

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

DATE : 19/08/2021

REFERENCE : MARS N°2021_41

OBJET : Bithérapie d'anticorps monoclonaux (casirivimab et imdevimab 120 mg/mL, Roche) : Approvisionnement des établissements de santé et extension d'indication en prophylaxie chez les patients à risque d'évolution vers les formes graves de la COVID-19 et en cas de réponse vaccinale inadaptée.

Pour action

☒ Établissements médico-sociaux

☒ Établissements hospitaliers

Pour information

☒ DGOS

☒ ARS

☒ SpF

☒ DGCS

☒ ARS de Zone

☒ ANSM

☒ Autre :

Mesdames, Messieurs,

Dans le contexte du besoin exprimé par l'ANRS-MIE d'élargir le traitement des patients ambulatoires atteints d'une infection au SARS-CoV-2 (MARS 2021-20), à la **prophylaxie pré-exposition et post-exposition de la COVID-19**, une demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) a été sollicitée par le **laboratoire ROCHE pour la bithérapie d'anticorps monoclonaux RONAPREVE® (CASIRIVIMAB et IMDEVIMAB 120 mg/mL solution à diluer pour perfusion)**.

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

A noter, que l'ATU de cohorte (ATUc) relative aux traitements des formes légères à modérées de la COVID-19 chez les patients à risque de développer des formes graves est toujours en cours.

I- Mise à disposition de la bithérapie d'anticorps monoclonaux RONAPREVE® en prophylaxie pré-exposition et post-exposition

L'association d'anticorps monoclonaux RONAPREVE® est indiquée :

- en **prophylaxie pré-exposition** de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, **non répondeurs** à la vaccination
- en **prophylaxie post-exposition** de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, **non répondeurs ou faiblement répondeurs** à la vaccination

après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations vaccinales 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,
- 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 tyrosine kinase de Bruton ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil,
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif.

Ou les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus **séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination** et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à **haut risque de forme grave de la COVID-19**.

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 :

- [Pré-exposition](#)
- [Post-exposition](#)

II- Communications et informations mises à disposition

- ➔ Des infographies destinées 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.

III- Prise en charge des patients éligibles à la prophylaxie

- ➔ Le suivi virologique du patient

Prophylaxie pré-exposition

Un test virologique de détection du SARS-CoV-2 **négatif** est nécessaire avant la mise en place d'un traitement en prophylaxie pré-exposition.

Tous les patients feront l'objet d'une surveillance virologique et immunologique avant chaque administration du casirivimab et de l'imdevimab par un test RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé et un dosage des anticorps anti-S et anti-N. Si le test RT-PCR s'avérait positif, une détection moléculaire du génome viral et une recherche de mutations pouvant être péjoratives pour la réponse au casirivimab notamment en position 484 de la spicule virale (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) devront être réalisées. Le traitement prophylactique devra être arrêté et la prise en charge du patient réévaluée.

En fonction des résultats des tests virologiques, le calendrier des visites supplémentaires sera adapté en collégialité entre cliniciens et virologues avec des mesures d'isolement à mettre en place en tenant compte des recommandations en vigueur.

Prophylaxie post-exposition

Un test virologique de détection du SARS-CoV-2 **négatif** est nécessaire avant la mise en place d'un traitement en prophylaxie post-exposition.

Tous les patients feront l'objet d'une surveillance virologique à J7 post-traitement par un test RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé, et s'il s'avérait positif, une détection moléculaire du génome viral et une recherche de mutations pouvant être péjoratives pour la réponse au casirivimab notamment en position 484 de la spicule virale (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires). En fonction des résultats, le calendrier des visites supplémentaires sera adapté en collégialité entre cliniciens et virologues avec des mesures d'isolement à mettre en place en tenant compte des recommandations en vigueur.

- ➔ 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 AAP 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 et les orienter pour leur permettre de bénéficier des traitements en prophylaxie ;
- Participer au suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement et au respect des mesures d'isolement renforcé si nécessaire.

IV- Rappel des éléments diffusés relatifs aux traitements curatifs par bithérapies d'anticorps monoclonaux

Les différentes informations sont disponibles dans les documents suivants :

MARS 2021-20

MINSNATE 2021-40

DGS URGENT 2021-30

Il est rappelé qu'en fonction de la circulation des variants, en particulier s'agissant des variants bêta, gamma et delta, la bithérapie casirivimab/imdevimab de Roche/Regeneron doit être privilégiée.

V- Prescription et administration du traitement :

Tout traitement par RONAPREVE 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'ATUc/AAP

Le prescripteur hospitalier valide l'éligibilité du patient et effectue en parallèle de la prescription la déclaration de l'ATUc/AAP 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 dans le PUT-RD.

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'ATUc/AAP pour le patient concerné.

Cette plateforme est accessible via les liens suivants :

RONAPREVE® laboratoires ROCHE

www.atu-casirivimab-imdevimab.fr/

→ Modalités de conservation et d'administration :

Les flacons de RONAPREVE [casirivimab et imdevimab] 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 à la rubrique 6.6 du RCP de l'ATUc/AAP.

La dose recommandée en prophylaxie pré-exposition est une dose initiale de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés ensemble soit en perfusion IV unique soit par injection SC puis, toutes les 4 semaines, une dose de 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab par perfusion IV ou injection SC.

La dose recommandée en prophylaxie post-exposition est une dose unique de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés ensemble en une seule perfusion IV.

Il convient de se référer au RCP de l'ATUc/AAP qui détaille 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.

VI- 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.

→ **Données attendues dans le cadre de l'AAP**

Les données de suivi attendues sont précisées dans le protocole d'utilisation thérapeutique de l'ATUc/AAP. Ces données sont renseignées par le médecin ayant assuré la prescription sur la plateforme mise à disposition par Roche.

→ **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.

VII- Accès compassionnel

Dans le cas d'un patient ne pouvant être traité dans le cadre de l'ATUc/AAP, le prescripteur hospitalier peut, par l'intermédiaire du pharmacien d'établissement de santé, faire une demande d'accès compassionnel (ATU nominative) auprès de l'ANSM via l'application web e-SATURNE (www.ansm.sante.fr, faire une demande d'ATU).

Dans le cadre du suivi de ces accès compassionnels/ATU nominatives, le suivi des patients et la déclaration des effets indésirables doit être conforme aux procédures décrites dans le PUT-RD.

VIII- Extension de la durée de conservation de certains lot de bithérapie d'anticorps monoclonaux

L'ANSM a donné un avis favorable pour une **extension de septembre 2021 à décembre 2022** de la durée de conservation du **lot N7533B03 de l'association Casirivimab/Imdevimab**, solution à diluer pour perfusion 1 332 mg/11,1 mL.

Concernant le ré-étiquetage, les modalités et le calendrier seront portées à la connaissance des pharmacies à usage intérieur par le laboratoire dans les prochains jours.

IX- 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 associations d'anticorps monoclonaux, les doses disponibles ont été livrées 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 de l'association [casirivimab et imdevimab] au sein des PUI, ces molécules ont été ajoutées à la liste des UCD de référence des médicaments sur la plateforme « e-dispostock ». Chaque établissement de santé doit obligatoirement **mettre à jour deux 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 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 d'août 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>

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

Katia Julienne

Directrice Générale de l'Offre de Soins

Signé

Pr. Jérôme SALOMON

Directeur Général de la Santé

Signé