

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

DATE : 15/03/2021

REFERENCE : MINSANTE N°40

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 ☒

Pour information ☒

Mesdames, Messieurs,

Les **premières associations à base d'anticorps monoclonaux ayant une activité neutralisante dirigée contre la protéine spicule du SARS-CoV-2** (cf. ci-dessous les molécules) sont désormais disponibles en France. Ils complètent les mesures thérapeutiques déjà mises en place pour traiter les patients susceptibles de développer des formes graves de la COVID-19. L'administration d'anticorps monoclonaux, en empêchant la pénétration du virus dans les cellules et ainsi en luttant contre sa répllication pourrait neutraliser le virus à la phase précoce de l'infection :

	Anticorps monoclonaux en bithérapie , bamlanivimab LY-CoV555 et etesivimab LY-CoV016
 REGENERON	Anticorps monoclonaux en bithérapie , combinaison casirivimab REGN10933 et imdevimab REGN10987

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.

Deux premières **associations** d'anticorps monoclonaux sont désormais 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 monodonaux 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 immunodépresseur
- Traitement par corticoïde >15 mg/semaine
- Traitement immunodépresseur 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 épidémique.

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

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 mis 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.

Pour permettre une administration du traitement dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes, un test diagnostique positif par RT-PCR nasopharyngé est nécessaire. Un test de criblage pour la détection d'éventuels variants est à réaliser avant tout traitement. Le résultat de ce test est obligatoire avant d'administrer le traitement dans les territoires où la circulation de ces variants est > 10% (voir PUT de l'ATU).

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

➔ **Possible inefficacité des anticorps monoclonaux antiviraux sur certains nouveaux variants :**

L'utilisation des anticorps monoclonaux nécessite un suivi individuel de la charge virale à J+7 après leur injection pour repérer les échappements thérapeutiques propices au développement de nouveaux variants. L'efficacité sur les variants sera particulièrement suivi en lien avec le centre national de référence (CNR).

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

Les ARS accompagnent les professionnels et les établissements de santé sur les points suivants qui ont vocation à permettre une prise en charge de patients éligibles dans le délai requis :

➔ **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/centre d'administration 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. Le praticien oriente son patient.
- **S'il s'agit d'un praticien hospitalier :**
 - Si l'établissement dispose de la bithérapie, il organise la prise en charge du patient, en lien avec les organisations mises en place *in situ*,
 - Si l'établissement ne dispose pas de la bithérapie, **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 leur prise en charge et l'administration du traitement (SU +/- HDJ +/- unité créée).

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

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 de prendre en charge le patient et d'administrer le traitement.

IV- Prescription et administration du traitement :

Le traitement doit être prescrit et initié par un médecin hospitalier et l'administration doit être réalisée dans un environnement hospitalier.

➔ **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.

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.

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.

Ces plateformes seront accessibles 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 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. L'administration se fait 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 µ.

V- Surveillance per et post-traitement :

➔ **Surveillance lors de l'administration**

La **surveillance** des réactions d'hypersensibilité immédiates dont les réactions à la perfusion doit être réalisée pendant toute la durée de la perfusion et **pendant 1 heure après l'administration du traitement** dans ou à proximité du service où le patient a reçu son traitement.

➔ **Conduite à tenir post-administration 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.

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**

Les données de suivi attendues à J+7 et J+30 sont précisées dans le Protocole d'utilisation temporaire de l'ATU. Ces données sont renseignées par le médecin ayant assuré la prescription sur l'une des plateformes mise à disposition par les laboratoires.

➔ **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 etesevimab] **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 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 accord avec vous.

En fonction de l'incidence locale de certains variants, les quantités allouées pourront être adaptées. Vous serez chargé d'informer les établissements destinataires, des quantités qui leur seront livrées.

➔ **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 etesevimab] 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 sera tenu de 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 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 le code 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€	CCASI01
CASIRIVI/IMDRCH120MG/ML 6ML	ROCHE	3400890011167	34009 589 030 9 0	0,000€	CCASI01

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