

**MINISTRE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE
DIRECTION GENERALE DE LA SANTE
CENTRE DE CRISE SANITAIRE**

DATE : 15/03/2021

REFERENCE : MARS N°2021_20

OBJET : Bithérapies d'anticorps monoclonaux : Approvisionnement des établissements de santé et prise en charge des patients à risque élevé d'évolution vers les formes graves de la COVID-19

Pour action

- Etablissements hospitaliers et médico-sociaux
- SAMU / Centre 15

Pour information

- DGOS/DGS
- ARS
- SpF
- DGCS
- ARS de Zone
- ANSM
- Autre : LBM publics et privé

Mesdames, Messieurs,

Après la mise à disposition du BAMLANIVIMAB en monothérapie des laboratoires Lilly, deux bithérapies d'anticorps monoclonaux viennent compléter les mesures thérapeutiques déjà mises en place pour traiter les patients susceptibles de développer des formes graves de la COVID-19. Il s'agit des spécialités pharmaceutiques suivantes :

- ➔ CASIRIVIMAB et IMDEVIMAB 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion des laboratoires ROCHE ;
- ➔ BAMLANIVIMAB et ETESEVIMAB 700 mg/20 mL solutions à diluer pour perfusion des laboratoires LILLY.

I- Mise à disposition de deux bithérapies d'anticorps monoclonaux pour le traitement de certaines formes symptomatiques légères à modérées de la COVID-19 chez les patients adultes.

Ces deux premières associations d'anticorps monoclonaux sont disponibles en France, sous le statut d'ATU de cohorte, en semaine 10. D'autres anticorps monoclonaux sont en cours d'évaluation.

Ces associations d'anticorps monoclonaux sont indiquées dans le traitement des formes symptomatiques légères à modérées de la COVID-19 chez les adultes ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19. Les patients ne doivent pas nécessiter une oxygénothérapie du fait de la COVID-19.

Pour être éligibles au traitement, les patients doivent être en capacité de **recevoir le traitement dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes**.

La prescription de ces médicaments bénéficiant d'une ATU de cohorte (lien vers le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr, rubrique ATU) est réservée à un médecin hospitalier et son administration intraveineuse doit être réalisée et surveillée dans un environnement hospitalier.

Tenant compte de l'avis de l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes, les populations éligibles à ces deux associations d'anticorps monoclonaux sont définies comme suit :

1. Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :

- Chimiothérapie en cours
- Transplantation d'organe solide
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse
- Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur
- Traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines
- Traitement immunosuppresseur incluant rituximab

2. Les patients à risque de complications :

- *Les patients parmi la liste suivante quel que soit l'âge :*
 - Fibrose pulmonaire idiopathique
 - Sclérose latérale amyotrophique
 - Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes
 - Myopathies avec capacité vitale forcée <70%
 - Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)
 - Trisomie 21
- *Les patients entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies suivantes :*
 - Obésité (IMC>30)
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique
 - Hypertension artérielle compliquée
 - Insuffisance cardiaque
 - Diabète (de type 1 et de type 2)
 - Insuffisance rénale chronique

3. Les patients de plus de 80 ans

La population cible est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique.

Les patients présentant les caractéristiques suivantes sont exclus de l'ATU de cohorte :

- Patient nécessitant une oxygénothérapie du fait de la COVID-19
- Patient ayant une forme sévère de la COVID-19
- Hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP
- Patient chez lequel un variant porteur de la mutation E484K (ou d'autres variants selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) est détecté avant le traitement (le résultat du test de criblage est un prérequis au traitement dans les territoires où la circulation de ces variants est >10%)

Il convient de se référer régulièrement au protocole temporaire d'utilisation (PUT) consultable sur le site de l'ANSM pour prendre connaissance des mises à jour.

II- Communications et informations mises à disposition

- ➔ **Des infographies destinées au patient et une autre destinée aux professionnels de santé sont téléchargeables sur le site internet du ministère (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/>). Elles précisent notamment les critères d'éligibilité et les modalités d'orientation des patients.**
- ➔ **La liste des établissements disposant d'un stock de ces médicaments est mise en ligne sur Santé.fr depuis le 1^{er} mars 2021.**

III- Prise en charge des patients éligibles

La précocité d'administration et la nécessité d'un suivi de l'efficacité et la tolérance du traitement sont les conditions essentielles pour garantir une bonne efficacité et sécurité de ces bithérapies.

Le traitement devra être administré dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes chez les patients ayant un test diagnostic positif par RT-PCR nasopharyngé. Un test de criblage pour la détection d'éventuels variants porteurs de la mutation E484K (ou d'autres variants selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) devra systématiquement être réalisé avant le traitement pour adapter la surveillance virologique. Le résultat de ce test est obligatoire avant d'administrer le traitement dans les territoires où la circulation de ces variants est > 10%¹ (voir PUT de l'ATU).

Les médecins généralistes ou spécialistes devront orienter sans délai les patients éligibles à ces traitements.

→ Nécessité d'un suivi virologique :

La mutation E484K est péjorative pour l'activité du casirivimab et du bamlanivimab, voire de l'association [casirivimab et imdevimab] ou [bamlanivimab et etesevimab] et pourrait émerger sous traitement. Par rapport à une monothérapie, une bithérapie est susceptible de limiter le risque d'émergence de variants.

Les patients doivent donc faire l'objet d'un suivi virologique à J+7 post-traitement.

Le suivi virologique et les modalités d'isolement du patient sont détaillés à la rubrique V de ce document.

→ Le rôle du professionnel de santé (notamment médecin généraliste et médecin spécialiste) est essentiel pour la réussite de la prise en charge par anticorps monoclonaux. Il consiste à :

- Pré-identifier la population cible au sein des patients dont il assure le suivi ; au regard des éléments des PUT et RCP des ATU de cohorte des associations d'anticorps monoclonaux consultables sur le site de l'ANSM ;
- Les informer de l'existence de ces traitements et des conduites à tenir en cas d'apparition de symptômes ;
- Les orienter **très rapidement** après l'apparition de symptômes vers les tests diagnostiques puis les lieux d'administration de ces traitements selon l'organisation locale retenue ;
- Participer au suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement et au respect des mesures d'isolement renforcé si nécessaire.

→ Modalités d'orientation de la prise en charge du patient :

- **Si le praticien exerce en ville, il contacte le SAMU/centre 15** qui lui donne l'information de l'établissement de santé en capacité à administrer le traitement au patient dans un délai compatible avec les indications ou le praticien contacte directement le centre d'administration lorsqu'il en connaît l'existence.
- **S'ils'agit d'un praticien hospitalier :**
 - Si l'établissement dispose d'anticorps monoclonaux, il organise la prise en charge du patient, en lien avec les organisations mises en place *in situ*,
 - Si l'établissement ne dispose pas d'anticorps monoclonaux, **il contacte le SAMU/centre 15** qui lui donne l'information de l'établissement de santé en capacité à administrer le traitement au patient dans un délai compatible avec les indications.

Dans tous les cas, le médecin hospitalier confirme l'éligibilité du patient au traitement pour la prescription.

→ Adaptation des organisations hospitalières

Par ailleurs, les établissements doivent en tant que de besoin adapter leurs organisations rapidement (circuit COVID +), pour définir les modalités de contact des patients de leur file active et permettre l'accueil des patients au sein d'unités de soins qui assureront l'administration (SAU +/- HDJ +/- unité créée). Un recours aux UHCD peut être envisagé.

Enfin, il est essentiel d'envisager comment l'articulation avec la médecine de ville peut être facilitée.

¹ Données épidémiologiques disponibles sur le site : <https://www.santepubliquefrance.fr/>

Les SAMU/centres 15 doivent connaître en temps réel les établissements disposant d'un stock de médicaments. Cette liste leur est fournie par les ARS et mise en ligne sur santé.fr. Le SAMU-Centre 15 peut être amené à organiser le transport sanitaire urgent vers l'établissement de santé en capacité d'administrer le traitement.

IV- Prescription et administration du traitement :

Tout traitement par une de ces associations d'anticorps monoclonaux doit être administré et supervisé par un professionnel de santé qualifié dans un établissement de santé. Le traitement doit être administré dans des conditions permettant de prendre en charge une réaction liée à la perfusion ou une réaction allergique.

→ Prescription médicament et déclaration d'ATU de cohorte

Le prescripteur hospitalier valide l'éligibilité du patient et effectue en parallèle de la prescription la déclaration de l'ATU sur la plateforme dédiée.

Chaque laboratoire met à disposition une plateforme internet afin que le prescripteur puisse effectuer la déclaration d'utilisation pour un patient et transmettre les données de suivi prévues à J+7 et J+30 (et à d'éventuelles visites additionnelles en fonction de la détection de variant et de l'excrétion de la charge virale).

Compte tenu des modalités d'authentification du praticien mises en place, ces éléments ne peuvent être transmis que par le médecin hospitalier ayant effectué la déclaration d'ATU pour le patient concerné.

Cette plateforme sera accessible à compter de l'entrée en vigueur de l'ATU via les liens suivants :

- **BAMLANIVIMAB et ETESEVIMAB 720 mg / 20 mL, laboratoires LILLY** www.atu-bamlanivimab.com
- **CASIRIVIMAB et IMDEVIMAB 120 mg/mL, laboratoires ROCHE** www.atu-casirivimab-imdevimab.fr/

→ Modalités de conservation et d'administration :

Les flacons de [casirivimab et imdevimab] ou [bamlanivimab et etesevimab] doivent être conservés au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Ils ne doivent pas être congelés ni agités. Une fois ouvert, le médicament doit être dilué immédiatement selon les conditions définies au 6.6 du RCP de l'ATU.

Il convient de se référer au RCP de l'ATU qui détaille pour chaque association les modalités de mise en œuvre de dilution et d'administration. D'une manière générale, les bithérapies doivent être administrées en association, par perfusion intraveineuse au moyen d'une ligne de perfusion intraveineuse munie d'un filtre stérile d'appoint ou en ligne de 0,2/0,22 micron

V- Surveillance per et post-traitement :

→ Surveillance lors de l'administration

En raison du **risque de réactions d'hypersensibilité et de réactions liées à la perfusion**, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite pendant l'administration et au moins **pendant 1 heure après administration complète du traitement** dans ou à proximité du service où le patient a reçu son traitement.

→ Conduite à tenir post-administration de l'association et risque de sélection de mutants résistants

A J7 après administration : le médecin prescripteur prévoit une **visite à domicile** par un professionnel de santé au cours de laquelle un **test RT PCR nasopharyngé doit être effectué**. En cohérence avec l'avis de l'ANRS-MIE, en cas de **valeur de la charge virale moyenne exprimée en CT inférieure à 31** ou d'**absence de décroissance de la charge virale à J+7**, un **suivi virologique renforcé** doit se mettre en place comportant un test par **RT-PCR nasopharyngé** et la **recherche de variants**. Le calendrier des visites supplémentaires est à décider en collégialité entre cliniciens et virologues.

Dans le cas où un variant porteur de la mutation E484K (ou d'autres variants selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) serait détecté, un protocole strict d'isolement du patient et de ses éventuels contacts doit être mis en place immédiatement selon les recommandations en vigueur.

A environ 1 mois après l'administration: Le prescripteur prévoit **une visite** sur site ou une visite par téléphone avec le patient (Fiche de suivi).

➔ **Données attendues dans le cadre de l'ATU de cohorte**

Les données de suivi attendues sont précisées dans le Protocole d'utilisation temporaire de l'ATU. Ces données sont renseignées par le médecin ayant assuré la prescription sur la plateforme mise à disposition par Roche et Lilly.

➔ **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.

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

➔ **Modalités d'approvisionnement des établissements de santé**

Les spécialités pharmaceutiques en association [casirivimab et imdevimab] ou [bamlanivimab et etesivimab] **solutions à diluer pour perfusion** sont distribuées **à titre gratuit** aux établissements de santé.

Afin de permettre une sécurisation de l'organisation de la prise en charge de tous les patients COVID-19 répondant à l'indication de ces association d'anticorps monoclonaux, les doses disponibles seront livrées en début de S11 auprès de plus d'une centaine d'**établissements de santé**, soit au moins un établissement par département. Cette liste a été consolidée en amont avec chacune des ARS.

En fonction de l'incidence locale de certains variants, les quantités allouées pourront être adaptées.

Les établissements destinataires seront informés par leur ARS des quantités qui leur seront livrées, tenant compte de leurs consommations.

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

Afin d'assurer le suivi des stocks des associations [casirivimab et imdevimab] ou [bamlanivimab et etesivimab] au sein des PUI, ces spécialités seront ajoutées à la liste des UCD de référence des médicaments sur la plateforme « e-dispostock ». Chaque établissement de santé doit obligatoirement **mettre à jour trois fois par semaine** le nombre de flacons 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 avec les codes UCD correspondant et le code indication mentionnés ci-dessous. Cette transmission ne donne lieu à aucune valorisation.

Libellé CIP	Exploitant	Code UCD13	Code CIP 13	Montant déclaré	Code indication En association
BAMLANIVIMAB 35MG/ML INJ 20ML1	LILLY FRANCE	3400890010627	34009 589 030 1 4	0,000€	CBAML02
ETESEVIMAB LLF 35MG/ML FL20ML	LILLY FRANCE	3400890011310	34009 589 031 8 2	0,000€	CETES01
CASIRIVI/IMDRCH120MG/ML 20ML	ROCHE	3400890011150	34009 589 030 8 3	0,000€	CCASIO1
CASIRIVI/IMDRCH120MG/ML 6ML	ROCHE	3400890011167	34009 589 030 9 0	0,000€	CCASIO1

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

DIFFUSION RESTREINTE