

## 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

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 9 décembre 2021,

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 demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire AstraZeneca pour la spécialité EVUSHELD, reçue le 20 octobre 2021 ;  
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;  
Vu la notification indiquant les éléments manquants adressée le 2 novembre 2021 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 3 novembre 2021 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 8 novembre 2021 au demandeur ;  
Vu la demande d'informations complémentaires adressée au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues le 19 novembre 2021 ;  
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 3 décembre 2021, figurant à l'annexe I ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 8 décembre 2021, figurant à l'annexe II ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament EVUSHELD, dans l'indication « prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus » :

- Insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-MIE (patients ayant reçu une greffe d'organe solide, patients atteints d'hémopathie lymphoïde, patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20...)
- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

Le laboratoire AstraZeneca a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament étaient fortement présumées 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 :
  - o Receveurs de greffes d'organes solides ;
  - o Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ;
  - o 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 ;
  - o Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil ;
  - o 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.

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

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré 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, et qu'en France, 7 420 237 cas de COVID-19 confirmés et 118 555 décès dus à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés par Santé publique France en date du 22 novembre 2021. 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 et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire relayées par les associations de patients, aucun médicament ne peut être considéré aujourd'hui comme approprié pour tous les patients
- 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.
- Ce médicament est présumé innovant puisqu'il s'agit notamment d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie de la maladie en termes d'efficacité et de tolérance et apportant un changement substantiel en termes de commodité d'emploi et que le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient. La qualité de la démonstration en termes de réduction de l'incidence des cas d'infections symptomatiques au SARS-CoV-2 repérés virologiquement (test RT-qPCR nasopharyngé positif), survenant après l'injection et avant le jour 183 suivant l'injection du traitement à l'étude est d'environ 80 % (étude PROVENT) ; de plus, la longue demi-vie d'EVUSHELD permet une durée de protection d'au moins 6 mois après l'administration d'une dose unique de 300 mg de l'association.

Concernant l'absence de traitement approprié, le Collège souligne que l'autorisation d'accès précoce en pré exposition a été octroyé à RONAPREVE sur la base d'une extrapolation des données obtenues en post exposition et d'une étude d'utilisation de doses répétées.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

### **EVUSHELD 150 mg/ 150 mg, solution injectable**

<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.

## **Tixagévimab 150mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable (Tixagévimab/cilgavimab)**

du laboratoire AstraZeneca

dans l'indication « en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus :

- Faiblement<sup>3</sup> ou non répondeurs<sup>4</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 :
  - o Receveurs de greffes d'organes solides ;
  - o Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ;
  - o 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 ;
  - o Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil ;
  - o 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 ».

Le Collège indique que la définition des populations éligibles doit se baser prioritairement sur les résultats de la sérologie anti Spike.

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière.

La Collège rappelle que la mise en œuvre des traitements par anticorps monoclonaux, ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et qu'EVUSHELD est destiné à compléter la vaccination contre le SARS-CoV-2.

La Collège relaye la demande de l'ANRS-MIE et des associations de patients sur la nécessité de rendre accessible en ville les anticorps monoclonaux.

Le Collège souhaite souligner la recommandation de l'ANSM de ne pas administrer EVUSHELD en prophylaxie préexposition aux sujets ayant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, diabète, obésité, hypertension, tabagisme, sujet âgé).

Les patients traités doivent être mis en garde vis-à-vis de l'apparition de symptômes cardio-vasculaires de façon à consulter leur médecin dans les meilleurs délais si de tels symptômes étaient observés. Il est également demandé aux professionnels de santé de prendre en compte ce signal dans le suivi de leurs patients recevant EVUSHELD et de procéder à une notification d'effets indésirables le cas échéant.

Une surveillance renforcée des événements cardiovasculaires indésirables sera mise en place dans le cadre du suivi de pharmacovigilance.

---

<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.

#### Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, et figurant à l'annexe III de la présente décision.

#### Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

#### Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 9 décembre 2021.

Pour le collège :  
*La présidente,*  
Pr Dominique LE GULUDEC  
*Signé*

#### ANNEXES :

Annexe I : avis de l'ANSM et ses annexes

Annexe II : avis de la CT

Annexe III : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données