

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque boîte contient deux flacons :

Chaque flacon de tixagévimab contient 150 mg de tixagévimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL).
Chaque flacon de cilgavimab contient 150 mg de cilgavimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL).

Le tixagévimab et le cilgavimab sont produits par la technique de l'ADN recombinant sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, avec un pH de 6,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie pré-exposition

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

Traitement

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Prophylaxie pré-exposition

La dose recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est de 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab (Tableau 1), administrés consécutivement sous forme de deux injections intramusculaires distinctes.

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

Traitement

La dose recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est de 300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab (Tableau 1), administrés consécutivement sous forme de deux injections intramusculaires distinctes.

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

Tableau 1 Dose recommandée

Indication	Dose d'EVUSHELD tixagévimab + cilgavimab	Dose d'anticorps	Nombre de flacons nécessaires^a	Volume à prélever du flacon
Prophylaxie pré-exposition	150 mg + 150 mg (1 boîte d'EVUSHELD)	tixagévimab 150 mg	1 flacon (opercule de couleur gris foncé)	1,5 mL
		cilgavimab 150 mg	1 flacon (opercule de couleur blanche)	1,5 mL
Traitement	300 mg + 300 mg (2 boîtes d'EVUSHELD)	tixagévimab 300 mg	2 flacons (opercule de couleur gris foncé)	3,0 mL
		cilgavimab 300 mg	2 flacons (opercule de couleur blanche)	3,0 mL

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

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Administration par voie intramusculaire.

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

Chaque boîte contient deux flacons :

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Hypersensibilité dont l'anaphylaxie

Des réactions graves d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, ont été rapportées après l'administration d'EVUSHELD (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de signes et symptômes d'une réaction cliniquement significative d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, arrêtez immédiatement l'administration et initier un traitement médicamenteux et/ou des soins de support appropriés.

Evènements cardiovasculaires et/ou thrombo-emboliques

Dans l'étude PROVENT, un plus grand nombre de participants du bras EVUSHELD ont présenté d'évènements indésirables cardiaques ou thromboemboliques graves par rapport à ceux du bras placebo (1,6 % versus 0,9 %). La majorité des participants avaient des facteurs de risque cardiovasculaires et/ou des antécédents de maladie cardiovasculaire pouvant expliquer la survenue de tels évènements.

Une relation causale entre EVUSHELD et ces évènements n'a pas été établie.

Les risques et les bénéfices doivent être évalués avant d'initier EVUSHELD chez les personnes à haut risque d'évènements cardiovasculaires ou thrombo-emboliques. Les patients doivent être informés des signes ou symptômes évocateurs d'un évènement cardiovasculaire (notamment douleur thoracique, dyspnée, malaise, sensation d'étourdissement ou d'évanouissement) et doivent consulter immédiatement un médecin si de tels symptômes surviennent.

Troubles de la coagulation cliniquement significatifs

Comme toutes les autres injections intramusculaires, EVUSHELD doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent une thrombopénie ou tout trouble de la coagulation.

Résistance antivirale

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

Sur la base des données cliniques de PROVENT, la durée de protection après administration d'une dose unique d'EVUSHELD (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab) est estimée à au moins 6 mois. En raison de la diminution observée de l'activité de neutralisation *in-vitro* contre les sous-variants d'Omicron BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 et BA.5 la durée de protection d'EVUSHELD pour ces sous-variants n'est actuellement pas connue.

Vaccins COVID-19

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

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

Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

EVUSHELD ne devrait pas subir de métabolisme par les enzymes hépatiques ni d'élimination rénale. Le tixagévimab et le cilgavimab ne sont pas excrétés par voie rénale ni métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) ; par conséquent, des interactions avec des médicaments excrétés par voie rénale ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes CYP sont peu probables.

Sur la base d'une modélisation pharmacocinétique, la vaccination après l'administration d'EVUSHELD n'a eu aucun impact cliniquement pertinent sur la clairance d'EVUSHELD.

Sur la base d'une modélisation pharmacocinétique, l'état d'immunodépression n'a pas eu d'impact cliniquement pertinent sur la clairance d'EVUSHELD.

Interactions pharmacodynamiques

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du tixagévimab et du cilgavimab chez la femme enceinte.

Aucune étude non clinique de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée avec le tixagévimab et le cilgavimab (voir rubrique 5.3). Dans des études de réactivité tissulaire croisée avec tixagévimab et cilgavimab utilisant des tissus humains fœtaux aucune fixation préoccupante sur le plan clinique n'a été détectée. Les anticorps de type immunoglobuline G1 (IgG1) humaine sont connus pour traverser la barrière placentaire ; par conséquent, le tixagévimab et le cilgavimab peuvent être transférés de la mère au fœtus en développement. Le bénéfice potentiel du traitement ou le risque d'un transfert placentaire du tixagévimab et du cilgavimab au fœtus en développement ne sont pas connus.

EVUSHELD ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion du tixagévimab ou du cilgavimab dans le lait maternel, mais il est établi que les IgG maternelles passent dans le lait pendant les premiers jours après la naissance.

Etant donné que le tixagévimab et le cilgavimab ciblent directement la protéine spike du SARS-CoV-2, et compte tenu de la faible absorption systémique après ingestion orale d'anticorps, l'administration d'EVUSHELD peut être envisagée pendant l'allaitement lorsque cela est cliniquement justifié.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du tixagévimab et du cilgavimab sur la fertilité humaine. Les effets sur la fertilité masculine et féminine n'ont pas été évalués dans les études animales.

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

EVUSHELD n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Un total de 4 210 participants adultes a reçu 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab, par injection intramusculaire, dans des études de prophylaxie de phase III. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$) ont été les réactions au site d'injection (1,6 %) et l'hypersensibilité (1,0 %).

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

Tableau 2 Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

^b Y compris les termes préférentiels éruption cutanée et urticaire.

^c Identifié à partir des rapports post-commercialisation/post-autorisation (voir rubrique 4.4).

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

^e Y compris les termes préférentiels douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, réaction au site d'injection et induration au site d'injection.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible pour les patients pédiatriques de moins de 18 ans (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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 – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique du surdosage avec le tixagévimab et le cilgavimab. Le traitement d'un surdosage doit comprendre des mesures générales de soutien, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

Dans les essais cliniques, des doses intramusculaires allant jusqu'à 300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab et des doses intraveineuses allant jusqu'à 1 500 mg de tixagévimab et 1 500 mg de cilgavimab ont été administrées sans toxicité dose-limitante.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Sérums immuns et immunoglobulines, anticorps monoclonaux antiviraux, code ATC : J06BD03

Mécanisme d'action

Le tixagévimab et le cilgavimab sont deux anticorps monoclonaux recombinants humains IgG1 κ , avec des substitutions d'acides aminés dans les régions Fc, pour prolonger la demi-vie des anticorps et pour réduire leur fonction effectrice et le risque potentiel de renforcement de la maladie par les anticorps (voir rubrique 5.3). 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 K_D de respectivement 2,76 pM, 13,0 pM et 13,7 pM, bloquant son interaction avec le récepteur ACE2 humain, entraînant un blocage de l'entrée du virus. Le tixagévimab, le cilgavimab et leur association ont bloqué la liaison du RBD au récepteur ACE2 humain, avec des valeurs de CI_{50} de respectivement 0,32 nM (48 ng/mL), 0,53 nM (80 ng/mL) et 0,43 nM (65 ng/mL).

Activité antivirale

Dans un essai de neutralisation du virus SARS-CoV-2 dans des cellules Vero E6, le tixagévimab, le cilgavimab et leur association ont neutralisé le SARS-CoV-2 (souche USA-WA1/2020) avec des valeurs de CE_{50} 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 μ g/mL d'EVUSHELD.

Résistance antivirale

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

Dans les tests de neutralisation utilisant des pseudovirus SARS-CoV-2 recombinants hébergeant les substitutions individuelles de la protéine spike identifiées dans le SARS-CoV-2 circulant, les variants avec une sensibilité réduite au tixagévimab seul incluaient ceux avec les substitutions F486S

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

L'association de tixagévimab et de cilgavimab a conservé une activité de neutralisation complète à quasi complète contre les souches de pseudovirus et/ou de virus vivants basés sur les variants du SARS-CoV-2 hébergeant toutes les substitutions de la protéine spike identifiées dans les variants préoccupants Alpha (B.1.1.7), Bêta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) et Delta [+K417N] (AY.1/AY.2), et Omicron (BA.2). Les VLP pseudotypés exprimant la protéine spike et le variant authentique du SARS-CoV-2 Omicron BA.1 (B.1.1.529) et Omicron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) ont montré une sensibilité réduite à l'association de tixagévimab et de cilgavimab (Tableau 3).

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

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

Lignée Pango avec substitutions de la protéine spike	Substitutions caractéristiques dans le RBD testées	Facteur de réduction de la sensibilité ^a		CI ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudovirus ^b	Virus vivant ^c	Pseudovirus ^b	Virus vivant ^c
Variants préoccupants					
B.1.1.7 (Alpha, Royaume-Uni)	N501Y	1,0 – 5,2	0,5 – 1,4	1,1 – 9,0	4 – 39,5
B.1.351 (Beta, Afrique du Sud)	K417N:E484K:N501Y	2,5 – 5,5	0,9 – 3,8	5,6 – 11,4	6,5 - 256
P.1 (Gamma, Brésil)	K417T:E484K:N501Y	0,8 – 1,7	0,4 – 2,0	1,8 – 2,7	3,2 – 8
B.1.617.2 (Delta, Inde)	L452R:T478K	1 – 1,2	0,6 – 1,0	1,9 – 2,2	3 – 7,5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], Inde)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Omicron, BA.1 (Botswana)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 – 183	12 – 30	51 – 277	147 – 278
Omicron BA.1.1 (Multiple pays)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147

Lignée Pango avec substitutions de la protéine spike	Substitutions caractéristiques dans le RBD testées	Facteur de réduction de la sensibilité ^a		CI ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudovirus ^b	Virus vivant ^c	Pseudovirus ^b	Virus vivant ^c
Omicron BA.2 (Multiple pays)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: S477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K: P681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Omicron BA.2.12.1 (États-Unis)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND
Omicron BA.3 (Multiple pays)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
Omicron BA.4 (Multiple pays)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 – 65	ND	65 – 69,4	ND
Omicron BA.5 (Multiple pays)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 – 65	4,2 – 16	65 – 69,4	56,6 – 229
Variants d'intérêt					
B.1.525 (Eta, Multiple pays)	E484K	1,8 – 3,1	ND	5 – 9,5	ND
B.1.526 (Iota, États-Unis)	E484K	0,8 – 3,4	0,3 – 1,8	1,9 – 5,2	1,0 – 7,0
B.1.617.1 (Kappa, Inde)	L452R:E484Q	0,9 – 3,4	0,5 – 1,3	2,5 – 5,1	2,0 – 5,0
C.37 (Lambda, Pérou)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621 (Mu, Colombie)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	17,3	ND

Lignée Pango avec substitutions de la protéine spike	Substitutions caractéristiques dans le RBD testées	Facteur de réduction de la sensibilité ^a		CI ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudovirus ^b	Virus vivant ^c	Pseudovirus ^b	Virus vivant ^c
Variants faisant actuellement l'objet d'une alerte pour une surveillance renforcée					
B.1.427 / B.1.429 (Epsilon, États-Unis)	L452R	0,8 – 2,9	1,3 – 3,5	1,0 – 4,5	5,0 – 14,0
R.1 (Multiple pays)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (Multiple pays)	T478K	1,0 – 1,4	ND	2,0 – 2,3	ND
C.36.3 (Multiple pays)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (Multiple pays)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (Multiple pays)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Variants désamorçés d'une surveillance renforcée					
P.2 (Zeta, Brésil)	E484K	2,9	ND	10,4	ND
B.1.616 (France)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1 – 1,2	ND
A.23.1 (Royaume-Uni)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (Multiple pays)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (Multiple pays)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

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

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

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

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

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

Dans l'étude PROVENT, des données de séquençage recueillies lors des visites de patients étaient disponibles pour 21 participants symptomatiques infectés par la COVID-19 (7 ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 14 ont reçu le placebo). Au niveau d'une fraction allélique $\geq 25\%$, les variants préoccupants ou les variants d'intérêt les plus fréquemment observés étaient Alpha (5 événements au total ; tous dans le bras placebo) et Delta (7 événements au total ; 6 dans le bras placebo et 1 dans le bras EVUSHELD). Sept séquences de souches ancestrales ont également été observées (3 dans le bras placebo et 4 dans le bras EVUSHELD).

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

Dans l'étude TACKLE, des données de séquençage recueillies lors de la visite d'inclusion étaient disponibles pour 748 participants (382 ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 367 ont reçu le placebo). Au niveau d'une fraction allélique $\geq 25\%$, la proportion de participants infectés par des variants préoccupants ou des variants d'intérêt était équilibrée entre les groupes de traitement, incluant les participants infectés avec Alpha, Bêta, Gamma, Delta, Lambda et Mu.

Effets pharmacodynamiques

Dans l'étude PROVENT, après l'administration d'une dose intramusculaire de 150 mg de tixagévimab et de 150 mg de cilgavimab, aux jours 8, 29, 58, 92, 183 et 366, les moyennes géométriques de titrations (MGT) des anticorps neutralisants étaient respectivement de 19, 23, 18, 14, 6 et 3 fois plus élevées que les MGT mesurées dans le plasma de patients convalescents de la COVID-19 (MGT = 30,8).

Dans l'étude TACKLE, après l'administration d'une dose intramusculaire unique de 300 mg de tixagévimab et de 300 mg de cilgavimab, les MGT d'anticorps neutralisants observés ont été multipliés par plus de 5 dans le bras EVUSHELD jusqu'au jour 169 par rapport au bras placebo : 16, 14, 22, 18 et 5,3 fois par rapport au bras placebo aux jours 6, 15, 29, 85 et 169, respectivement.

Immunogénicité

Dans l'étude PROVENT, après l'administration d'une dose unique d'EVUSHELD (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab), des anticorps anti-tixagévimab, anti-cilgavimab et anti-EVUSHELD ont été détectés à la suite du traitement chez 7,6 % (234/3085), 11,3 % (341/3024) et 13,1 % (403/3086) des participants qui ont reçu EVUSHELD et chez qui la présence d'ADA pouvait être évaluée.

Dans l'étude TACKLE, après l'administration d'une dose unique d'EVUSHELD (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab), des anticorps anti-tixagévimab, anti-cilgavimab et anti-EVUSHELD ont été détectés à la suite du traitement chez 7,3 % (27/372), 12,7 % (46/363) et 14,5 % (54/373) des participants chez qui la présence d'ADA pouvait être évaluée, respectivement.

Aucune preuve d'association entre la présence d'ADA et un impact sur la pharmacocinétique ou la sécurité n'a été observée.

Efficacité clinique

Prophylaxie de la COVID-19

PROVENT était un essai clinique de phase III, randomisé (2/1), en double aveugle, contrôlé versus placebo, évaluant EVUSHELD pour la prophylaxie préexposition de la COVID-19 chez des adultes âgés de ≥ 18 ans. Les participants recrutés 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, par exemple les travailleurs de la santé, y compris le personnel des établissements de soins de longue durée, travaillant dans des environnements industriels à haut risque ou vivant à proximité d'une forte densité, y compris les étudiants dans des dortoirs et des casernes militaires). Les participants ont reçu soit 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab soit un placebo, administré sous forme de deux injections intramusculaires distinctes. 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 EVUSHELD et le bras placebo. L'âge médian était de 57 ans (avec 24 % de participants âgés de 65 ans et plus et 4 % des participants âgés de 75 ans et plus), 46 % des participants étaient des femmes, 73 % étaient caucasiens, 3 % étaient asiatiques, 17 % étaient noirs/afro-américains et 15 % étaient hispaniques/latino-américains. Sur les 5 197 participants, 78 % présentaient des comorbidités à l'inclusion ou des caractéristiques associées à un risque accru de COVID-19 sévère, notamment une obésité (42 %), un diabète (14 %), une maladie cardiovasculaire (8 %), un cancer, y compris des antécédents de cancer (7 %), une bronchopneumopathie chronique obstructive (5 %), une maladie rénale chronique (5 %), une maladie hépatique chronique (5 %), des médicaments immunosuppresseurs (3 %) et une maladie immunosuppressive (< 1 %).

L'analyse principale incluait 5 172 participants qui étaient négatifs au SARS-CoV-2 par RT-PCR à l'inclusion, dont 3 441 qui ont reçu EVUSHELD et 1 731 qui ont reçu le placebo. EVUSHELD a réduit de manière significative (valeur de $p < 0,001$) le risque de maladie symptomatique positive au SARS-CoV-2 par RT-PCR (COVID-19) comparé au placebo (Tableau 4). La durée médiane de suivi après l'administration était de 83 jours.

Tableau 4 Incidence de la COVID-19

	N	Nombre d'évènements ^a , n (%)	Réduction du risque relatif, % (IC à 95 %)
EVUSHELD ^b	3 441	8 (0,2 %)	77 % (46, 90)
Placebo	1 731	17 (1,0 %)	

IC = intervalle de confiance, N = nombre de participants dans l'analyse.

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

^b 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.

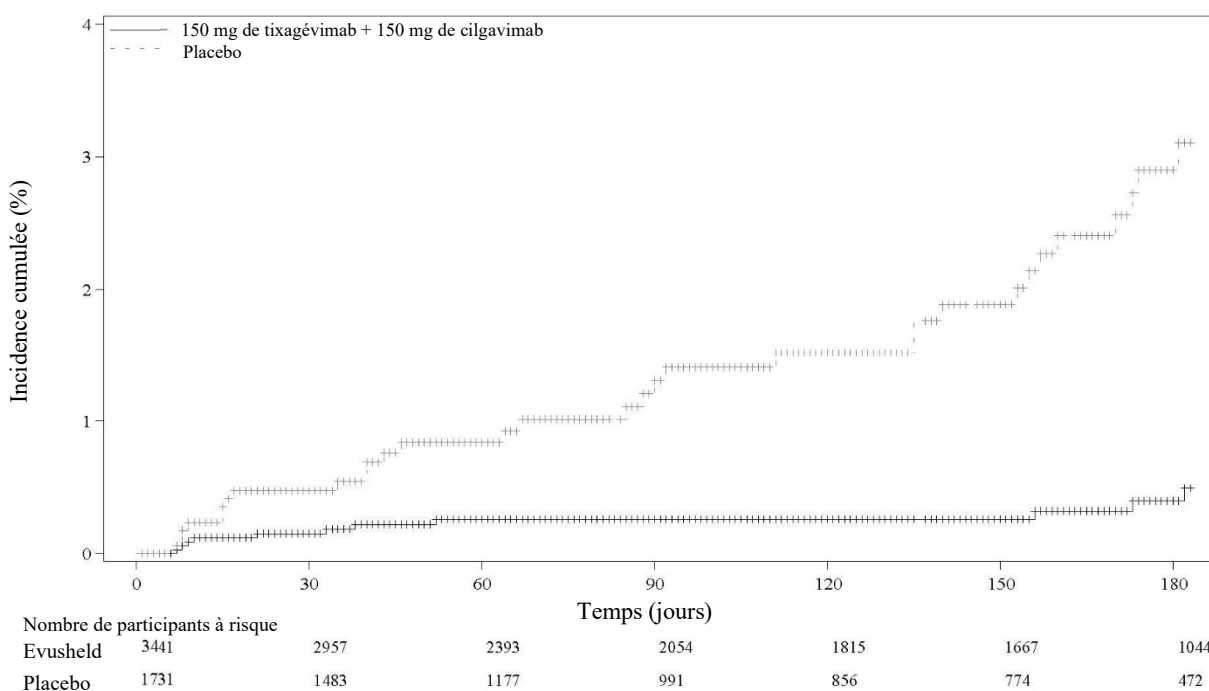
Parmi les participants qui ont reçu EVUSHELD, il n'y a eu aucun événement de COVID-19 sévère/critique (défini comme une maladie symptomatique positive au SARS-CoV-2 par RT-PCR caractérisée au moins par une pneumonie [fièvre, toux, tachypnée ou dyspnée et infiltrats pulmonaires] ou une hypoxémie [$SpO_2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

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

Une analyse post-hoc supplémentaire a été effectuée afin de fournir des données actualisées de tolérance et d'efficacité ; le suivi médian était de 6,5 mois pour les participants des deux bras (EVUSHELD et placebo). La réduction du risque relatif de développer une maladie symptomatique positive au SARS-CoV-2 par RT-PCR était de 83 % (IC à 95 % 66, 91), avec 11/3 441 (0,3 %) événements dans le groupe recevant EVUSHELD et 31/1 731 (1,8 %) événements dans le groupe placebo (voir figure 1). Parmi les participants qui ont reçu EVUSHELD, il n'y a eu aucun cas de COVID-19 sévère/critique, contre cinq cas chez les participants qui ont reçu le placebo.

Dans les analyses exploratoires de tous les participants qui ont reçu EVUSHELD ou un placebo, y compris 25 participants qui se sont révélés par la suite avoir été positifs au SARS-CoV-2 par RT-PCR à l'inclusion, la réduction du risque relatif de maladie symptomatique positive au SARS-CoV-2 par RT-PCR était de 78 % (IC à 95 % 59, 88), avec 14/3 460 (0,4 %) événements dans le bras EVUSHELD et 31/1 737 (1,8 %) événements dans le bras placebo à un suivi médian de 6,5 mois.

Figure 1 Kaplan Meier: Incidence cumulée de la COVID-19 symptomatique



Les variants prédominants du SARS-CoV-2 en circulation pendant la période représentée dans la figure 1 étaient Alpha, Beta, Gamma, Epsilon et Delta. Sur la base de l'incidence des événements du critère d'évaluation principal, la durée d'efficacité était de 6 mois.

Traitement des formes légères à modérées de la COVID-19

TACKLE était un essai clinique de phase III, randomisé (1:1), en double aveugle, contrôlé versus placebo, évaluant EVUSHELD pour le traitement de patients adultes atteints de formes légères à modérées de la COVID-19. L'étude a recruté des individus qui n'avaient pas reçu de vaccin contre la COVID-19, qui n'étaient pas hospitalisés pour un traitement de la COVID-19, et qui présentaient au moins un ou plusieurs symptômes de la COVID-19 d'une gravité au moins légère. Le traitement a été initié dans les 3 jours suivant l'obtention d'un échantillon positif à une infection virale au SARS-CoV-2 et dans les ≤ 7 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19. Les patients ont reçu un traitement standard et soit 300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab (N = 413) soit un placebo (N = 421), administrés sous formes de deux injections intramusculaires distinctes. Les participants ont été stratifiés en fonction du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes (≤ 5 jours contre

> 5 jours) et du risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 (risque élevé versus risque faible).

Les caractéristiques démographiques et celles de la maladie étaient bien équilibrées entre les groupes traitement et placebo. A l'inclusion, l'âge médian était de 46 ans (avec 13 % des sujets âgés de 65 ans et plus), 50 % des sujets étaient des femmes, 62 % étaient caucasiens, 5,6 % étaient asiatiques, 4,0 % étaient noirs et 52 % étaient hispaniques/latino-américains. La majorité des participants (84 %) étaient séronégatifs à l'inclusion, et 90 % étaient considérés comme présentant un risque plus élevé de progression vers une forme sévère de la COVID-19, définis comme étant soit des individus âgés de 65 ans et plus au moment de la randomisation, soit des individus âgés de moins de 65 ans ayant au moins une affection médicale ou un autre facteur les exposant à un risque plus élevé de progression vers une forme sévère de la COVID-19. Les comorbidités à haut risque comprenaient : l'obésité (IMC ≥ 30) (43 %), le tabagisme (actuel ou ancien) (40 %), l'hypertension (28 %), une maladie pulmonaire chronique ou un asthme modéré à sévère (12 %), le diabète (12 %), une maladie cardiovasculaire (y compris antécédents d'accident vasculaire cérébral) (9 %), un état immunodéprimé (du fait d'une greffe d'organe solide, d'une transfusion ou greffe de moelle osseuse, de déficits immunitaires, du VIH, de l'utilisation de corticostéroïdes, ou de l'utilisation d'autres médicaments immunosuppresseurs) (5 %), un cancer (4 %), une maladie rénale chronique (2 %), ou une maladie hépatique chronique (2 %).

A l'inclusion, 88 % des patients avaient un score de 2 et 12 % avaient un score de 3 sur l'échelle de progression clinique de la COVID-19 selon l'OMS, la durée médiane des symptômes avant traitement était de 5 jours.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était un critère composite prenant en considération le développement d'une forme sévère de la COVID-19 ou la survenue d'un décès quelle qu'en soit la cause au Jour 29, chez les participants qui ont reçu un traitement dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes et qui n'étaient pas hospitalisés à l'inclusion. La COVID-19 sévère a été définie comme étant caractérisée par une pneumonie (fièvre, toux, tachypnée ou dyspnée, et infiltrats pulmonaires observés sur une radiographie pulmonaire ou une tomodensitométrie pulmonaire) ou par une hypoxémie ($SpO_2 < 90$ % en air ambiant et/ou détresse respiratoire sévère) et un score de 5 ou plus sur l'échelle de progression clinique de l'OMS. EVUSHELD a démontré une réduction statistiquement significative de la COVID-19 sévère ou des décès quelle qu'en soit la cause par rapport au placebo (Tableau 5). Compte tenu de la petite taille de l'échantillon, aucune conclusion ne peut être tirée concernant l'efficacité chez les patients séropositifs.

Tableau 5 Incidence de la COVID-19 sévère ou de décès quelle qu'en soit la cause jusqu'au Jour 29^a

Population	Traitement	N	Nombre d'événements n (%)	Réduction du risque relatif % (IC à 95 %)	Valeur de p ^a
Patients non hospitalisés recevant une dose ≤ 7 jours après l'apparition des symptômes (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4 %)	50% (15, 71)	p= 0,010
	Placebo	415	37 (8,9 %)		
Tous les participants randomisés, y compris les patients hospitalisés et non hospitalisés (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4 %)	42% (5, 64)	p= 0,028
	Placebo	444	44 (9,2 %)		

IC = Intervalle de confiance, N= Nombre de participants inclus dans l'analyse, mFAS= Ensemble d'analyse complet modifié, FAS= Ensemble d'analyse complet

- Résultats d'un test CMH stratifié en fonction du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes (≤ 5 vs. > 5 jours), et du risque de progression vers une forme sévère de COVID-19 (élevé vs. faible).
- 300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab

Les données de réponse manquantes n'ont pas été imputées.

La réduction du risque relatif était de 67 % (IC à 95 % de 31, 84) chez les patients non hospitalisés ayant reçu une dose dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes ($p=0,002$).

Les résultats du critère composite principal ont été déterminés par l'incidence de COVID-19 sévère. Jusqu'au Jour 29, 7 décès avaient été signalés, 3 dans le bras EVUSHELD et 4 dans le bras placebo. Sur les 7 décès, 2 n'étaient pas liés à la COVID-19. Les deux étaient dans le bras EVUSHELD et ont contribué au critère composite principal.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec EVUSHELD dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en prophylaxie et en traitement de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du tixagévimab et celle du cilgavimab sont comparables, linéaires et dose-proportionnelles entre 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab et 1 500 mg de tixagévimab et 1 500 mg de cilgavimab après une administration intraveineuse unique. L'analyse pharmacocinétique de population des données de volontaires sains et de patients inclus dans trois études de phase III portant sur le tixagévimab et le cilgavimab en prophylaxie pré-exposition (PROVENT), en prophylaxie post-exposition (STORMCHASER) et dans le traitement de la COVID-19 légère à modérée (TACKLE), ainsi que les données provenant de cinq autres études de phase I et II avec des doses allant de 300 mg (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab) à 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) par voie intramusculaire et de 300 mg (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab) à 3 000 mg (1 500 mg de tixagévimab et 1 500 mg de cilgavimab) par voie intraveineuse, confirme la proportionnalité des doses de tixagévimab, de cilgavimab et d'EVUSHELD.

Absorption

Sur la base de la modélisation pharmacocinétique de la population, après l'administration d'une dose intramusculaire unique de 150 mg de tixagévimab et de 150 mg de cilgavimab, la concentration sérique maximale (C_{max}) médiane prédite (intervalle de prédiction [IP] à 90 %) d'EVUSHELD était de 26,9 $\mu\text{g/mL}$ (IP à 90 % : 12,6 ; 53,7), le temps médian pour atteindre la C_{max} (T_{max}) était de 19 jours (IP à 90 % : 5, 45).

Après l'administration d'une dose intramusculaire unique de 300 mg de tixagévimab et de 300 mg de cilgavimab, la C_{max} prédite d'EVUSHELD était de 53,9 $\mu\text{g/mL}$ (IP à 90 % : 25,2 ; 107,3), atteinte après un T_{max} médian de 19 jours (IP à 90 % : 5, 46).

La biodisponibilité absolue estimée était de 67,1 % pour EVUSHELD, de 61,5 % pour le tixagévimab et de 65,8 % pour le cilgavimab.

Distribution

Sur la base d'une modélisation pharmacocinétique, le volume central de distribution était de 3,17 L pour le tixagévimab et de 3,52 L pour le cilgavimab. Le volume de distribution périphérique était de 1,77 L pour le tixagévimab et de 1,82 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) médiane (IC à 95 %) était de 0,050 (0,049 ; 0,052) L/jour pour EVUSHELD, 0,046 (0,044 ; 0,047) L/jour pour le tixagévimab et de 0,052 (0,049 ; 0,054) L/jour pour le cilgavimab avec une variabilité inter-individuelle de respectivement 43 %, 41 % et 44 %. La demi-vie d'élimination terminale médiane (5^{ème} et 95^{ème} percentile) estimée dans la population était de 79 (46 ; 101) jours pour EVUSHELD, 81 (49 ; 106) jours pour le tixagévimab et de 78 (49 ; 97) jours pour le cilgavimab.

Après l'administration d'une dose intramusculaire unique de 150 mg de tixagévimab et de 150 mg de cilgavimab, la concentration sérique médiane prédite d'EVUSHELD était de 24,5 µg/mL (IP à 90 % : 11,8 ; 44,8) au jour 29 et de 6,2 µg/mL (IP à 90 % : 1,8 ; 14,7) au jour 183.

Après l'administration d'une dose intramusculaire unique de 300 mg de tixagévimab et de 300 mg de cilgavimab, la concentration sérique médiane prédite d'EVUSHELD était de 49,1 µg/mL (IP à 90 % : 23,6 ; 89,5) au jour 29 et de 12,5 µg/mL (IP à 90 % : 3,6 ; 29,3) au jour 183.

Il n'y avait pas de différence cliniquement pertinente en ce qui concerne la clairance du tixagévimab ou du cilgavimab entre les participants atteints de COVID-19 recrutés dans l'étude TACKLE et ceux recrutés dans les études de prophylaxie.

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, ainsi l'insuffisance rénale ne devrait pas affecter significativement l'exposition au tixagévimab et au 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 (évaluée par le DFG_e initial et la clairance de la créatinine) 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 devrait être faible.

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

Sujets âgés

Parmi les participants à l'analyse combinée de pharmacocinétique, 17,6 % (N = 871) étaient âgés de 65 ans et plus et 3,2 % (N = 156) étaient âgés de 75 ans et plus. Il n'y a pas de différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab chez les sujets gériatriques (≥ 65 ans) par rapport aux individus plus jeunes.

Population pédiatrique

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

En utilisant une modélisation et simulation pharmacocinétique de population, il est attendu que le schéma posologique recommandé entraîne des expositions sériques au tixagévimab et au cilgavimab comparables chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg à celles observées chez les adultes, puisque des adultes ayant un poids corporel similaire ont été inclus dans les essais cliniques de prophylaxie et de traitement.

Poids corporel élevé

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, une diminution de la concentration sérique maximale d'EVUSHELD et de la concentration à 6 mois a été observée avec l'augmentation du poids corporel. La concentration sérique maximale et la concentration à 6 mois chez un adulte pesant 108 kg (percentile 87,5) ont toutes deux été estimées inférieures d'environ 24 % à celle d'un adulte pesant 81 kg (médiane).

Autres populations particulières

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, le sexe, l'âge, la race, l'origine ethnique, les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'immunodépression n'ont eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme sur la base d'études de liaison tissulaire et d'une étude de toxicité à dose unique chez le singe cynomolgus incluant l'évaluation de la pharmacologie de sécurité et de la tolérance locale.

Risque d'aggravation dépendante des anticorps (ADE) 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 leur association n'ont pas médié l'entrée des pseudovirus dans ces cellules.

Le potentiel d'ADE a également été évalué dans un modèle de primate non humain du SARS-CoV-2 utilisant EVUSHELD. L'administration intravasculaire avant l'inoculation du virus a entraîné une amélioration dose-dépendante de tous les résultats mesurés (ARN viral total dans les poumons ou les muqueuses nasales, taux de virus infectieux dans les poumons basé sur des mesures de TCID₅₀, et lésion pulmonaire et pathologie basées sur des mesures histologiques). Aucun signe de progression de la maladie n'a été observé à aucune des doses évaluées, y compris des doses sous-neutralisantes allant jusqu'à 0,04 mg/kg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine

Chlorhydrate d'histidine monohydraté

Saccharose

Polysorbate 80

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans

Seringues préparées

Les seringues préparées doivent être administrées immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, les durées et conditions de stockage avant et en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à une température comprise entre 2°C et 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.
Ne pas secouer.

Pour les conditions de conservation après la ponction initiale du flacon et la préparation des seringues voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 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.

Flacon de 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.

Présentation : Chaque boîte contient 2 flacons : 1 flacon de tixagévimab et 1 flacon de cilgavimab.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions de manipulation

Ce médicament doit être manipulé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique afin de garantir la stérilité de chaque dose.

Inspecter visuellement les flacons pour vérifier l'absence de particules et d'un changement de couleur. Le tixagévimab et le cilgavimab sont tous deux 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.

Chaque dose de tixagévimab et de cilgavimab est prélevée dans deux seringues distinctes pour être administrée par voie intramusculaire dans deux muscles différents, de préférence dans les muscles glutéaux.

Pour les conditions de conservation des seringues préparées, voir rubrique 6.3.

Toute solution non utilisée doit être jetée.

Elimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1651/001

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

Date de la première autorisation : 25 mars 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
République de Corée

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
Etats-Unis

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092,
République populaire de Chine

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solution injectable
tixagévimab + cilgavimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de tixagévimab contient 150 mg de tixagévimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL).
Chaque flacon de cilgavimab contient 150 mg de cilgavimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon de tixagévimab
1 flacon de cilgavimab
tixagévimab 150 mg/1,5 mL
cilgavimab 150 mg/1,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.
Ne pas secouer.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1651/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

EVUSHELD 150 mg solution injectable
tixagévimab

IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

150 mg/1,5 mL

6. AUTRE

AstraZeneca

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

EVUSHELD 150 mg solution injectable
cilgavimab

IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

150 mg/1,5 mL

6. AUTRE

AstraZeneca

B. NOTICE

Notice : Information du patient

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solution injectable tixagévimab + cilgavimab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que vous ne receviez ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'EVUSHELD et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir EVUSHELD
3. Comment est administré EVUSHELD
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver EVUSHELD
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'EVUSHELD et dans quels cas est-il utilisé

EVUSHELD est composé de deux substances actives : le tixagévimab et le cilgavimab. Ce sont tous les deux des médicaments appelés *anticorps monoclonaux*. Ces anticorps sont des protéines qui se fixent à une protéine spécifique du SARS-CoV-2, le virus à l'origine de la COVID-19. En se fixant sur cette protéine, ils empêchent le virus de pénétrer dans les cellules humaines.

EVUSHELD est utilisé pour la prophylaxie pré-exposition (prévention) de l'infection à la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.

EVUSHELD est utilisé pour traiter les adultes et les adolescents, âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, atteints de la COVID-19 qui :

- ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène pour traiter la COVID-19, et
- présentent un risque élevé de progression vers une forme grave de la maladie selon l'évaluation de leur médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir EVUSHELD

Vous ne devez pas recevoir ce médicament

- si vous êtes **allergique** au tixagévimab, cilgavimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés en rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir EVUSHELD :

- si vous présentez un faible nombre de plaquettes sanguines (qui aident le sang à coaguler), des problèmes de coagulation sanguine ou si vous prenez un médicament pour empêcher la formation de caillots sanguins (un anticoagulant).
- si vous avez déjà eu une réaction allergique sévère ou des problèmes respiratoires après avoir reçu EVUSHELD dans le passé.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère ou consultez immédiatement un médecin :

- si vous remarquez des symptômes d'un **évènement cardiaque**, tels que :
 - douleur thoracique ;
 - essoufflement ;
 - un sentiment général de gêne, de maladie, ou sensation de malaise ;
 - sensation d'étourdissement ou d'évanouissement.
- si vous remarquez des signes d'une **réaction allergique sévère**, tels que :
 - difficulté à respirer ou à avaler ;
 - gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ;
 - démangeaisons sévères de la peau accompagnées de rougeurs cutanées ou de plaques en relief.

Enfants et adolescents

EVUSHELD ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg.

Autres médicaments et EVUSHELD

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, on ne sait pas encore si ce médicament affecte d'autres médicaments ou s'il est affecté par eux.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou pourriez être enceinte, informez votre médecin ou infirmier/ère.

- Il n'existe pas de données suffisantes permettant de garantir que ce médicament peut être utilisé sans danger pendant la grossesse.
- Ce médicament ne sera administré que si les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et l'enfant à naître.

Si vous allaitez, informez votre médecin ou infirmier/ère.

- Il n'est pas encore établi si ce médicament passe dans le lait maternel, ou quels pourraient être les effets sur le bébé ou sur la production de lait.
- Votre médecin vous aidera à décider de la poursuite de l'allaitement ou de l'instauration du traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'EVUSHELD affecte votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment est administré EVUSHELD

La dose recommandée pour la prophylaxie pré-exposition (prévention) est de 300 milligrammes (mg), administrée en deux injections :

- 150 mg de tixagévimab
- 150 mg de cilgavimab

La dose recommandée pour le traitement des formes légères à modérées de la COVID-19 est de 600 mg, administrée en deux injections :

- 300 mg de tixagévimab
- 300 mg de cilgavimab

EVUSHELD est composé de deux solutions distinctes, une contenant le tixagévimab et une contenant le cilgavimab. Elles vous seront administrées par votre médecin ou votre infirmier/ère qui les **injectera chacune dans un muscle distinct**, généralement une dans le muscle de chaque fesse. Les 2 injections seront administrées l'une après l'autre.

Votre médecin ou votre infirmier/ère décidera de la durée de votre surveillance après l'administration du médicament. C'est au cas où vous auriez des effets secondaires.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée ou une éruption cutanée rouge avec démangeaisons ou des plaques en relief)
- réaction au site d'injection (douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement près de l'endroit où l'injection a été faite)

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- réaction liée à l'injection (par exemple, maux de tête, frissons et rougeur, gêne ou douleur à proximité de l'endroit où l'injection a été faite).

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

- réaction allergique soudaine et sévère avec difficulté à respirer, gonflement, étourdissements, pouls accéléré, transpiration et perte de connaissance (anaphylaxie)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, **parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère**. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver EVUSHELD

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère est responsable de la conservation de ce médicament et de l'élimination correcte de tout produit non utilisé. Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de la santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la boîte et du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts :

- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Ne pas congeler.
- Ne pas secouer.
- A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

Les seringues préparées doivent être utilisées immédiatement. Si nécessaire, ne conservez pas plus de 4 heures les seringues préparées à une température comprise entre 2°C et 25°C.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient EVUSHELD

Les substances actives sont :

- tixagévimab – 150 mg dans 1,5 mL de solution.
- cilgavimab – 150 mg dans 1,5 mL de solution.

Les autres composants sont l'histidine, le chlorhydrate d'histidine monohydraté, le saccharose, le polysorbate 80 et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente EVUSHELD et contenu de l'emballage extérieur

EVUSHELD contient deux flacons en verre transparent de solution injectable :

- Tixagévimab solution injectable (opercule de couleur gris foncé) est une solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune.
- Cilgavimab solution injectable (opercule de couleur blanche) est une solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune.

Chaque boîte contient 2 flacons : 1 flacon de tixagévimab et 1 flacon de cilgavimab.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Administration

- Ce médicament doit être manipulé par un professionnel de santé utilisant une technique d'asepsie rigoureuse pour garantir la stérilité de chaque dose.
- Le tixagévimab et le cilgavimab doivent être inspectés visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Le tixagévimab et le cilgavimab sont tous deux 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.
- Après la ponction initiale des flacons, s'il n'est pas utilisé immédiatement, le médicament contenu dans le flacon peut être conservé pendant 4 heures à une température comprise entre 2°C et 25°C. Les durées et conditions de stockage en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.
- Chaque dose de tixagévimab et de cilgavimab est prélevée à l'aide de deux seringues distinctes afin d'être administrée par voie intramusculaire dans deux muscles différents, de préférence dans les muscles glutéaux.
- Un sur-remplissage est inclus dans chaque flacon pour permettre le prélèvement de 1,5 mL. Jeter tout produit inutilisé restant dans le flacon.
- Les seringues préparées doivent être administrées immédiatement.
- Si l'administration immédiate n'est pas possible, les durées et conditions de stockage avant et en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 4 heures à une température comprise entre 2°C et 25°C.

Toute solution non utilisée ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.