

N/Réf. : CIS 60332879

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE  
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

**Tixagévimab 150 mg, solution injectable et Cilgavimab 150 mg, solution injectable**

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

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

Nom du demandeur : ASTRAZENECA

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable

DCI/nom de code : Tixagévimab et Cilgavimab

Indications thérapeutiques revendiquées :

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

- Faiblement<sup>1</sup> ou non répondeurs<sup>2</sup> après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur
  - Soit appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :
    - Receveurs de greffes d'organes solides,
    - Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
    - Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques,
    - Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
    - Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif.
  - Soit à haut risque de forme sévère de COVID-19

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

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

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

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

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

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

- Faiblement<sup>1</sup> ou non répondeurs<sup>2</sup> après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :
  - Receveurs de greffes d'organes solides,
  - Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
  - Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques,
  - Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
  - Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif.
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

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

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

#### Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable» dans l'indication thérapeutique :**

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

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

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

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

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

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

**La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.**

Date : **07 MARS 2022**

Signature :

**Dr Caroline SEMAILLE**

**Directrice générale adjointe  
chargée des opérations**

## Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et du I de l'article R. 5121-72 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision de modification de l'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur et des avis d'experts disponibles que :

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

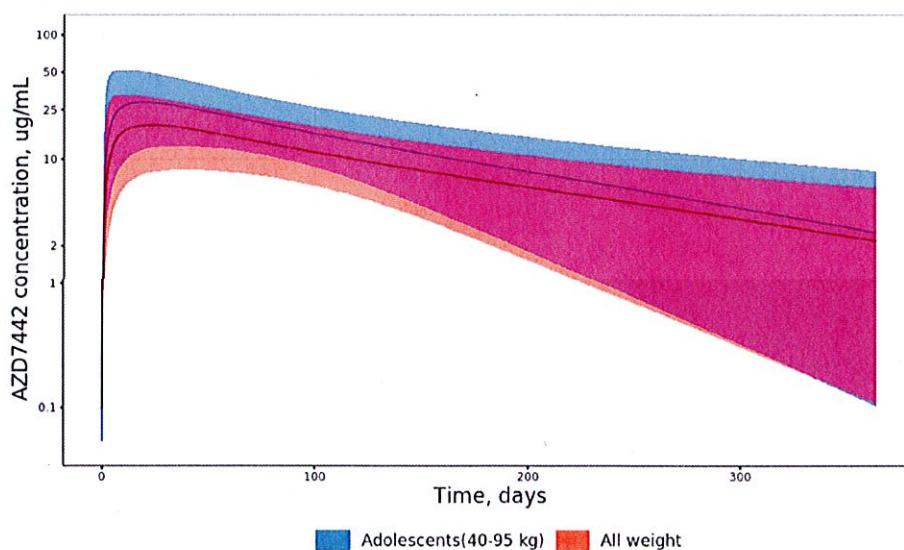
Le laboratoire a déposé une demande d'extension de l'indication chez l'adolescent à partir de 12 ans.

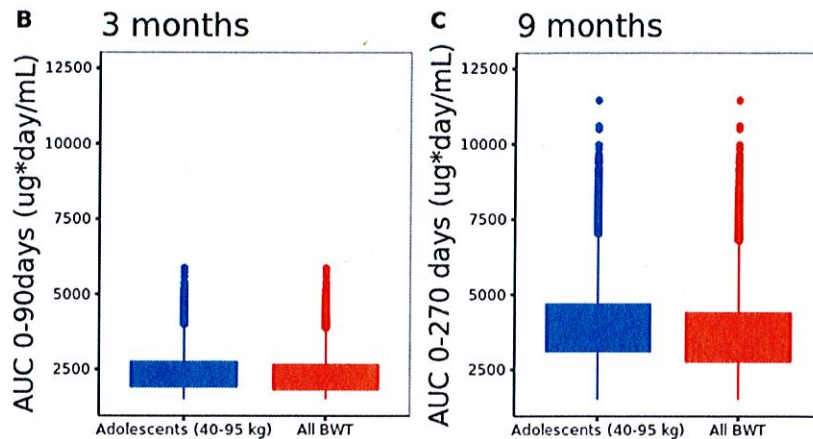
Cette situation répond à une situation de besoin exprimée par les soignants.

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

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

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





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

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

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

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

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

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

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

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

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante :

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

- Ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement<sup>5</sup> ou non répondeurs<sup>6</sup> après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ;
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

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

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

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

---

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

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