

Décision n° 2022.0087/DC/SEM du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité EVUSHELD

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 mars 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;

Vu le règlement intérieur du collège ;

Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;

Vu la décision d'autorisation d'accès précoce n° 2021.0312/DC/SEM délivrée le 9 décembre 2021 pour la spécialité EVUSHELD ;

Vu la décision n° 2022.0071/DC/SEM du 3 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé modifiant la décision n° 2021.0312/DC/SEM du 9 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EVUSHELD ;

Vu la demande de modification d'autorisation d'accès précoce présentée par ASTRAZENECA reçue le 9 février 2022 ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en date du 7 mars 2022 ;

Vu l'avis de la commission de la transparence en date du 16 mars 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

Le médicament EVUSHELD bénéficie d'une autorisation d'accès précoce dans l'indication « *L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus :*

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

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

Le laboratoire ASTRAZENECA a demandé à la HAS de modifier cette autorisation en vue :

- d'étendre l'accès aux enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg,
- d'élargir la population des patients immunodéprimés actuellement éligibles.

L'ANSM a conclu que la sécurité et l'efficacité étaient fortement présumées dans l'indication modifiée 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 faiblement¹ ou non répondeurs² après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ;
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

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

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

Le collège considère que :

- L'indication retenue par l'ANSM concerne une maladie non rare pouvant être grave et invalidante dès lors que la maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital, par la suite de complications. 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 mois
- Il n'existe pas de traitement approprié puisque, du fait de l'évolution de l'épidémie et d'une efficacité variable des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France, EVUSHELD est actuellement le seul traitement utilisable en prophylaxie pré-exposition
- S'agissant d'une maladie infectieuse aiguë non rare, pouvant être grave et invalidante, et dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.
- Considérant, le besoin médical majeur, ce médicament est présumé innovant puisqu'il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie. Considérant les données cliniques actuellement disponibles chez l'adulte (étude PROVENT) et les données pharmacocinétiques suggérant une exposition à EVUSHELD comparable chez les adolescents, ce médicament présente une présomption d'un bénéfice clinique pour l'ensemble des patients adultes et adolescents (12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) immunodéprimés faiblement³ ou non répondeurs⁴ après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur. Le Collège rappelle que les données in vitro montrent une perte d'activité partielle de l'activité neutralisante de l'association tixagévimab et de cilgavimab sur le variant omicron.

Par conséquent, il y a lieu de remplacer l'indication de l'autorisation d'accès précoce délivrée le 9 décembre 2021 par décision du collège n°2021.0312/DC/SEM par l'indication retenue par l'ANSM, telle que rédigée ci-dessus.

Par ailleurs, le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de donnée figurant en annexe de la décision n°2022.0071/DC/SEM du 3 mars 2022 est remplacé par le protocole figurant en annexe de la présente décision.

Le Collège recommande une révision du schéma thérapeutique selon la sensibilité du virus circulant pour garantir une efficacité du produit, en raison de la baisse de l'activité neutralisante d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) constatée vis-à-vis du variant Omicron actuellement majoritaire.

Le Collège souligne l'importance de maintenir les gestes barrières et les mesures de distanciation physique pour les personnes à risque de forme sévère ainsi que pour leur entourage. Pour ces personnes, le port du masque

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

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

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

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

est notamment fortement recommandé dans les lieux de promiscuité importante, dans les lieux dans lesquels le respect des gestes barrières est limité ainsi que dans les lieux clos mal aérés / ventilés.

Article 2

La secrétaire générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 mars 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

ANNEXE : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Tixagévimab/cilgavimab****EVUSHELD 150 mg/150 mg,****Solution injectable**

Modification des conditions de l'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 16 mars 2022

- COVID-19
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Cet avis fait suite à la décision de l'ANSM en date du 7 mars 2022 modifiant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et le PUT-RD d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) actuellement en vigueur et qui porte sur :

- l'extension d'indication chez les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg ;
- l'élargissement de la population des patients immunodéprimés éligible à l'accès précoce.

La Commission prend acte de ces modifications et maintient son avis favorable dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées et si le virus est sensible à EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab).

Avis favorable au maintien de l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante **si le virus est sensible à EVUSHELD** : « 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 faiblement¹ ou non répondeurs² 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.

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

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

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

1

2 **Recommandations particulières**

La Commission recommande une révision du schéma thérapeutique selon la sensibilité du virus circulant pour garantir une efficacité du produit, en raison de la baisse de l'activité neutralisante d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) constatée vis-à-vis du variant Omicron actuellement majoritaire.

Par ailleurs, la Commission rappelle qu'aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Il convient donc d'insister sur la nécessité de l'observance simultanée des mesures barrières associées à la prophylaxie pré ou post-exposition contre la COVID-19³.

La Commission souligne qu'il aurait été préférable que les populations pédiatriques à partir de 12 ans soient intégrées concomitamment à la population adulte c'est à dire dès la demande initiale d'autorisation compte tenu du schéma posologique identique entre les deux populations.

3

³ DGS-URGENT n°2022-41. EVOLUTION DES MESURES DE LUTTE CONTRE LA COVID-19 A COMPTER DU 14 MARS 2022. 15/03/2022. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> [Consulté le 16/03/2022].

Sommaire

| | | |
|----|--|----------|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | 1. Contexte | 4 |
| 4 | 2. Indication | 4 |
| 5 | 3. Posologie et mode d'administration | 5 |
| 6 | 4. Modifications apportées | 5 |
| 7 | 5. Conclusions de la Commission | 5 |
| 8 | 6. Recommandations de la Commission | 6 |
| 9 | 7. Informations administratives et réglementaires | 6 |
| 10 | 8. Annexe | 6 |
| 11 | | |
| 12 | | |

1. Contexte

Il s'agit de l'examen de modification d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/ 150 mg indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus. Cette autorisation d'accès précoce pré-AMM a été octroyée le 9 décembre 2021, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique⁴.

Cet avis fait suite à la décision de l'ANSM en date du 7 mars 2022 (cf annexe 1) modifiant le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et le PUT-RD d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) actuellement en vigueur et qui porte sur :

- l'extension d'indication chez les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg ;
- l'élargissement de la population des patients immunodéprimés éligible à l'accès précoce.

Les motivations scientifiques sur les différentes modifications du RCP, de la notice et du PUT-RD sont présentées de l'avis de l'ANSM.

2. Indication

→ Indication de l'autorisation d'accès précoce du 9 décembre 2021⁴

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

→ Faiblement⁵ ou non répondeurs⁶ après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

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

→ OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

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

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

→ **Nouvelle indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées :**

⁴ HAS. EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) : prophylaxie pré-exposition de la COVID-19. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 10 décembre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab [Consulté le 22/02/2022].

⁵ Patient faiblement répondeur défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/mL et après un schéma vaccinal complet et conformément aux recommandations (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2).

⁶ Sont considérés comme non répondeurs les patients dont la concentration ou le titre en anticorps anti-S est inférieur au seuil de positivité défini par le fabricant. Si le test sérologique présente une zone grise définie par le fabricant, les patients présentant une concentration ou un titre d'anticorps anti-S compris dans cette zone sont également considérés comme non répondeurs.

1 « L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la
2 COVID-19 chez les patients adultes **et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins**
3 **40 kg) :**

4 → **Ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements** et faiblement⁵ ou
5 non répondeurs⁶ après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en
6 vigueur ;

7 → OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

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

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

12

13 **3. Posologie et mode d'administration**

14 Cf. RCP

15

16 **4. Modifications apportées**

17 Les rubriques du RCP qui ont été modifiées en date 07/03/2022 sont présentées dans le tableau com-
18 paratif des modifications de RCP présenté en Annexe 2.

19

20 **5. Conclusions de la Commission**

La Commission prend acte de ces modifications et maintient son avis favorable dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées et si le virus est sensible à EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab).

21

22

6. Recommandations de la Commission

La Commission recommande une révision du schéma thérapeutique selon la sensibilité du virus circulant pour garantir une efficacité du produit, en raison de la baisse de l'activité neutralisante d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) constatée vis-à-vis du variant Omicron actuellement majoritaire.

Par ailleurs, la Commission rappelle qu'aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Il convient donc d'insister sur la nécessité de l'observance simultanée des mesures barrières associées à la prophylaxie pré ou post-exposition contre la COVID-19³.

La Commission souligne qu'il aurait été préférable que les populations pédiatriques à partir de 12 ans soient intégrées concomitamment à la population adulte c'est à dire dès la demande initiale d'autorisation compte tenu du schéma posologique identique entre les deux populations.

7. Informations administratives et réglementaires

| | |
|--|---|
| Calendrier d'évaluation | Date de l'avis de l'ANSM : 07/03/2022 Date d'examen et d'adoption : 16/03/2022 |
| Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Oui : audition de l'ANRS-MIE, la SPILF et l'association RENALOO |
| Expertise externe | Non |
| Présentation concernée | Tixagévimab / Cilgavimab 150 mg / 150 mg, solution injectable 1 flacon de 1,5 mL tixagévimab + 1 flacon de 1,5 mL de cilgavimab (CIP : 34009 589 035 5 7) |
| Demandeur | ASTRAZENECA |
| Classification ATC | J06BD03 – Anticorps monoclonaux antiviraux |

8. Annexe

Annexe 1. Avis de l'ANSM sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament du 7 mars 2022

Annexe 2. Tableau comparatif des modifications du RCP d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab)

En jaune, les textes ajoutés

En vert, les textes supprimés

En rose, les textes modifiés

| RCP en date du 8 décembre 2021 | RCP actuellement en vigueur |
|--|---|
| 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT | |
| Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable | Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable |
| 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE | |
| <p>Chaque boîte contient deux flacons :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ 150 mg de tixagévimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL) ➔ 150 mg de cilgavimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL) <p>Le tixagévimab et le cilgavimab sont produits par la technique de l'ADN recombinant sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1</p> | <p>Chaque boîte contient deux flacons :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ 150 mg de tixagévimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL) ➔ 150 mg de cilgavimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL) <p>Le tixagévimab et le cilgavimab sont produits par la technique de l'ADN recombinant sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> |
| 3. FORME PHARMACEUTIQUE | |
| <p>Solution injectable.</p> <p>Solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, avec un pH de 6,0.</p> | <p>Solution injectable.</p> <p>Solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, avec un pH de 6,0.</p> |
| 4. DONNEES CLINIQUES | |
| 4.1. Indications thérapeutiques | |
| <p>L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID19 chez les patients adultes de 18 ans et plus</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Faiblement⁷ ou non répondeurs⁸ après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes: ➔ Receveurs de greffes d'organes solides, ➔ Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, ➔ Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients | <p>L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID19 chez les patients et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement⁷ ou non répondeurs⁸ 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. <p>L'association de tixagévimab et de cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.</p> |

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

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

receveurs de 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 BT K ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif.
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

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

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

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

Population particulières

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale

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

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, il n'y a pas de différence dans la clairance du tixagévimab et du cilgavimab chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

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

Posologie

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

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

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

Population particulières

Population pédiatrique

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

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

Insuffisance rénale

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

Dans le modèle pharmacocinétique de population, le nombre de participants atteints d'insuffisance rénale sévère était insuffisant pour tirer des conclusions (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Mode d'administration

Injection intramusculaire (IM).

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

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

Chaque boîte contient deux flacons :

- ➔ 1 flacon de tixagévimab solution injectable (opercule du flacon de couleur gris foncé)
- ➔ 1 flacon de cilgavimab solution injectable (opercule du flacon de couleur blanche)

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

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

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

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

4.3. Contre-indications

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

Insuffisance hépatique

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

Mode d'administration

Injection intramusculaire (IM).

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

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

Chaque boîte contient deux flacons :

- ➔ 1 flacon de tixagévimab solution injectable (opercule du flacon de couleur gris foncé) ;
- ➔ 1 flacon de cilgavimab solution injectable (opercule du flacon de couleur blanche).

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

Tableau 1 Posologie du tixagévimab et du cilgavimab.

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

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

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

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

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité, dont l'anaphylaxie

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

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

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

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

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

Troubles de la coagulation cliniquement significatifs

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

Surveillance virologique

Hypersensibilité, dont l'anaphylaxie

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

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

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

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

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

Troubles de la coagulation cliniquement significatifs

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

Activité sur le variant Omicron B.1.1.529

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

Surveillance virologique

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

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

Traçabilité

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

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

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

Traçabilité

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La sécurité de l'association de tixagévimab et de cilgavimab est basée sur les analyses de deux essais de phase III : PROVENT en prophylaxie pré-exposition et STORM CHASER en prophylaxie postexposition (voir rubrique 5.1). Dans les deux études, un total de 4210 participants ont reçu une dose unique de 300 mg, soit 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab, administrée sous forme de deux injections IM consécutives séparées.

Etude PROVENT

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

Résumé du profil de tolérance

La sécurité de l'association de tixagévimab et de cilgavimab est basée sur les analyses de deux essais de phase III : PROVENT en prophylaxie pré-exposition et STORM CHASER en prophylaxie postexposition (voir rubrique 5.1). Dans les deux études, un total de 4210 participants ont reçu une dose unique de 300 mg, soit 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab, administrée sous forme de deux injections IM consécutives séparées.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par classe de système d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont classés par fréquence décroissante puis par gravité décroissante. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

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

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

Etude PROVENT

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

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

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

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

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

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

Étude STORM CHASER

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

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

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

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

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

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

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

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

Etude STORM CHASER

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

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

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

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

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

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

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité, dont l'anaphylaxie

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

Les événements indésirables reliés au traitement les plus fréquents, survenus chez au moins 2 % des participants recevant l'association de tixagévimab et de cilgavimab ou le placebo sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 Effets indésirables reliés au traitement par l'investigateur survenus chez au moins 2 % des participants recevant l'association de tixagévimab et de cilgavimab ou le placebo.

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

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité, dont l'anaphylaxie

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

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

4.9. Surdosage

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anticorps monoclonaux antiviraux, code ATC : J06BD03

Mécanisme d'action

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

Activité antivirale

Dans un essai de neutralisation du virus SARS-CoV-2 dans des cellules Vero E6, le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab ont neutralisé le SARS-CoV-2 (souche USAWA1/2020) avec des valeurs de CI50 de respectivement 60,7 pM (9 ng/mL), 211,5 pM (32 ng/mL) et 65,9 pM (10 ng/mL). Ces valeurs in vitro sont corrélées à des concentrations sériques cliniquement efficaces in vivo de 2,2 µg/mL de l'association de tixagévimab et de cilgavimab.

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

Classe pharmacothérapeutique : Anticorps monoclonaux antiviraux, code ATC : J06BD03

Mécanisme d'action

Le tixagévimab et le cilgavimab sont deux anticorps monoclonaux recombinants humains IgG1k, avec des substitutions d'acides aminés pour prolonger la demi-vie des anticorps (YTE) et réduire leur fonction effectrice et le risque potentiel de renforcement de la maladie par les anticorps (TM). Le tixagévimab et le cilgavimab peuvent simultanément se lier à des régions non chevauchantes du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine spike du SARS-CoV-2. Le tixagévimab, le cilgavimab et leur association se lient à la protéine spike avec des constantes de dissociation d'équilibre KD de respectivement 2,76 pM, 13,0 pM et 13,7 pM, bloquant son interaction avec le récepteur ACE2 humain, ce qui entraîne un blocage de l'entrée du virus et neutralise ainsi efficacement le virus SARS-CoV-2. Le tixagévimab, le cilgavimab et leur association ont bloqué la liaison du RBD au récepteur ACE2 humain, avec des valeurs de CI50 de respectivement 0,32 nM (48 ng/mL), 0,53 nM (80 ng/mL) et 0,43 nM (65 ng/mL).

Activité antivirale

Dans un essai de neutralisation du virus SARS-CoV-2 dans des cellules Vero E6, le tixagévimab, le cilgavimab et leur association ont neutralisé le SARS-CoV-2 (souche USAWA1/2020) avec des valeurs d'EC50 de respectivement 60,7 pM (9 ng/mL), 211,5 pM (32 ng/mL) et 65,9 pM (10 ng/mL). Ces valeurs in vitro sont corrélées à des concentrations sériques cliniquement efficaces in vivo de 2,2 µg/mL de l'association de tixagévimab et de cilgavimab.

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

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

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

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

Résistance antivirale

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

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

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

Dans les tests de neutralisation utilisant des pseudovirus SARS-CoV-2 recombinants hébergeant les substitutions individuelles de la protéine spike identifiées dans le SARS-CoV-2 circulant, les variants avec une sensibilité réduite au tixagévimab seul ont été ceux avec les substitutions Q414R (4,6 fois), L455F (2,5 à 4,7 fois), G476S (3,3 fois), E484D (7,1 fois), E484K (6,2 à 12 fois), E484Q (3,0 fois), F486S (> 600 fois), F486V (121 à 149 fois), Q493K (2,4 à 3,2 fois), Q493R (7,9 fois), E990A (6,1 fois) ou T1009I (8,2 fois) et les

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

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

Le potentiel du tixagévimab et du cilgavimab pour médier l'entrée du virus dépendante des anticorps a été évaluée dans des cellules Raji exprimant le FcγRII co-incubées avec des virus recombinants pseudotypés avec la protéine spike du SARS-CoV-2, à des concentrations d'anticorps comprises entre 6,6 nM (1 µg/mL) et 824 pM (125 ng/mL). Le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab n'ont pas médié l'entrée des pseudo-particules lentivirales dans ces cellules.

Résistance antivirale

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

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

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

Dans les tests de neutralisation utilisant des pseudovirus SARS-CoV-2 recombinants hébergeant les substitutions individuelles de la protéine spike identifiées dans le SARS-CoV-2 circulant, les variants avec une sensibilité réduite au tixagévimab seul ont été ceux avec les substitutions Q414R (4,6 fois), L455F (2,5 à 4,7 fois), G476S (3,3 fois), E484D (7,1 fois), E484K (6,2 à 12 fois), E484Q (3,0 fois), F486S (> 600 fois), F486V (121 à 149 fois), Q493K (2,4 à 3,2 fois), Q493R (7,9 fois), E990A (6,1 fois) ou T1009I (8,2 fois) et les variants avec une sensibilité réduite au cilgavimab seul ont été ceux avec les substitutions

variants avec une sensibilité réduite au cilgavimab seul ont été ceux avec les substitutions R346I (> 200 fois), K444E (> 200 fois), K444Q (> 200 fois), K444R (> 200 fois), V445A (21 à 51 fois), G446V (4,2 fois), N450K (9,1 fois) ou L452R (5,8 fois). Les variants hébergeant les substitutions E484K (2,4 à 5,4 fois), Q493R (3,4 fois), E990A (5,7 fois) ou T1009I (4,5 fois) ont présenté une sensibilité faiblement réduite à l'association de tixagévimab et de cilgavimab.

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

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

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

| Lignée avec substitutions de la protéine de spicule | Premier pays identifié | Substitutions clés testées | Facteur de réduction de la sensibilité* (Pseudovirus †) | Facteur de réduction de la sensibilité* (Authentic virus ‡) | Facteur de réduction de la sensibilité* (Pseudovirus †) | Facteur de réduction de la sensibilité* (Authentic virus ‡) | Facteur de réduction de la sensibilité* (Pseudovirus †) | Facteur de réduction de la sensibilité* (Authentic virus ‡) |
|---|------------------------|----------------------------|---|---|---|---|---|---|
| B.1.1.7 (Alpha) | Royaume-Uni | N501Y | AZD8895 | AZD8895 | AZD1061 | AZD1061 | AZD7442 | AZD7442 |
| | | | 2,2-5,6 | 0,1-4,2 | 0,95-3,4 | 0,5-1 | 1,3-4,2 | 0,5-1,4 |

R346I (> 200 fois), K444E (> 200 fois), K444Q (> 200 fois), K444R (> 200 fois), V445A (21 à 51 fois), G446V (4,2 fois), N450K (9,1 fois) ou L452R (5,8 fois). Les variants hébergeant les substitutions E484K (2,4 à 5,4 fois), Q493R (3,4 fois), E990A (5,7 fois) ou T1009I (4,5 fois) ont présenté une sensibilité faiblement réduite à l'association de tixagévimab et de cilgavimab.

L'association de tixagévimab et de cilgavimab a conservé une activité de neutralisation complète à quasi complète contre les souches de pseudovirus et/ou de virus vivants basés sur les variants du SARS-CoV-2 hébergeant toutes les substitutions de la protéine spike identifiées dans les variants préoccupants Alpha (B.1.1.7), Bêta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) et Delta [+K417N] (AY.1/AY.2), et les variants à suivre Éta (B.1.525), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1) Lambda (C.37), et Mu (B.1.621). L'association de tixagévimab et de cilgavimab a conservé une activité de neutralisation complète à quasi complète contre Epsilon (B.1.427 / B.1.429), R.1, B.1.1.519, C.36.2, B.1.214.2, et les variants faisant actuellement l'objet d'une alerte pour une surveillance renforcée B.1.619.1 et les variants désamorçés d'une surveillance renforcée P.2, B.1.616, A.23.1, A.27, et AV.1.

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

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

Tableau 4 Données de neutralisation sur des pseudovirus et sur des SARS-CoV-2 authentiques pour les substitutions des variants du SARS-CoV-2 avec l'association de tixagévimab et de cilgavimab

| Lignée avec substitutions de la protéine de spicule | Premier pays identifié | Substitutions clés testées | Facteur de réduction de la sensibilité* (Pseudovirus †) | Facteur de réduction de la sensibilité* (Authentic virus ‡) | Facteur de réduction de la sensibilité* (Pseudovirus †) | Facteur de réduction de la sensibilité* (Authentic virus ‡) | Facteur de réduction de la sensibilité* (Pseudovirus †) | Facteur de réduction de la sensibilité* (Authentic virus ‡) |
|---|------------------------|----------------------------|---|---|---|---|---|---|
| | | | AZD8895 | AZD8895 | AZD1061 | AZD1061 | AZD7442 | AZD7442 |
| | | | 5 | 5 | 1 | 1 | 2 | 2 |

| | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------------|--|----------|---------|----------|---------|---------|---------|
| B.1.1.7 (Alpha) | Royaume-Uni | N501Y + (L455F, E484K, F490S, Q493R, and/or S494P) † | 0,9-18,4 | ND | 0,57-1,5 | ND | 1-5,2 | ND |
| B.1.351 (Beta) | Afrique du Sud | K417N+E484K+ N501Y | 5,7-11,6 | 3,1 | 1,1-1,7 | 1,5 | 3,7-4,0 | 0,9-3,8 |
| P.1 (Gamma a) | Brésil | K417T+E484K + N501Y | 0,9-2,3 | 1,8-9,1 | 0,4-0,9 | 0,6-3,9 | 0,8-1,7 | 0,4-2,0 |
| B.1.617.2 (Delta) | Inde | L452R+T478K | 0,6-1,0 | 2,3 | 2,5-6,8 | 3,8 | 1-1,2 | 0,6-1 |
| B.1.525 (Eta) | Multiple pays d'origines | E484K | 4,2-4,8 | ND | 0,9-1,4 | ND | 1,8-3,0 | ND |
| B.1.526 (Iota) | États-Unis | E484K | 8,4-8,6 | ND | 0,6-1,4 | ND | 0,7-3,4 | 0,3-1,8 |
| B.1.617.1 (Kappa) | Inde | L452R+E484Q | 0,9-1,2 | ND | 1,9-2,3 | ND | 0,9-3,4 | 0,5-1,3 |
| C.37 (Lamda) | Pérou | L452Q+F490S | 0,6 | ND | 8,3 | ND | 0,7 | ND |
| B.1.621 (Mu) | Colombie | R346K+E484K+ N501Y | 5,3 | ND | 20,6 | ND | 7,5 | ND |
| B.1.427 / B.1.429 | États-Unis | L452R | 0,7-1,2 | ND | 2,2-3,4 | ND | 0,8-2,9 | 1,3-3,5 |

| | | | | | | | | |
|---------------------------|--------------------------|--|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| B.1.1.7 (Alpha) | Royaume-Uni | N501Y | 2,2-5,6 | 0,1-4,2 | 0,95-3,4 | 0,5-1 | 1,3-4,2 | 0,5-1,4 |
| B.1.1.7 (Alpha) | Royaume-Uni | N501Y + (L455F, E484K, F490S, Q493R, and/or S494P) † | 0,9-18,4 | ND | 0,57-1,5 | ND | 1-5,2 | ND |
| B.1.351 (Beta) | Afrique du Sud | K417N+E484K+ N501Y | 5,7-11,6 | 3,1 | 1,1-1,7 | 1,5 | 3,7-4,0 | 0,9-3,8 |
| P.1 (Gamma) | Brésil | K417T+E484K + N501Y | 0,9-2,3 | 1,8-9,1 | 0,4-0,9 | 0,6-3,9 | 0,8-1,7 | 0,4-2,0 |
| B.1.617.2 (Delta) | Inde | L452R+T478K | 0,6-1,0 | 2,3 | 2,5-6,8 | 3,8 | 1-1,2 | 0,6-1 |
| AY.1/AY.2 (Delta [K417N]) | Inde | K417N+L452R+ T478K | 0,6 | ND | 2,5 | ND | 1,0 | ND |
| B.1.1.529 (Omicron) | Afrique du Sud | Tous identifiés ^e | > 600 à > 1000 ⁱ | 152 à 230 ^h | > 700 à > 1000 ^j | 12 à 268 ^g | 132 à 183 ^f | 12 à 30 ^k |
| B.1.525 (Eta) | Multiple pays d'origines | E484K | 4,2-4,8 | ND | 0,9-1,4 | ND | 1,8-3,0 | ND |
| B.1.526 (Iota) | États-Unis | E484K | 8,4-8,6 | ND | 0,6-1,4 | ND | 0,7-3,4 | 0,3-1,8 |

| | | | | | | | | |
|------------|--------------------------|-------------|---------|----|---------|----|---------|----|
| (Epsilon) | | | | | | | | |
| R.1 | Multiple pays d'origines | E484K | 6,1 | ND | 1,1 | ND | 3,5 | ND |
| B.1.1.519 | Multiple pays d'origines | T478K | 4,8 | ND | 1,3 | ND | 1,0 | ND |
| C.36.3 | Multiple pays d'origines | R346S+L452R | 0,5 | ND | NA | ND | 2,3 | ND |
| B.1.214.2 | Multiple pays d'origines | Q414K+N450K | 0,5 | ND | 6,8 | ND | 0,8 | ND |
| B.1.619.1 | Multiple pays d'origines | N440K+E484K | 5,6 | ND | 3,0 | ND | 3,3 | ND |
| P.2 (Zeta) | Brésil | E484K | 7,3 | ND | 1,1 | ND | 2,9 | ND |
| B.1.616 | France | V483A | 0,5-0,7 | ND | 0,5-0,7 | ND | 0,4-0,5 | ND |
| A.23.1 | Royaume-Uni | V367F | 0,5 | ND | 0,9 | ND | 0,4 | ND |
| A.27 | Multiple pays d'origines | L452R+N501Y | 0,6 | ND | 2,6 | ND | 0,8 | ND |

| | | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------|---------|----|---------|----|---------|---------|
| B.1.617.1 (Kappa) | Inde | L452R+E484Q | 0,9-1,2 | ND | 1,9-2,3 | ND | 0,9-3,4 | 0,5-1,3 |
| C.37 (Lamda) | Pérou | L452Q+F490S | 0,6 | ND | 8,3 | ND | 0,7 | ND |
| B.1.621 (Mu) | Colombie | R346K+E484K+ N501Y | 5,3 | ND | 20,6 | ND | 7,5 | ND |
| B.1.427 / B.1.429 (Epsilon) | États-Unis | L452R | 0,7-1,2 | ND | 2,2-3,4 | ND | 0,8-2,9 | 1,3-3,5 |
| R.1 | Multiple pays d'origines | E484K | 6,1 | ND | 1,1 | ND | 3,5 | ND |
| B.1.1.519 | Multiple pays d'origines | T478K | 4,8 | ND | 1,3 | ND | 1,0 | ND |
| C.36.3 | Multiple pays d'origines | R346S+L452R | 0,5 | ND | NA | ND | 2,3 | ND |
| B.1.214.2 | Multiple pays d'origines | Q414K+N450K | 0,5 | ND | 6,8 | ND | 0,8 | ND |
| B.1.619.1 | Multiple pays d'origines | N440K+E484K | 5,6 | ND | 3,0 | ND | 3,3 | ND |
| P.2 (Zeta) | Brésil | E484K | 7,3 | ND | 1,1 | ND | 2,9 | ND |

| | | | | | | | | |
|------|--------------------------|-------------|-----|----|-----|----|-----|----|
| AV.1 | Multiple pays d'origines | N439K+E484K | 6,8 | ND | 2,6 | ND | 5,9 | ND |
|------|--------------------------|-------------|-----|----|-----|----|-----|----|

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

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

‡ Des SARS-CoV-2 authentiques exprimant la totalité de la protéine spike du variant ont été testés, dont Alpha (+E484K ou S494P) hébergeant les substitutions dans le RBD supplémentaires indiquées qui ne sont plus détectées ou détectées à des niveaux extrêmement faibles au sein de ces lignées

ND, non déterminé

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

| | | | | | | | | |
|---------|--------------------------|-------------|---------|----|---------|----|---------|----|
| B.1.616 | France | V483A | 0,5-0,7 | ND | 0,5-0,7 | ND | 0,4-0,5 | ND |
| A.23.1 | Royaume-Uni | V367F | 0,5 | ND | 0,9 | ND | 0,4 | ND |
| A.27 | Multiple pays d'origines | L452R+N501Y | 0,6 | ND | 2,6 | ND | 0,8 | ND |
| AV.1 | Multiple pays d'origines | N439K+E484K | 6,8 | ND | 2,6 | ND | 5,9 | ND |

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

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

‡ Des SARS-CoV-2 authentiques exprimant la totalité de la protéine spike du variant ont été testés, dont Alpha (+E484K ou S494P) hébergeant les substitutions dans le RBD supplémentaires indiquées qui ne sont plus détectées ou détectées à des niveaux extrêmement faibles au sein de ces lignées

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

^f IC50 = 171 - 277 ng/mL

^g IC50 = 381 - 3,488 ng/mL.

^h IC50 = 913 - 1152 ng/mL

ⁱ IC50 = > 1000 - > 1600 ng/mL

^j IC50 = > 800 - > 1600 ng/mL

^k IC50 = 147- 273 ng/mL

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

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

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

Il est possible que les variants associés à une résistance à l'association de tixagévimab et de cilgavimab puissent présenter une résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant le RBD du SARS-CoV-2. L'association de tixagévimab et de cilgavimab a maintenu son activité contre les pseudovirus hébergeant les substitutions individuelles de la protéine spike du SARS-CoV-2 (E484D/WQ, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460WS/T, F486V et Q493K) identifiées dans les variants d'échappement à la neutralisation d'autres anticorps monoclonaux ciblant le RBD de la protéine spike du SARS-CoV-2.

Effets pharmacodynamiques

ND, non déterminé

La corrélation entre les données de sensibilité à la neutralisation du pseudovirus ou du SARS-CoV-2 authentique et le résultat clinique n'est pas connue. Des investigations sont en cours pour mieux comprendre comment les réductions d'activité observées dans les tests de neutralisation peuvent être corrélées avec les résultats d'efficacité cliniques.

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

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

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

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

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

Dans l'étude PROVENT, après l'administration d'une dose IM unique de 300 mg de l'association de tixagévimab et de cilgavimab, les MGT d'anticorps neutralisants 7, 28, 57 et 91 jours après l'administration étaient similaires à celles observées dans l'étude de phase I chez des volontaires sains et elles étaient 16, 22, 17 et 12 fois plus élevées, respectivement, que les MGT mesurées dans le plasma de patients convalescents de la COVID-19 (MGT = 30,8).

Efficacité et sécurité clinique

Prophylaxie de la COVID-19

PROVENT

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

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

L'analyse principale incluait 5 172 participants qui étaient négatifs à la RT-PCR du SARS-CoV-2 à l'inclusion, dont 3 441 ont reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab et 1 731 ont reçu le placebo. L'association de tixagévimab et de cilgavimab réduisait de

d'échappement à la neutralisation d'autres anticorps monoclonaux ciblant le RBD de la protéine spike du SARS-CoV-2.

Effets pharmacodynamiques

L'évaluation de l'association de tixagévimab et de cilgavimab sur un intervalle de doses allant de 300 à 3 000 mg administrées par voie intraveineuse (IV) a établi une relation d'exposition dose-dépendante au titre d'anticorps neutralisants. Dans une étude de phase I, après l'administration d'une dose IM unique de 300 mg de l'association de tixagévimab et de cilgavimab à des volontaires sains (N = 10), les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps neutralisants 7, 30, 60, 90, 150, 210 et 270 jours après l'administration étaient respectivement de 689,2, 852,8, 656,8, 533,7, 290,1, 297,5 et 98,6, soit des valeurs similaires aux augmentations observées chez les participants recevant 300 mg IV. Dans l'étude PROVENT, après l'administration d'une dose IM unique de 300 mg de l'association de tixagévimab et de cilgavimab, les MGT d'anticorps neutralisants 7, 28, 57 et 91 jours après l'administration étaient similaires à celles observées dans l'étude de phase I chez des volontaires sains et elles étaient 16, 22, 17 et 12 fois plus élevées, respectivement, que les MGT mesurées dans le plasma de patients convalescents de la COVID-19 (MGT = 30,8).

Efficacité et sécurité clinique

Prophylaxie de la COVID-19

PROVENT

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

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

manière significative (valeur de $p < 0,001$) le risque de maladie symptomatique positive à la RT-PCR du SARS-CoV-2 (COVID-19) versus placebo (Tableau 4). **Le suivi médian** après l'administration était de 84 jours.

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

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

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

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

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

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

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

L'efficacité a été évaluée chez les participants sans preuve sérologique, à l'inclusion, d'une infection antérieure au SARS-CoV-2 (négatifs pour les anticorps anti-nucléocapside du SARS-CoV-2). L'association de tixagévimab et de cilgavimab a réduit de manière significative le risque de toute infection par le SARS-CoV-2 (maladie symptomatique ou asymptomatique, présentant une sérologie positive pour les anticorps anti-nucléocapside du SARS-CoV-2 à tout moment après l'inclusion) versus placebo ; des anticorps anti-nucléocapside du SARS-CoV-2 ont été observés chez 0,7 % (21/3 123) des participants qui ont reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab et 1,3 % (21/1 564) des participants qui ont reçu le placebo (réduction du risque relatif de 51 %, IC à 95 % : 11 ; 73 ; valeur de $p = 0,020$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

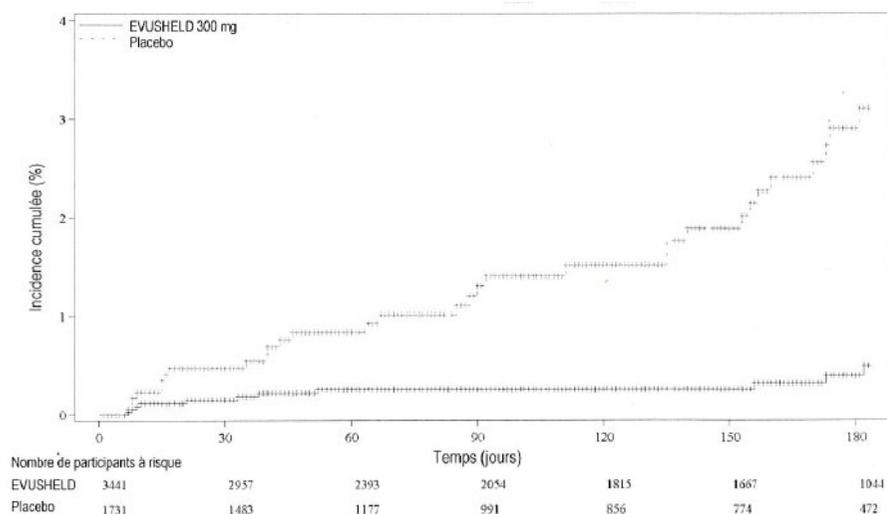
L'efficacité a été évaluée chez les participants sans preuve sérologique, à l'inclusion, d'une infection antérieure au SARS-CoV-2 (négatifs pour les anticorps anti-nucléocapside du SARS-CoV-2). L'association de tixagévimab et de cilgavimab a réduit de manière significative le risque de toute infection par le SARS-CoV-2 (maladie symptomatique ou asymptomatique, présentant une sérologie positive pour les anticorps anti-nucléocapside du SARS-CoV-2 à tout moment après l'inclusion) versus placebo ; des anticorps anti-nucléocapside du SARS-CoV-2 ont été observés chez 0,7 % (21/3 123) des participants qui ont reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab et 1,3 % (21/1 564) des participants qui ont reçu le placebo (réduction du risque relatif de 51 %, IC à 95 % : 11 ; 73 ; valeur de $p = 0,020$).

Parmi les participants qui ont reçu l'association de tixagévimab et de cilgavimab, il n'y a eu aucun événement de COVID-19 sévère/critique (définis comme une maladie symptomatique positive à la RT-PCR du SARS-CoV-2 caractérisée au moins par une pneumonie

de progression clinique de l'OMS) contre un événement (0,1 %) parmi les participants qui ont reçu le placebo.

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

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



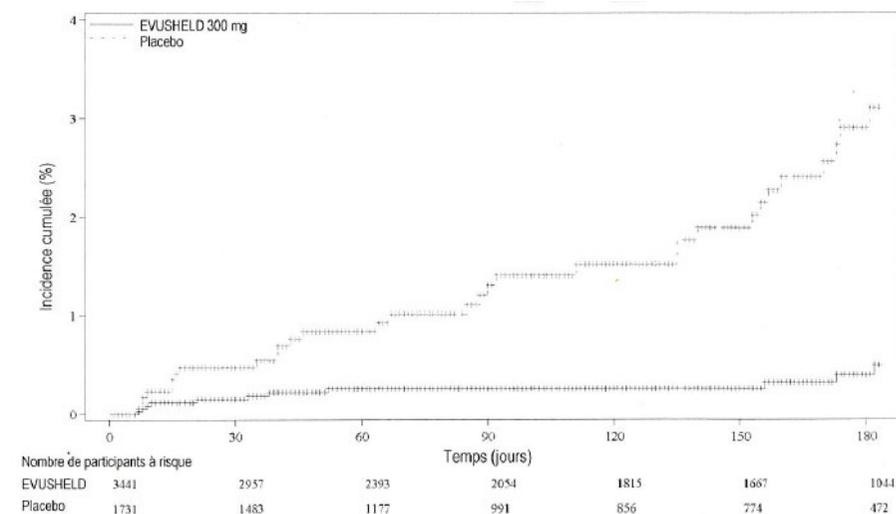
STORM CHASER

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

[fièvre, toux, tachypnée ou dyspnée et infiltrats pulmonaires] ou une hypoxémie [SpO2 < 90 % en air ambiant et/ou détresse respiratoire sévère] et un score de 5 ou plus à l'échelle de progression clinique de l'OMS) contre un événement (0,1 %) parmi les participants qui ont reçu le placebo.

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

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



STORM CHASER

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

participants avec un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 confirmée par un test de laboratoire ou une positivité pour les anticorps anti-SARS-CoV-2 au moment de la sélection.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre le bras association de tixagévimab et de cilgavimab et le bras placebo. L'âge médian était de 48 ans (avec 20 % de participants âgés de 60 ans et plus), 49 % des participants étaient des femmes, 84 % étaient caucasiens, 10 % étaient noirs/afro-américains, 2,5 % étaient asiatiques et 58 % étaient hispaniques/ latino-américains.

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

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

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

La biodisponibilité absolue estimée après l'administration d'une dose IM unique de 150 mg était de 68,5 % pour le tixagévimab et de 65,8 % pour le cilgavimab.

150 mg de cilgavimab administrés séparément ou un placebo. L'étude a exclu les participants avec un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 confirmée par un test de laboratoire ou une positivité pour les anticorps anti-SARS-CoV-2 au moment de la sélection.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre le bras association de tixagévimab et de cilgavimab et le bras placebo. L'âge médian était de 48 ans (avec 20 % de participants âgés de 60 ans et plus), 49 % des participants étaient des femmes, 84 % étaient caucasiens, 10 % étaient noirs/afro-américains, 2,5 % étaient asiatiques et 58 % étaient hispaniques/ latino-américains.

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

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

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

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

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

Absorption

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

La biodisponibilité absolue estimée après l'administration d'une dose IM unique de 150 mg était de 68,5 % pour le tixagévimab et de 65,8 % pour le cilgavimab.

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

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

Patients âgés

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

Autres populations particulières

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

Interactions médicamenteuses

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

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

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

Patients âgés

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

Population pédiatrique

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

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

Autres populations particulières

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

Interactions médicamenteuses

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité à dose unique

Dans une étude de toxicologie à dose unique chez des singes Cynomolgus, l'association de tixagévimab et de cilgavimab administré par perfusion IV de 600 mg/kg (association de 300 mg/kg de tixagévimab et de 300 mg/kg de cilgavimab) ou par injection IM de 150 mg/kg (75 mg/kg de chaque anticorps) n'a entraîné aucun effet indésirable. Sur la base de l'étude de toxicologie à dose unique, les marges de sécurité pour la dose humaine de

Toxicité à dose unique

Dans une étude de toxicologie à dose unique chez des singes Cynomolgus, l'association de tixagévimab et de cilgavimab administré par perfusion IV de 600 mg/kg (association de 300 mg/kg de tixagévimab et de 300 mg/kg de cilgavimab) ou par injection IM de 150 mg/kg (75 mg/kg de chaque anticorps) n'a entraîné aucun effet indésirable. Sur la base de l'étude de toxicologie à dose unique, les marges de sécurité pour la dose humaine de

300 mg IM sont de 62 fois et de 33 fois pour la C_{max} et l'ASC, respectivement, par rapport aux singes qui ont reçu 150 mg/kg IM (75 mg/kg de chaque anticorps).

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

Génotoxicité et carcinogénicité

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

300 mg IM sont de 62 fois et de 33 fois pour la C_{max} et l'ASC, respectivement, par rapport aux singes qui ont reçu 150 mg/kg IM (75 mg/kg de chaque anticorps).

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

Génotoxicité et carcinogénicité

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

L-histidine

Chlorhydrate de L-histidine

Saccharose

Polysorbate 80

Eau pour préparations injectables

L-histidine

Chlorhydrate de L-histidine

Saccharose

Polysorbate 80

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

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

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

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert 18 mois.

Stockage des seringues pour l'administration intramusculaire

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

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

Flacon non ouvert 18 mois.

Stockage des seringues pour l'administration intramusculaire

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

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

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler. Ne pas secouer.

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

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

Ne pas congeler. Ne pas secouer.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient deux flacons :

Chaque boîte contient deux flacons :

Tixagévimab

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

Cilgavimab

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

Tixagévimab

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

Cilgavimab

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

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

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

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE

ASTRAZENECA
TOUR CARPE DIEM
31 PLACE DES COROLLES
92400 COURBEVOIE

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

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

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

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

Sans objet.

Sans objet.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet.

Sans objet.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

Sans objet.