

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
DIRECTION GÉNÉRALE DE L'OFFRE DE SOIN
CENTRE DE CRISE SANITAIRE

DATE : 25/04/2022

REFERENCE : MARS N°2022-17

OBJET : ÉVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE PAR LA BITHÉRAPIE D'ANTICORPS MONOCLONAUX DES LABORATOIRES ASTRAZENECA : EVUSHELD® (TIXAGEVIMAB 150 MG /CILGAVIMAB 150 MG)

Pour action

☐ Établissements médico-sociaux

☒ Établissements hospitaliers

Pour information

☒ DGOS

☒ ARS

☒ SpF

☒ DGCS

☒ ARS de Zone

☒ ANSM

☐ Autre :

Mesdames, Messieurs,

La bithérapie d'anticorps monoclonaux du laboratoire AstraZeneca, Evusheld® (tixagévimab 150 mg /cilgavimab 150 mg) est disponible dans l'indication : « *Prophylaxie pré-exposition du Covid-19 chez les patients adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :*

- *Ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement¹ ou non répondeurs² après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur :*
- *OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de Covid-19.*

L'association de tixagévimab et de cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2. Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique ».

Ce médicament a obtenu une autorisation d'accès précoce le 09 décembre 2021, puis une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 25 mars 2022.

Evusheld® est actuellement mis à disposition sur le territoire dans le cadre de son autorisation d'accès précoce, dont l'utilisation est définie et encadrée par le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD), disponibles sur les sites de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)³ et de la Haute autorité de santé (HAS)⁴.

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-CoV2)

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

³ Patient faiblement répondeur défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/mL et après un schéma vaccinal complet et conformément aux recommandations (comprenant au moins 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV2).

³ <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld>

⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3304020/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab

I. Evolution de la posologie

Les dernières données *in vitro* de séro-neutralisation font état d'une perte significative d'activité de la bithérapie Evusheld® vis-à-vis du variant Omicron, et en particulier du sous-variant BA.1.

Sur la base des données disponibles et d'un avis de l'ANRS – Maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE), l'ANSM a publié une mise à jour du RCP d'Evusheld® dans le cadre de son autorisation d'accès précoce. Cette version actualisée prévoit un doublement de la dose ou une réduction du délai d'administration entre 2 doses afin de maintenir l'efficacité d'Evusheld®. Cette évolution du schéma posologique a aussi été recommandée par le Collège de la HAS dans sa décision du 17 mars 2022⁴.

Rubrique 4.2 du RCP actualisée : « La posologie évaluée pour l'association de tixagévimab et de cilgavimab est de 300 mg administrés consécutivement à deux points d'injection distincts. Une dose plus élevée à 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) ou une ré-administration plus rapprochée pourrait restaurer l'efficacité sur les sous-variants Omicron. »

Tableau 1 Posologie du tixagévimab et du cilgavimab.

Dose de l'association de tixagévimab et de cilgavimab	Dose d'anticorps	Nombre de flacons nécessaires	Volume à prélever dans le flacon
300 mg	tixagévimab 150 mg	1 flacon	1,5 mL
	cilgavimab 150 mg	1 flacon	1,5 mL
600 mg	tixagévimab 150 mg	2 flacons	3 mL au total (soit 1,5 mL par flacon)
	cilgavimab 150 mg	2 flacons	3 mL au total (soit 1,5 mL par flacon)

Dans son avis du 11 avril 2022 relatif à l'utilisation d'Evusheld® en prophylaxie pré-exposition de Covid-19⁵, le Haut Conseil de santé publique (HCSP) recommande pour les patients :

- relevant des indications d'Evusheld® et recevant une première-dose : l'administration d'une dose de 600 mg (300mg de tixagévimab/300mg de cilgavimab) ;
- ayant déjà reçu une injection d'Evusheld® : l'administration d'une deuxième dose de 300 mg (150 mg de tixagévimab/150 mg de cilgavimab) dans la mesure du possible et, le cas échéant, le plus rapidement possible.

Pour établir ses recommandations le HCSP a tenu compte des conséquences de l'émergence du variant Omicron et de ses sous-variants BA.1 et BA.2 sur l'efficacité protectrice d'Evusheld®, de la vulnérabilité de la population cible concernée par les indications d'Evusheld®, des avis d'agences du médicament et autorités de régulation, de l'absence de données d'efficacité clinique robustes.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques. Des investigations sont en cours pour conforter ce schéma posologique.

II. Evolution de la population cible

Dans sa décision du 17 mars⁴, le Collège de la HAS recommande :

- d'étendre l'accès aux enfants âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg ;
- d'élargir la population éligible à l'ensemble des patients immunodéprimés non ou faiblement répondeurs à la vaccination.

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

Cécile Lambert

Cheffe de service

Directrice Générale de l'Offre de Soins par intérim

Signé

Dr. Grégory EMERY

Directeur Général adjoint de la Santé

Signé

⁵ [Utilisation d'Evusheld® en prophylaxie pré-exposition de Covid-19 \(hcsp.fr\)](https://www.hcsp.fr/Utilisation-d-Evusheld-en-prophylaxie-pre-exposition-de-Covid-19)