

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

DATE : 04/01/2022

REFERENCE : MARS N°2022-02

OBJET : Mise à jour des informations relatives à l'utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19 liée au SARS-CoV-2 : impact de la diffusion du variant Omicron.

Pour action

☐ Établissements médico-sociaux

☒ Établissements hospitaliers

Pour information

☒ DGOS

☒ ARS

☒ SpF

☒ DGCS

☒ ARS de Zone

☒ ANSM

☐ Autre :

Mesdames, Messieurs,

Mesdames, Messieurs,

La situation actuelle de circulation en France du variant Omicron, majoritaire sur le territoire, porteur de multiples mutations sources d'échappement immunitaire et résistant partiellement ou totalement à l'activité neutralisante de certains anticorps monoclonaux, conduit à une mise à jour des informations relatives à leur utilisation dans les diverses situations médicales curatives et prophylactiques.

Activité des anticorps monoclonaux disponibles vis-à-vis du variant Omicron :

- Concernant la **bithérapie Lilly**, Bamlanivimab + Etesevimab, une perte totale d'activité neutralisante de chacun des deux anticorps du cocktail est constatée.
- Concernant la **bithérapie Roche**, Casirivimab + Indevimab (Ronapreve®), une perte totale d'activité neutralisante de chacun des deux anticorps du cocktail est constatée.
- Concernant la **bithérapie AstraZeneca**, Tixagevimab + Cilgavimab (Evusheld®), la combinaison des deux anticorps conserve une activité neutralisante malgré une perte partielle d'activité sur Omicron.
- Concernant la **monothérapie Celltrion**, Regdanvimab, non disponible à ce jour en France, une perte totale d'activité neutralisante est constatée.
- Concernant la **monothérapie GSK**, sotrovimab (Xevudy®), qui a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché le 17 décembre 2021, elle devrait faire l'objet d'un avis pour un accès précoce (HAS et ANSM) courant janvier (en curatif). Les données consolidées *in vitro* montrent un maintien de l'activité sur Omicron.

Synthèse de l'activité, à date, des anticorps monoclonaux disponibles (en stock dans les PUI) en France :

Liste des anticorps monoclonaux à disposition	Préventif pré-exposition	Préventif post-exposition	Curatif à domicile	Curatif hospitalier
ASTRA-ZENECA Evusheld®	OUI	NON	NON	NON
ROCHE Ronapreve®	NON, passage vers Evusheld®	OUI uniquement si Delta	OUI uniquement si Delta	OUI uniquement si Delta
LILLY Bamlanivimab + Etesevimab	NON	NON	NON	NON

Se référer aux avis de la HAS et de l'ANSM ainsi qu'aux RCP en vigueur pour connaître les indications exactes

Il est une nouvelle fois demandé à l'ensemble des professionnels de santé qui suivent les **patients à risque de faire des formes graves et non/mauvais répondeurs aux vaccins, comme les patients immunodéprimés, de les contacter sans délai** pour évoquer avec eux les possibilités thérapeutiques en préventif/prophylaxie, ou en curatif dès réception du résultat positif du test.

I- Utilisation en situation curative

Concernant les anticorps monoclonaux :

- La monothérapie Lilly, Bamlanivimab, a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) **clôturée le 31 décembre 2021**. Le médicament **ne doit donc plus être administré** et les stocks doivent être détruits selon les modalités habituelles, accompagné de certificat de destruction à transmettre à qualite_covid19@santepubliquefrance.fr.
- La bithérapie Lilly, Bamlanivimab + Etesevimab, faisait l'objet d'une **ATU suspendue le 31 décembre 2021**. Compte tenu de l'émergence du variant Omicron, et de l'activité non optimale sur le variant Delta, la bithérapie Bamlanivimab + Etesevimab **ne doit plus être administrée aux patients**. Les stocks, bien identifiés, sont à conserver dans les PUI. Les stocks qui arriveraient à péremption doivent être détruits selon les modalités habituelles, accompagné de certificat de destruction à transmettre à qualite_covid19@santepubliquefrance.fr.
- L'utilisation de la bithérapie Roche, Casirivimab + Imdevimab (Ronapreve®), doit être exclusivement **réservé aux infections Delta et ne peut être réalisée qu'après criblage** à la recherche du type de variant infectant le patient : l'activité neutralisante du médicament reste conservée en présence du variant Delta ; **en présence du variant Omicron ce traitement ne doit pas être administré**. Dans la situation actuelle, compte tenu des délais parfois très longs pour obtenir les résultats des tests de criblage, au regard de la situation épidémiologique au niveau local, un accès au Ronapreve pourra être envisagé au cas par cas après accord de l'ANSM via une autorisation d'accès compassionnel (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>).

En dehors des anticorps monoclonaux dirigés contre le virus, d'autres traitements disposent d'une autorisation de mise sur le marché. Il s'agit :

- De l'antiviral Veklury® (remdesivir - laboratoire Gilead) qui a obtenu une extension d'indication pour les patients non oxygéné requérants le 20 décembre 2021. Au regard des données disponibles à date, les premiers avis d'experts (ANRS MIE) conduisent à limiter l'utilisation des stocks disponibles en établissements de santé aux seuls **patients hospitalisés** (hospitalisation complète, de jour ou à domicile) **atteints de Covid-19 avec variant Omicron** et à risque élevé de forme grave, ayant des symptômes depuis moins de cinq jours. Cette dispensation s'accompagnera d'un suivi clinique sur les trois jours d'administration et d'une PCR à J7. Tout événement indésirable devrait être signalé au titre de la pharmacovigilance.

- De l'anti-inflammatoire Kineret® (anakinra – laboratoire Sobi), antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine, qui a obtenu une AMM le 17 décembre 2021 chez les **patients atteints de Covid-19 avec pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène et à risque de progression vers une insuffisance respiratoire**. Les établissements et les officines pourront s'approvisionner auprès de leur fournisseur selon les procédures d'achats habituelles.
- De l'anticorps inhibiteur de l'interleukine (IL-6) RocActemra® (tocilizumab – laboratoire Roche), qui a obtenu une AMM le 6 décembre 2021, pour les **patients atteints de Covid-19 recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique**.
- De la dexaméthasone à la posologie de 6 mg/j à dose fixe, pour une durée de 10 jours au maximum - pour des **patients hospitalisés présentant des symptômes** évoluant depuis une semaine.

Enfin, l'antiviral par voie orale Paxlovid® (PF-07321332/ritonavir – laboratoire Pfizer) a fait l'objet d'un avis de l'EMA pour une utilisation précoce le 16 décembre 2021, mais ne dispose pas à ce jour d'AMM européenne. Ce traitement devrait faire l'objet d'un avis pour un accès précoce en France (HAS et ANSM) d'ici à la fin janvier, dans une indication curative.

Une information précise sur la mise à jour des indications et les modalités d'utilisation respectives de ces traitements sera diffusée, le cas échéant, dès que de nouveaux avis seront disponibles et en fonction de l'évolution des données d'efficacité.

II- Utilisation en prophylaxie pré-exposition (PrEP)

- La bithérapie Roche, Casirivimab + Imdevimab (Ronapreve®) **ne doit plus être utilisée** en raison de la prépondérance du variant Omicron sur le territoire.
- La bithérapie AstraZeneca, Tixagévimab + Cilgavimab (Evusheld®) **reste indiqué** chez les patients adultes à très haut risque de forme sévère et faiblement/non répondeurs à la vaccination après un schéma vaccinal complet OU non éligibles à la vaccination. *Se référer aux avis de la HAS et de l'ANSM ainsi qu'aux RCP en vigueur pour connaître les indications exactes*

Ce médicament, en prescription hospitalière, **peut être administré en hôpital de jour, en consultation externe ou rétrocedé et administré au domicile du patient**.

Tout traitement par **Evusheld®** (tixagévimab 150 mg /cilgavimab 150 mg) **doit être administré et supervisé par un professionnel de santé qualifié et dans des conditions permettant de prendre en charge une réaction allergique pendant l'administration** et au moins pendant 30 minutes après l'administration (cf. RCP).

L'administration intramusculaire de l'association de tixagévimab et de cilgavimab est de 300 mg. Elle est effectuée consécutivement à deux points d'injection distincts. **Sa longue demi-vie permet une durée de protection d'au moins 6 mois** après l'administration prophylactique d'une dose unique de 300 mg de l'association. En revanche, le suivi du dosage des anticorps tous les 3 mois doit être organisé afin de confirmer le délai de renouvellement du traitement. Ceci peut être réalisé dans le cadre de la médecine de ville, en utilisant un test anti-spicule dont les résultats sont exprimés en BAU/mL. Il est recommandé de privilégier l'usage d'un test identique tout au long du suivi. Une cohorte de surveillance est mise en place par l'ANRS-MIE (Precovim) et permettra une surveillance mensuelle renforcée de l'activité neutralisante in vivo et de sa durabilité.

Un suivi virologique renforcé doit être organisé en cas de positivité ou de présentation symptomatique évocatrice.

- **Pour les personnes ayant déjà bénéficié d'une PrEP par Ronapreve®, le passage à l'Evusheld® doit être fait le plus rapidement possible ou au plus tard un mois suivant la dernière injection de Ronapreve®** et ne doit pas dépendre d'un dosage d'anticorps anti-S. Afin de vérifier l'absence de contamination par le SARS-CoV-2, il convient d'effectuer un test PCR 72 heures avant l'administration d'**Evusheld®**.
- **Pour les patients qui n'ont pas encore bénéficié de traitement en PrEP**, un test RT-PCR de détection du SARS-CoV-2 négatif datant de 72 heures et une sérologie quantitative (recherche d'anticorps anti-S, patient faiblement répondeur défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/mL) sont nécessaires avant la mise en place d'un traitement en prophylaxie pré-exposition.

Depuis l'autorisation d'accès précoce d'Evusheld®, le 9 décembre, 960 patients ont déjà été traités et plus de 698 sont en cours d'inclusion. La France est à date le seul pays européen à proposer ces traitements prophylactiques aux patients. Pour autant, la diffusion doit être encore plus large pour protéger nos patients les plus à risque. Ainsi, il est une nouvelle fois **demandé à l'ensemble des professionnels de santé qui suivent ces patients à risque de les contacter sans délai pour évoquer avec eux cette possibilité thérapeutique**.

III- Utilisation des médicaments en prévention post exposition

La bithérapie Roche, Casirivimab + Imdevimab (Ronapreve®), demeure possible exclusivement en cas de contact présumé **avec un variant Delta sous réserve de réaliser un criblage** à la recherche du type de variant infectant le patient index. L'attention des prescripteurs est attirée sur l'importance du suivi virologique (régions avec forte circulation persistante de delta, régions avec prédominance majeure d'omicron), du criblage rapide du test PCR réalisé chez les patients fragiles et de la discussion prioritaire de mise sous traitement pour éviter toute perte de chance. L'activité neutralisante du médicament reste conservée en présence du variant Delta ; **en présence du variant Omicron, ou en l'absence d'information sur le variant infectant le patient index, ce traitement ne doit pas être administré.**

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