

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

DATE : 27/02/2021

REFERENCE : MARS N°2021_15

ERRATUM SUITE A LA MODIFICATION DE L'ATU DE COHORTE PAR L'ANSM EN DATE DU 27/02/2021

OBJET : BAMLANIVIMAB, anticorps monoclonal : Approvisionnement des établissements de santé et prise en charge des patients à risque élevé d'évolution vers les formes graves

Pour action

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

Pour information

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> DGOS/DGS | <input checked="" type="checkbox"/> ARS | <input checked="" type="checkbox"/> SpF | |
| <input checked="" type="checkbox"/> DGCS | <input checked="" type="checkbox"/> ARS de Zone | <input checked="" type="checkbox"/> ANSM | <input type="checkbox"/> Autre : LBM publics et privé ? |

Mesdames, Messieurs,

Les premiers traitements à base d'anticorps monoclonaux disposant d'une activité neutralisante dirigée contre la protéine spicule du SARS-CoV2 seront très prochainement disponibles en France. Ils compléteront les mesures thérapeutiques déjà mises en place pour traiter les patients susceptibles de développer des formes graves de la COVID-19. L'administration de ces anticorps monoclonaux en empêchant la pénétration du virus dans les cellules et ainsi en luttant contre sa réplique pourrait neutraliser le virus à la phase précoce de l'infection.

I- Mise à disposition d'un premier anticorps monoclonal pour le traitement de certaines formes symptomatiques légères à modérées

La spécialité pharmaceutique **BAMLANIVIMAB 35 mg/mL, flacon de 20 mL, solution à diluer pour perfusion des laboratoires Eli Lilly SAS**, a reçu l'Emergency Use Authorization de la FDA aux États-Unis dans le cadre du traitement des patients Covid-19. BAMLANIVIMAB 35 mg/mL, en monothérapie sera le premier anticorps monoclonal disponible en France, sous le statut d'ATU de cohorte, en semaine 8.

Les anticorps monoclonaux en association sont en cours d'évaluation.

En l'absence de disponibilité d'association d'anticorps monoclonaux, le **BAMLANIVIMAB en monothérapie**, est indiqué pour le traitement des formes symptomatiques légères à modérées de COVID-19 chez les adultes non hospitalisés pour Covid ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19.

Pour garantir un maximum d'efficacité, ce traitement doit être initié **dans un délai maximal de 5 jours** après le début des symptômes. L'efficacité de ce traitement sur les **variants 20H/501Y.V2 (dite « sud-africaine ») et 20J/501Y.V3 (dite « brésilienne ») n'est pas démontrée.**

La prescription de ce médicament 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 dans un environnement hospitalier.

L'ATU du 27/02/2021 rappelle que l'utilisation de bamlanivimab peut favoriser la sélection des mutations de novo de résistance. Dans la mesure où la mutation E484K est péjorative pour l'activité de la monothérapie de bamlanivimab et qu'elle est sélectionnée sous traitement, l'utilisation de cette monothérapie nécessite d'être pesée au cas par cas dans l'attente de l'accessibilité d'association d'anticorps monoclonaux.

Tenant compte de l'avis l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes pour BAMLANIVIMAB® en monothérapie, l'ANSM a défini les populations cibles suivantes :

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
- Fibrose pulmonaire idiopathique
- Pathologies rares du foie
- Myopathies avec capacité vitale forcée <70%
- Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)

2. Les patients de plus de 80 ans, en ciblant les patients les plus sévères au regard des comorbidités

3.

→ **Patients vaccinés :** Si jugé nécessaire en cas d'infection post-vaccination contre le SARS-CoV-2, chez des patients répondant aux critères prédéfinis, Bamlanivimab pourra être administré en tenant compte de l'absence de données spécifiques à ce jour dans cette situation.

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

- Une infographie destinée au patient et une autre destinée aux professionnels de santé sont annexées (annexe 2) à ce document et 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 médicament sera mise en ligne sur Santé.fr à compter du 1er 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 du BAMLANIVIMAB.

Pour permettre une administration du traitement dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes, un test diagnostique positif est nécessaire. Un criblage est à réaliser dans la mesure du possible mais devient obligatoire avant l'administration du traitement dans les territoires où la circulation des variants pouvant impacter l'efficacité de la monothérapie est importante (voir section 5.1 du RCP 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 avec la réalisation de PCR 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.

➔ **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 ;
- 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 :**

Le médecin généraliste ou le médecin spécialiste confirme l'éligibilité du patient au traitement.

- **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'il s'agit d'un praticien hospitalier :**
 - Si l'établissement dispose de l'anticorps monoclonal, 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 monoclonal, **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.

➔ **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). Un recours aux UHCD peut être envisagé.

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.

Une plateforme internet mise à disposition par le laboratoire Lilly www.atu-bamlanivimab.com permet d'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.**

Cette plateforme sera accessible à compter du milieu de la semaine 8.

→ **Modalités de conservation et d'administration :**

Les flacons de BAMLANIVIMAB doivent être conservés entre 2°C et 8°C. Après le retour à température ambiante, la solution pour perfusion est diluée dans 250 mL de chlorure de sodium à 0.9%.

La dose recommandée de BAMLANIVIMAB est une **perfusion unique de 700 mg par voie intraveineuse** administrée sur **une durée de 60 minutes**.

Toutes les précautions de manipulation sont précisées dans les documents mis en ligne sur le site de l'ANSM.

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.

Conformément à l'ATU de cohorte modifiée par l'ANSM en date du 27/02/2021, dans la mesure où l'administration de cette monothérapie de bamlanivimab implique un suivi virologique renforcé et des mesures d'isolement, elle nécessitera une hospitalisation du patient permettant à ce stade d'assurer la mise en œuvre de ces modalités de suivi.

→ **Conduite à tenir post-administration risque de sélection de mutants résistants**

De plus, cette monothérapie implique un **suivi virologique renforcé** (à adapter en fonction de la durée de l'excrétion virale à **J0, J3, J7, J15 et J30 - post traitement**) en cohérence avec l'avis de l'ANRS-MIE et des CNR virus respiratoires, pour suivre l'excrétion virale et la détection de variants et déterminer en fonction de ces éléments les mesures d'isolement à mettre en œuvre en collégialité avec cliniciens et virologues en tenant compte des recommandations en vigueur.

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

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 la plateforme mise à disposition par Lilly.

→ **Pharmacovigilance**

Des réactions graves d'hypersensibilité incluant des réactions liées à la perfusion et des réactions anaphylactiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été observées avec les anticorps monoclonaux y compris avec le BAMLANIVIMAB pendant et au décours de l'administration.

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 de BAMLANIVIMAB**

La spécialité pharmaceutique **BAMLANIVIMAB** est distribuée 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 **BAMLANIVIMAB® précitée**, le déploiement sera limité dans un premier temps, selon les séquences suivantes :

▪ **Une première opération de livraison** sera effectuée durant la **semaine 08**.

La première livraison des **4 500 doses** sera répartie dans **les 60 établissements de santé** (liste en ANNEXE 1) disposant d'un service d'urgence, d'une prise en charge de patients greffés, d'un hôpital de jour d'oncologie ou d'un service de néphrologie prenant en charge les patients dialysés. Tous les patients éligibles à un traitement par anticorps monoclonaux dans l'indication de l'ATUc pourront bénéficier de ce traitement (cf. ANNEXE 2 : Eligibilité et orientation vers la prise en charge des patients).

Chaque ARS a été destinataire du nombre de flacons alloués pour chaque établissement. Elle est en mesure de vous communiquer l'information.

- **Une deuxième opération de livraison** sera effectuée dans la deuxième quinzaine de mars, pour un nombre plus important d'**établissements de santé (137 établissements)** soit au moins un établissement par département.
Le calendrier de mise à disposition des autres anticorps monoclonaux sera précisé dès leur arrivée sur le marché.

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 BAMLANIVIMAB au sein des PUI, cette spécialité sera ajoutée 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 en tant que de besoin.

➔ **Déclaration dans le PMSI**

Toute administration d'un UCD de BAMLANIVIMAB à un patient donne lieu à la transmission d'un FICHCOMP-ATU avec le code UCD 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
BAMLANIVIMAB 35MG/ML INJ 20ML1	LILLY FRANCE SA	3400890010627	3400958903014	0,000 €	CBAML01

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

ANNEXE

Liste des 60 établissements concernés par une livraison semaine 8

Etablissements	Code postal	Ville
CH AJACCIO	20000	AJACCIO
CHRU AMIENS	80000	AMIENS
CHRU ANGERS	49000	ANGERS
ICO SITE PAUL PAPIN	49007	ANGERS
CHR METZ THIONVILLE	57530	ARS LAQUENEXY
INSTITUT SAINTE CATHERINE	84000	AVIGNON
CH BASTIA	20604	BASTIA
CHRU BESANCON	25000	BESANCON
INSTITUT BERGONIE	33063	BORDEAUX
CHRU BREST	29200	BREST
CHRU CAEN	14033	CAEN
CRLCC FRANCOIS BACLESSE - CAEN	14118	CAEN
CH Cayenne	BP 6006	CAYENNE
INSTITUT GODINOT	51454	CHALON EN CHAMPAGNE
CHRU TOURS	37170	CHAMBRAY-LES-TOURS
CHRU CLERMONT-FERRAND	63000	CLERMONT FERRAND
CENTRE LUTTE CONTRE LE CANCER J.PERRIN	63113	CLERMONT FERRAND
CHU TOULOUSE	31270	CUGNAUX
CHRU DIJON PHA	21000	DIJON
CLCC GEORGES-FRANCOIS LECLERC	21231	DIJON
CHU Martinique	BP 632 97261	FORT DE FRANCE
CH Mayotte	97690	KOUNGOU
CH LA ROCHELLE	17000	LA ROCHELLE
CHU GRENOBLE ALPES	38700	LA TRONCHE
HOPITAL MARIE LANNELONGUE	92350	LE PLESSIS ROBINSON
CHRU LILLE	59037	LILLE
CLCC OSCAR LAMBRET LILLE	59350	LILLE
CHU DE LIMOGES	87042	LIMOGES
CENTRE LEON BERARD	69123	LYON
AP-HM HOPITAL DE LA TIMONE	13005	MARSEILLE
INSTITUT PAOLI CALMETTES	13055	MARSIELLE
CHRU MONTPELLIER	34295	MONTPELLIER
INSTITUT CANCER MONTPELLIER	34172	MONTPELLIER
INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE	54547	NANCY
AGEPS APHP	92000	NANTERRE

CHRU NANTES	44093	NANTES
CHRU NICE HOPITAL ARCHET 2	6000	NICE
CENTRE ANTOINE LACASSAGNE	6088	NICE
CHRU NIMES	30000	NIMES
CHR Orléans	45000	ORLEANS
CLCC INSTITUT CURIE	75056	PARIS
CHRU BORDEAUX	33604	PESSAC
CHRU GUADELOUPE POINTE-À-PITRE/ABYMES	97159	POINTE A PITRE
CHRU POITIERS	86021	POITIERS
CHRU REIMS	51100	REIMS
CHRU RENNES	35033	RENNES
CLCC EUGENE MARQUIS	35238	RENNES
CHRU ROUEN	76000	ROUEN
CRLCC HENRI BECQUEREL ROUEN	76540	ROUEN
HOSPICES CIVILS DE LYON	69230	SAINT GENIX LAVAL
CHRU SAINT-ETIENNE	42270	SAINT PRIEST EN JAREY
INSTITUT CANCEROLOGIE LUCIEN NEUWIRTH	42270	SAINT-PRIEST-EN-JAREZ
CHRU REUNION PHARMAR	97440	ST ANDRE
CLCC RENE HUGUENIN INSTITUT CURIE	92064	ST CLOUD
ICO - SITE GAUDUCHEAU	44162	ST HERBLAIN
CHRU STRASBOURG HUS	67200	STRASBOURG
CRLCC PAUL STRAUSS - ICANS	67482	STRASBOURG
HOPITAL FOCH SURESNES	92150	SURESNES
INSTITUT CLAUDIUS REGAUD- IUC ONCOPOLE	31555	TOULOUSE
CHRU NANCY	54500	VANDOEUVRE LES NANCY
CLCC INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	94076	VILLEJUIF

ANNEXE 2 :

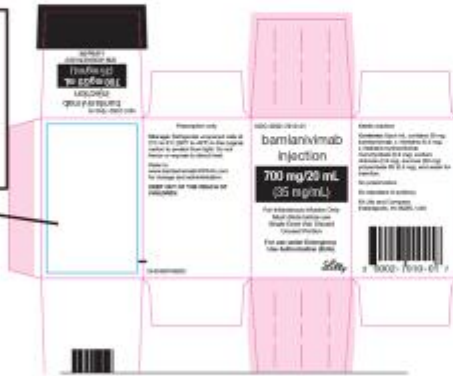
FICHE PROFESSIONNELS DE SANTE : traitements par anticorps monoclonaux : éligibilité et orientation vers la prise en charge des patients

et FICHE PATIENT

DIFFUSION RESTREINTE

Conditionnement unique en anglais

1 side of carton to be left blank
(Space available for stickering country-specific info if required)



- Conditionnement en anglais
- QR code dans le conditionnement secondaire donnant accès à une notice patient dématérialisée en français accessible sur le site www.bamlanivimabhcpinfo.com.



DIFFUSION RESTRICTION