

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
CENTRE DE CRISE SANITAIRE

DATE : 15/12/2021

REFERENCE : MINSANTE N°2021_136

OBJET : Mise à disposition de la bithérapie d'anticorps monoclonaux des laboratoires AstraZeneca : EVUSHELD® (tixagévimab 150 mg / cilgavimab 150 mg)

Pour action ☒

Pour information ☒

Mesdames, Messieurs,

La bithérapie d'Anticorps monoclonaux AstraZeneca EVUSHELD® (tixagévimab 150 mg / cilgavimab 150 mg) a obtenu une autorisation d'accès précoce par la HAS, le 10/12/2021. Cette spécialité est indiquée en prophylaxie préexposition de la Covid-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus, faiblement ou non répondeurs à la vaccination après un schéma vaccinal complet OU non éligibles à la vaccination et à haut risque de forme sévère. Elle est administrée par injection intra-musculaire et nécessite une surveillance des patients pendant 30 min.

	EVUSHELD® anticorps monoclonaux en bithérapie , combinaison de tixagévimab 150 mg et de cilgavimab 150 mg, solution injectable IM	Code UCD 3400890019064
---	--	----------------------------------

Ce traitement à visée prophylactique ne se substitue pas à la vaccination qui doit rester l'option privilégiée.

L'efficacité de ce traitement vis-à-vis du variant omicron (variant B.1.1.529 de la Covid-19 détecté en Afrique de Sud, et classifié VOC (Variant of Concern) par l'OMS) est en cours d'évaluation.

I- Mise à disposition d'EVUSHELD®, bithérapie d'anticorps monoclonaux des laboratoires AstraZeneca en prophylaxie pré-exposition

EVUSHELD® (tixagévimab 150 mg / cilgavimab 150 mg) solution injectable est indiquée en :

Prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus :

- **Faiblement¹ ou non répondeurs²** 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,

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

- 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. **Aussi, il convient de se référer régulièrement aux protocoles temporaires d'utilisation (PUT-RD) consultables sur le site de la HAS pour prendre connaissance des mises à jour (voir ci-dessous le lien vers le site internet de la HAS)-** L'accès précoce implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit notamment les indications, les contre-indications, les conditions de prescription et de dispensation, ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT-RD. La notice en français, non disponible dans les conditionnements du médicament, peut être retrouvée sur les sites de l'ANSM et de la HAS ou sur le site : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304034/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab

II- Éligibilité des patients à la prophylaxie pré-exposition et suivi biologique

Un test virologique de détection du SARS-CoV-2 (RT_qPCR sur prélèvement naso-pharyngé) **négatif** et sérologique quantitative (recherche d'anticorps anti-S) sont nécessaires avant la mise en place d'un traitement en prophylaxie pré-exposition.

Il convient de se référer au RCP de l'AAP qui détaille le suivi biologique du patient.

III- Prescription et administration du traitement

Tout traitement par EVUSHELD® (tixagévimab 150 mg /cilgavimab 150 mg) 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 liée à l'administration ou une réaction allergique.

Il est recommandé de ne pas administrer EVUSHELD®, association de tixagévimab et de cilgavimab chez les patients ayant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire (dyslipidémie, diabète, obésité, hypertension, tabagisme, sujet âgé).

Le prescripteur hospitalier vérifie l'éligibilité du patient et effectue en parallèle de la prescription la déclaration de l'AAP. Une plateforme internet mise à disposition par les laboratoires AstraZeneca via le lien suivant : www.prophylaxie-tixagevimab-cilgavimab.fr. permet d'effectuer la déclaration d'utilisation pour un patient et transmettre les données de suivi prévues par le PUT-RD.

Populations particulières (voir rubrique 5.2 du RCP)

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale et la dialyse ne devraient pas avoir d'impact sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab. 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.

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.**

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.**

Mode d'administration (cf l'infographie en annexe)

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

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

L'administration doit se faire dans un environnement hospitalier permettant la surveillance et la prise en charge de toute **réaction liée à l'administration ou une réaction allergique pendant l'administration et au moins pendant 30 minutes après administration complète du traitement.**

Les établissements doivent en tant que de besoin adapter leurs organisations (circuit COVID +) et définir les modalités d'accueil de ces patients qui permettront d'assurer l'administration du traitement (+/- HDJ, +/- consultations...).

Posologie

La posologie recommandée pour l'association de tixagévimab et de cilgavimab est de 300 mg :

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

Avant toute injection, il est recommandé d'inspecter visuellement les flacons pour vérifier l'absence de particules et d'un changement de couleur et de jeter les flacons si la solution est trouble, d'une couleur anormale ou contient des particules visibles. Le tixagévimab et le cilgavimab sont des solutions limpides à opalescentes, incolores à légèrement jaunes (ne pas secouer les flacons).

Les flacons de tixagévimab et cilgavimab sont sur-remplis : 1.5 ml sont à prélever dans chacun d'eux.

Le temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique protectrice minimale (2,2 µg/ml) est estimée à 6 heures après l'administration. **La durée de protection après l'administration prophylactique d'une dose de 300 mg de l'association de tixagévimab et de cilgavimab est estimée à au moins 6 mois.**

Conditions de conservation

Les flacons de tixagévimab et de cilgavimab sont à conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

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

IV- Surveillance post-traitement :

➔ Données attendues dans le cadre de l'AAP

Les données de suivi attendues sont précisées dans le protocole d'utilisation thérapeutique de l'AAP. Ces données sont renseignées par le médecin ayant assuré la prescription sur la plateforme mise à disposition par les laboratoires AstraZeneca : www.prophylaxie-tixagevimab-cilgavimab.fr.

➔ Pharmacovigilance

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.

Tout effet indésirable suspecté doit être déclaré sans délai via le système national de déclaration sur le site internet www.signalement-sante.gouv.fr ou auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance.

En cas de grossesse en cours, il est nécessaire de faire une déclaration auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou sur <http://www.signalement-sante.gouv.fr>

V- Approvisionnement des établissements, suivi des stocks des PUI et facturation

➔ Modalités d'approvisionnement des établissements de santé

Les spécialités **EVUSHELD® (tixagévimab 150 mg /cilgavimab 150 mg)** sont distribuées à **titre gratuit** aux établissements de santé.

Modalités de distribution

A partir de la **semaine 50**, une première opération de livraison **EVUSHELD® (tixagévimab 150 mg /cilgavimab 150 mg)** par les **laboratoires AstraZeneca** va être effectuée auprès des établissements de santé identifiés par les ARS.

Des livraisons ultérieures seront prévues en tenant compte de la dotation initiale attribuée par région.

En effet, cette dotation a été déterminée en fonction du stock Etat disponible et de la répartition territoriale des patients afin d'assurer une distribution équitable.

Les établissements destinataires sont informés par leur ARS et par les laboratoires AstraZeneca des quantités qui leur seront livrées et des dates de livraison prévues.

➔ Suivi des stocks détenus par les PUI des établissements de santé sur la plateforme e-Dispostock :

Afin d'assurer le suivi des stocks de **EVUSHELD® (tixagévimab 150 mg /cilgavimab 150 mg)** au sein des PUI, la référence a été ajoutée à la liste des UCD des médicaments (Code UCD 3400890019064) sur la plateforme « e-dispostock ». Chaque établissement de santé doit obligatoirement **mettre à jour deux fois par semaine** le nombre d'UCD en stock et dès toute réception.

Un suivi régional (ARS) et national sera effectué pour gérer d'éventuelles tensions et prioriser la livraison de doses le cas échéant. **Ainsi, des dépannages inter établissements peuvent être organisés par les ARS en tant que de besoin.**

➔ Déclaration dans le PMSI

Toute administration de la bithérapie à un patient donne lieu à la transmission d'un FICHCOMP-ATU ou FICHCOMP-AP-AC avec le code UCD correspondant ainsi que le code indication adapté. Cette transmission ne donne lieu à aucune valorisation. L'ensemble des données à transmettre seront présentes dans la mise à jour du mois de janvier du référentiel de codage par indication accès précoce, disponible sur le site du ministère de la santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>

Pour toute question, vous pouvez nous alerter via la boîte générique covid-tension-produits-rea@sante.gouv.fr

Nous tenons à vous remercier pour votre implication et votre mobilisation.

Katia Julienne

Directrice Générale de l'Offre de Soins

Pr. Jérôme Salomon

Directeur Général de la Santé

Signé

Signé

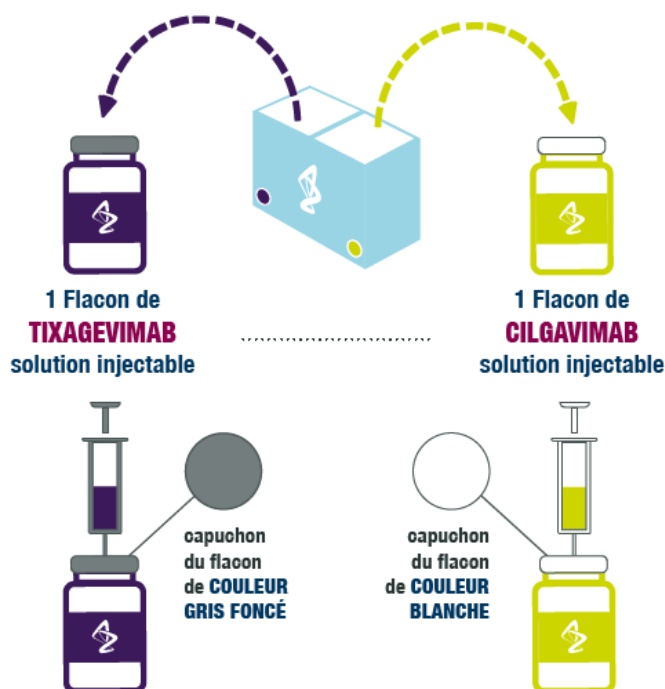
ACCÈS PRÉCOCE | Tixagévimab 150 mg, solution injectable
Cilgavimab 150 mg, solution injectable

AstraZeneca 

MÉTHODE D'ADMINISTRATION ET CONDITIONS DE CONSERVATION

1 CHAQUE ETUI CONTIENT 2 FLAONS DISTINCTS

1 flacon contient du **TIXAGEVIMAB** et 1 flacon contient du **CILGAVIMAB**
Les 2 flacons ont des étiquettes de **COULEURS DIFFÉRENTES**



CONSERVER
au réfrigérateur.
(2°C - 8°C)

NE PAS CONGELER !

SERINGUES PRÉPARÉES
administration
immédiate

➔ **SI IMPOSSIBILITÉ :**

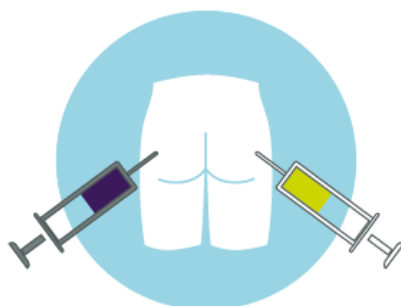
- conserver au réfrigérateur
(2°C - 8°C)
- OU**
- à température ambiante
(≤ 25°C)

NE PAS DÉPASSER
4 HEURES avant
l'administration

NE PAS SECQUER et
NE PAS MÉLANGER
les 2 solutions

2 LA VOIE D'ADMINISTRATION EST INTRAMUSCULAIRE - IM

Chaque flacon doit être **ADMINISTRÉ CONSECUTIVEMENT A DEUX POINT D'INJECTION DISTINCTS**
de préférence **UNE INJECTION DANS CHAQUE MUSCLE GLUTEAL**



NE PAS INJECTER PAR
VOIE INTRAVEINEUSE
uniquement par voie IM

Informations
détaillées sur ce médicament
disponibles sur le site internet de
l'Agence européenne des médicaments
www.ema.europa.eu



Informations
complémentaires sur le Résumé
des Caractéristiques du Produit
www.sftoHAS.com



Informations
complémentaires sur le Résumé
des Caractéristiques du Produit
www.sftoANSM.com

