque (d'environ 83 %) de développer une maladie COVID-19 symptomatique chez les patients traités par AZD7442 par rapport au groupe placebo (n = 11 [0,3 %] dans le groupe tixagévimab /cilgavimab, n = 31 [1,8 %] dans le groupe placebo, réduction du risque relatif à 82,8 [65,79 ; 91,35], p < 0,001). »

► **Qualité de vie**

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

► **Tolérance**

Globalement, le profil de tolérance d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) a été favorable dans l'étude clinique PROVENT.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les réactions au site d'injection (1,3 %) et l'hypersensibilité (1,0 %).

L'incidence des événements indésirables graves (EIG) a été comparable dans les deux groupes : 1,4 % (50/3461) *versus* 1,3 % (23/1736). Seul un patient dans le groupe tixagévimab /cilgavimab a eu un EIG possiblement relié au traitement à l'étude selon l'investigateur : thrombose de l'artère mésentérique.

Aucun risque important n'a été identifié dans le cadre du PGR d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab).

► **Discussion**

Au total, compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert chez des patients atteints faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-MIE ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19 ;
- de la quantité d'effet en termes de réduction de l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmés (test RT-qPCR nasopharyngé positif), survenant après l'injection et avant le jour 183 suivant l'injection du traitement à l'étude d'environ 80 % (étude PROVENT) ;

- de la place dans la stratégie thérapeutique des anticorps monoclonaux définie par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale (avis du 19 novembre 2021, actualisé le 4 février 2022)⁴⁵ ;
- 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), évènements cardiovasculaires et/ou thromboemboliques (notamment infarctus du myocarde), troubles de la coagulation cliniquement significatifs ;
- de la longue demi-vie d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) permettant une longue durée de protection après l'administration prophylactique d'une dose unique de l'association ;

Mais de :

- l'absence d'impact démontré sur la réduction des formes sévères ou critiques (1 patient dans le groupe placebo) et sur le taux de passage aux urgences liés à la COVID-19 (1,7 % dans le groupe tixagévimab /cilgavimab et 1,1 % dans le groupe placebo) ;
- l'absence de données cliniques sur le sous-lignage BA.2 du variant Omicron bien que les données *in vitro* suggèrent une activité conservée de l'association tixagévimab/cilgavimab vis-à-vis des variants circulants préoccupants.

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).

En conséquence, EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert. Cependant, le profil d'efficacité de cet anticorps monoclonal 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 épidémiologique.

07.2 Données disponibles dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce

Dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab), en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19, octroyé le 10 décembre 2022, le laboratoire a soumis un rapport de synthèse des données collectées dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) sur la période du 15 décembre 2021 au 15 janvier 2022⁴⁶.

Ce premier rapport de synthèse souligne que :

« Au total, 6851 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 4547 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 587 patients (patients exposés).

Les critères d'éligibilité ont été respectés pour tous les patients inclus et les caractéristiques des patients exposés correspondent à celles de la population cible proposée dans le dossier de demande d'AP.

Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie à ce stade, la première fiche de suivi devant être complétée à 3 mois.

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié sur les cas rapportés au cours de cette première période de suivi allant du 15 décembre 2021 au 15 janvier 2022. Les données analysées ne modifient pas la balance bénéfico-risque de l'association tixagévimab/cilgavimab. »

⁴⁵ COSV. Note du 19 novembre 2021, mise à jour le 4 février 2022, relative à la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre le Covid-19 (Vaccination et prophylaxie primaire). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale/article/les-avis-du-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale> [Consulté le 03/05/2022].

⁴⁶ ANSM. Résumé de rapport de synthèse Accès précoce [EVUSHELD – tixagévimab/cilgavimab] Rapport n°1 – Période du 15 décembre 2021 au 15 janvier 2022. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld> [Consulté le 18/05/2022].

07.3 Programme d'études

7.3.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of AZD7442 in Chinese Adults (NCT05184062)	Etude de phase II multicentrique, randomisée, comparative <i>versus</i> placebo en double aveugle en groupes parallèles évaluant la tolérance d'AZD7442 chez des sujets adultes de nationalité chinoise	Date estimée de complétude du critère principal : 13/08/2022
Study to Evaluate Pharmacokinetic Comparability Between AZD7442 Co-formulation (AZD8895 + AZD1061) vs AZD8895 and AZD1061 Individually in Adult Healthy Participants	Etude de phase I multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles comparant la pharmacocinétique d'AZD7442 (AZD 8895 + AZD1061 co-administrés en une injection unique) <i>versus</i> administrés séparément chez des sujets adultes.	Date estimée de complétude du critère principal : 26/08/2022
PRECOVIM NCT04885452	<p>Prophylaxie pré exposition de l'infection à SARS-CoV-2 par anticorps monoclonaux bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce chez les patients immunodéprimés</p> <p>Cohorte prospective multicentrique</p> <p>Objectif principal : évaluation de la capacité neutralisante (taux et cinétique d'activité neutralisante anti-variant préoccupants circulants) des sérums de patients immunodéprimés en échec vaccinal après un schéma vaccinal complet recevant une prophylaxie pré exposition au SARS-CoV-2 par anticorps monoclonal anti SARS-CoV-2 dans le cadre des Autorisations d'Accès Précoce.</p> <p>Promoteur : INSERM-ANRS</p> <p>Investigateur coordinateur : Pr. Youri Yordanov</p>	Q2 2022

7.3.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement curatif des formes légères à modérées de la COVID-19		
TACKLE D8851C00001	Etude de phase III Evaluer l'efficacité de AZD7442 (600 mg IM) dans la prévention des maladies COVID-19 sévères et des décès toute cause à J29. Evaluer la tolérance et la sécurité d'une dose unique de AZD7442 IM par rapport au placebo.	Résultat <i>High Level</i> disponibles (oct. 21) Résultats complets Q2 2022
ACTIV-2	Etude de phase II/III Evaluer de l'efficacité de AZD7442 (300 mg IV ou 600 mg IM) dans la prévention des hospitalisations et des décès à J28. Evaluer la tolérance de AZD7442	Etude en cours 1 ^{ers} résultats attendus pour Q2 2022 Résultats finaux Q1 2023
ACTIV-3	Etude de phase III Evaluer l'efficacité de AZD7442 (600 mg IV) en association aux traitements standard pour le rétablissement suite à une infection au	Etude en cours 1 ^{ers} résultats attendus pour Q2 2022

	SARS-CoV-2, évaluée 90 jours après randomisation chez des patients adultes hospitalisés	Résultats finaux Q2 2023
DisCoVeRy	Etude de phase III Evaluer l'efficacité de différents traitements (600 mg IV) chez des patients adultes hospitalisés pour COVID-19	Etude en cours 1 ^{ers} résultats attendus pour fin Q2 2022 Résultats finaux Q2 2023

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »^{28,29} constituent les piliers de la prise en charge de la COVID-19, permettant de prévenir l'infection par le SARS-CoV-2 et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme grave de la maladie.

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

Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50 % des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3ème dose de vaccin. De plus, au vu de l'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les autres traitements préventifs et curatifs par antiviraux permettant de contribuer à réduire le risque de développer les formes graves de la maladie, les hospitalisations et les décès, constituent une arme complémentaire à celle de la vaccination pour lutter efficacement contre la pandémie, en particulier chez les sujets non répondeurs ou faiblement répondeurs à la vaccination.

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

Dans son avis du 19 novembre 2021, actualisé le 4 février 2022⁴⁵, le conseil d'orientation de la stratégie vaccinale (COSV) a émis des recommandations pour la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre la COVID-19 : vaccination et prophylaxie primaire. La prophylaxie primaire par anticorps monoclonaux est recommandée chez les personnes sévèrement immunodéprimées en cas de non-réponse ou de mauvaise réponse à la vaccination (titre d'anticorps anti-S < 264 BAU/mL)⁴⁵.

A noter que les récentes données d'activité neutralisante *in vitro* des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 ont montré que^{6,7} :

- le sous-lignage BA.1 du variant Omicron entraîne :
 - une perte totale d'activité neutralisante de chacun des deux anticorps de l'association : casirivimab et imdevimab (RONAPREVE). Aussi, son utilisation n'est plus recommandée en France en prophylaxie dans le contexte actuel dominé par la circulation du variant Omicron ;
 - une perte partielle d'activité neutralisante du sotrovimab (XEVUDY) ;
 - une perte partielle d'activité neutralisante des deux anticorps de l'association : tixagévimab et cilgavimab (EVUSHELD) ;
- le sous-lignage BA.2 du variant Omicron est porteur de multiples mutations sources d'échappement immunitaire et diffère de BA.1 sur quelques acides aminés de la protéine de surface S (*Spike*) et d'autres protéines. Ces mutations entraînent^{9,9} :

- une perte totale d'activité neutralisante de chacun des deux anticorps de l'association : casirivimab et imdevimab (RONAPREVE), qui n'est plus recommandée ;
- une perte totale d'activité neutralisante du sotrovimab (XEVUDY) qui n'est plus recommandé¹⁰.

En raison de la perte partielle d'activité neutralisante d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) vis-à-vis du variant Omicron (variant circulant majoritaire en France actuellement), le HCSP recommande dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition de la COVID-19, une première dose de 600 mg d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) pour les patients relevant des indications de ce traitement et une seconde dose de 300 mg pour les patients ayant déjà reçu une première dose de 300 mg d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab)¹³.

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

Sur la base des données disponibles de l'étude clinique PROVENT ayant montré :

- un effet bénéfique sur la réduction de l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmés (test RT-qPCR nasopharyngé positif), survenant après l'injection et avant le jour 183 suivant l'injection du traitement à l'étude d'environ 80 % ;
- des données *in vitro* suggérant une activité conservée d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) vis-à-vis du sous-lignage BA.2 du variant Omicron (sous-variant actuellement majoritaire en France, 98,6 % des tests criblés) ;

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.

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.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 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 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.

► La spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) est un médicament à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2.

► Il existe une alternative thérapeutique : RONAPREVE (casirivimab/imdevimab), sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2. Toutefois dans le contexte du variant Omicron, il n'existe pas d'alternative thérapeutique en raison d'une perte totale d'activité de RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) vis-à-vis de ce variant.

► Il s'agit d'un traitement de première intention 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 répondeurs¹ 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.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- 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 prophylactique pré-exposition de la COVID-19 chez des patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) :
 - ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement ou non répondeurs¹ 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 ;
 - 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, et sur le parcours de soins et de vie des patients traités (réduction de l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmés) ;
 - 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.

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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'EVUSHELD (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 de l'AMM en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement, aux posologies recommandées et sous réserve de se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements préventifs de la COVID-19.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert en prévention des infections à SARS-CoV-2 chez des patients non répondeurs ou faiblement répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-MIE ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19 ;

- de la quantité d'effet d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) en termes de réduction de l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 virologiquement confirmés (test RT-qPCR nasopharyngé positif), survenant après l'injection et avant le jour 183 suivant l'injection du traitement à l'étude d'environ 80 % ;
- 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 ;
- de la longue demi-vie d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) permettant une longue durée de protection après l'administration prophylactique d'une dose unique de l'association ;

Et malgré :

- les incertitudes sur la transposabilité des données disponibles à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron (moins virulent) et chez les sujets à très haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie (immunodépression, cancer, insuffisance rénale chronique).

la Commission de la Transparence considère que la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) apporte en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible, une amélioration du service médical rendu modérée (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.

09.3 Population cible

La population cible d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition comprend les 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 insuffisamment 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.

La population de patients atteints de COVID-19 est par définition très difficilement estimable par anticipation. En effet, des études de modélisation sont disponibles mais comportent des incertitudes compte tenu de l'évolution des connaissances, de la dynamique de l'épidémie et des stratégies de contrôle de l'épidémie mises en place.

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.

Les données épidémiologiques françaises permettant d'estimer la population des sujets à risque d'être insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet sont limitées. Selon

l'avis du COSV du 19 novembre mis à jour le 4 février 2022, cette population pourrait être estimée à environ 350 000 personnes⁴⁵. Dans sa note d'actualisation du 19 janvier 2022⁴⁷ le Comité Scientifique COVID-19 a estimé le nombre de personnes sévèrement immunodéprimées en France à 250 000. Enfin, selon la note du COSV du 28 mars 2022, la population qui reste vulnérable est estimée entre 100 000 et 200 000 personnes⁴⁸.

Compte tenu de ces éléments, la population cible qui pourrait bénéficier du traitement par EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) peut ainsi être estimée entre 100 000 et 350 000 personnes.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté 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 ;
- 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.

⁴⁷ Conseil scientifique COVID-19. Note d'actualisation n°4 du Conseil scientifique COVID-19 du 19 janvier 2022 - La vague omicron : une vague très différente des précédentes. Disponible sur : <https://www.vie-publique.fr/rapport/283441-note-conseil-scientifique-covid-19012022-vague-omicron> [Consulté le 03/05/2022].

⁴⁸ COSV. Note du 28 mars 2022. Adaptation des recommandations de protection des personnes profondément immunodéprimées contre la COVID-19. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/covid-19-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale/article/les-avis-du-conseil-d-orientation-de-la-strategie-vaccinale> [Consulté le 03/05/2022].

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.

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.

011 **INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES**

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 03/06/2022 Date d'examen : 18/05/2022 Date d'adoption : 15/06/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (ANRS-MIE, SPILF)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg / 150 mg solution injectable</u> 1 flacon de 1,5 mL tixagévimab + 1 flacon de 1,5 mL de cilgavimab (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
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) 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

► Annexe 1. Propriétés pharmacodynamiques (extrait issu du RCP d'EVUSHELD actuellement en vigueur)

Le RCP de la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) a été mis à jour dans le cadre de l'AMM européenne :

« Résistance antivirale

Les essais cliniques avec EVUSHELD ont été menés lorsque les variants Alpha, Beta, Gamma et Delta étaient prédominants. L'efficacité du tixagévimab et du cilgavimab est incertaine contre certains variants circulants du SARS-CoV-2 qui présentent une sensibilité *in-vitro* réduite (voir rubrique 5.1 du RCP).

Sur la base des données cliniques de PROVENT, la durée de protection après administration d'une dose unique d'EVUSHELD (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab) est estimée à au moins 6 mois. En raison de la diminution observée de l'activité de neutralisation *in-vitro* contre les sous-variants d'Omicron BA.1 et BA.1.1 (BA.1+R346K), la durée de protection d'EVUSHELD pour ces sous-variants n'est actuellement pas connue.

Vaccins COVID-19

La prophylaxie pré-exposition avec EVUSHELD n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination chez les personnes pour lesquelles la vaccination contre la COVID-19 est recommandée.

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 de CE50 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 d'EVUSHELD.

Résistance antivirale

Le SARS-CoV-2 ou le virus de la stomatite vésiculaire recombinant codant pour la protéine spike du SARS-CoV-2 (pseudovirus) ont été passés en série sur des cultures cellulaires en présence du tixagévimab ou du cilgavimab individuellement, ou de l'association de tixagévimab et de cilgavimab. Des variants résistants ont été identifiés après le passage avec le cilgavimab, mais pas avec le tixagévimab ou l'association de tixagévimab et de cilgavimab.

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 incluaient ceux avec les substitutions F486S (> 600 fois) et F486V (121 à 149 fois) et les variants avec une sensibilité réduite au cilgavimab seul incluaient ceux avec les substitutions R346I (> 200 fois), K444E (> 200 fois), K444Q (> 200 fois) et K444R (> 200 fois).

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 Omicron (BA.2). Les VLP pseudotypés exprimant la protéine spike et le variant authentique du SARS-CoV-2 Omicron BA.1 (B.1.1.529) et Omicron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) ont montré une sensibilité réduite à l'association de tixagévimab et de cilgavimab (Tableau 3).

La collecte de données est en cours pour mieux comprendre comment les faibles réductions d'activité observées dans les tests utilisant des SARS-CoV-2 authentiques ou des VLP pseudotypés peuvent être corrélées avec les résultats cliniques.

Tableau 3. Données de neutralisation sur des pseudovirus et sur des SARS-CoV-2 authentiques pour les substitutions des variants du SARS-CoV-2 avec l'association de tixagévimab et de cilgavimab

Lignée Pango avec substitutions de la protéine spike	Substitutions caractéristiques dans le RBD testées	Facteur de réduction de la sensibilité ^a		CI ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudovirus ^b	Virus vivant ^c	Pseudovirus ^b	Virus vivant ^c
Variants préoccupants					
B.1.1.7 (Alpha, Royaume-Uni)	N501Y	1,3 – 4,2	0,5 – 1,4	2,7 – 9,0	4 – 39,5
B.1.351 (Beta, Afrique du Sud)	K417N: E484K: N501Y	2,5 – 5,5	0,9 – 3,8	5,6 – 11,4	6,5 - 256
P.1 (Gamma, Brésil)	K417T: E484K: N501Y	0,8 – 1,7	0,4 – 2,0	1,8 – 2,7	3,2 – 8
B.1.617.2 (Delta, Inde)	L452R:T478K	1 – 1,2	0,6 – 1,0	1,9 – 2,2	3 – 7,5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], Inde)	K417N: L452R: T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Omicron, BA.1 (Botswana)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 – 183	12 – 30	51 – 277	147 – 278
Omicron BA.1.1 (Multiple pays d'origine)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omicron BA.2 (Multiple pays d'origine)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: S477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K: P681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Variants d'intérêt					
B.1.525 (Eta, Multiple pays)	E484K	1,8 – 3,0	ND	5 – 9,5	ND
B.1.526 (Iota, États-Unis)	E484K	0,7 – 3,4	0,3 – 1,8	1,8 – 4,5	1,0 – 7,0
B.1.617.1 (Kappa, Inde)	L452R:E484Q	0,9 – 3,4	0,5 – 1,3	2,5 – 5,1	2,0 – 5,0
C.37 (Lambda, Pérou)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621 (Mu, Colombie)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	13,5	ND
Variants faisant actuellement l'objet d'une alerte pour une surveillance renforcée					
B.1.427 / B.1.429 (Epsilon, États-Unis)	L452R	0,8 – 2,9	1,3 – 3,5	1,2 – 4,4	5,0 – 14,0
R.1 (Multiple pays)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (Multiple pays)	T478K	1,0	ND	2,3	ND

C.36.3 (Multiple pays)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (Multiple pays)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (Multiple pays)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Variants désamorçés d'une surveillance renforcée					
P.2 (Zeta, Brésil)	E484K	2,9	ND	10,4	ND
B.1.616 (France)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1 – 1,2	ND
A.23.1 (Royaume-Uni)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (Multiple pays)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (Multiple pays)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

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

^b 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 additionnelles dans le RBD indiquées qui ne sont plus détectées ou détectées à des niveaux extrêmement faibles au sein de ces lignées.

^c 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 additionnelles dans le RBD indiquées qui ne sont plus détectées ou détectées à des niveaux extrêmement faibles au sein de ces lignées.

ND, non déterminé ; RBD, domaine de liaison au récepteur.

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

Dans l'étude PROVENT, des données de séquençage recueillies lors des visites de patients étaient disponibles pour 21 participants infectés par la COVID-19 (6 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 15 sous placebo). Au niveau d'une fraction allélique ≥ 25 %, 14 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). Les substitutions additionnelles dans le RBD de la protéine spike détectées au niveau d'une fraction allélique ≥ 3 % incluaient V503F dans le groupe tixagévimab et 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 échappant à la neutralisation d'autres anticorps monoclonaux ciblant le RBD de la protéine spike du SARS-CoV-2. »