

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
DITE DE COHORTE**

**PROTOCOLE D'UTILISATION THÉRAPEUTIQUE
ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS**

**Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL,
solution à diluer pour perfusion**

Juin 2021

VERSION 2.0

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte</p> <p>ROCHE</p> <p>Centre de données médicales et médecine personnalisée 4 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt Cedex</p> <p>Coordonnées : Cellule ATU Casirivimab - Imdevimab Euraxi Pharma Tel : 0801 90 25 93 Fax : 02 46 99 03 80 Courriel : atu-casirivimab-imdevimab @euraxipharma.fr</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament : Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.....	3
1.2	Autorisation Temporaire d'Utilisation :	4
1.2.1	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	5
1.3	Information des patients	6
2	MODALITÉS PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	6
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	6
2.1.1	Formalités avant tout traitement	6
2.1.2	Suivi médical des patients	8
2.1.3	Arrêt de traitement/Interruption de la perfusion	9
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	9
2.3	Rôle de Roche France SAS.....	9
3	PHARMACOVIGILANCE	10
3.1	Rôle des professionnels de santé.....	10
3.1.1	Qui déclare ?.....	10
3.1.2	Que déclarer ?.....	10
3.1.3	Quand déclarer ?.....	10
3.1.4	Comment déclarer ?.....	10
3.1.5	A qui déclarer ?.....	10
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients.....	11
3.3	Rôle de Roche France SAS.....	11
3.3.1	Transmission à l'ANSM des effets indésirables dont Roche France SAS a connaissance	11
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	11
3.4	Rôle de l'ANSM	12
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national.....	12
4	ATU NOMINATIVES	12
	ANNEXES	13

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament : Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Le casirivimab et l'imdevimab est une association de deux anticorps monoclonaux qui cible spécifiquement le SARS-CoV-2.

A ce jour, aucun anticorps monoclonal tel que le casirivimab ou l'imdevimab ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la COVID-19. La maladie COVID-19 est le plus souvent bénigne dans la population générale mais peut s'aggraver et entraîner une mise en jeu du pronostic vital chez certains groupes de patients au regard de leur immunodépression, de leur âge avancé ou de leurs comorbidités.

Regeneron en partenariat avec Roche a mené un essai clinique international de phase 1/2, multicentrique, randomisé, en double-aveugle, contrôlé par placebo, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association du casirivimab et de l'imdevimab (soit à la dose recommandée dans le cadre de l'ATU soit à une dose plus forte) versus placebo pour le traitement de 799 patients ambulatoires infectés par le SARS-CoV-2 et ayant une forme légère à modérée de la COVID-19 (Etude R10933-10987-COV-2067, NCT04425629). Dans cette étude, le critère de jugement principal porte sur des paramètres virologiques et le critère de jugement secondaire sur des paramètres cliniques.

Les résultats de l'étude de phase 3 avec un critère de jugement principal clinique (proportion de patients avec au moins une hospitalisation liée à la COVID-19 ou le décès (toutes causes confondues) jusqu'au jour 29 sont disponibles de façon préliminaire et pourront faire l'objet d'un ajustement dans le cadre de la procédure d'évaluation européenne en cours. Elles doivent à ce stade, être prises en compte avec prudence.

Cette étude R10933-10987-COV-2067 évalue l'association du casirivimab et de l'imdevimab (administrée aux doses de 1 200 mg [600 mg de chaque anticorps], 2 400 mg ([1 200 mg de chaque anticorps] ou 8 000 mg [4 000 mg de chaque anticorps]) versus placebo pour le traitement de 4 567 patients ambulatoires infectés par le SARS-CoV-2 et ayant une forme légère à modérée de la COVID-19. Parmi ces derniers, 4 057 présentaient un ou plusieurs facteurs de risque d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Selon ces données préliminaires, il est rapporté sur le critère de jugement principal, une réduction de 71,3% du risque d'hospitalisation liée à la COVID-19 ou de décès (toutes causes confondues) jusqu'au jour 29 chez les patients traités par l'association casirivimab et imdevimab à la posologie de 2 400 mg.

Au niveau international, cette association d'anticorps monoclonaux fait l'objet de plusieurs programmes d'accès précoces dans le contexte d'urgence sanitaire lié à la COVID-19 et la nécessité de répondre au besoin thérapeutique non couvert à ce jour pour certains patients. Au niveau européen, un cadre d'utilisation a été défini pour encadrer la mise à disposition précoce du casirivimab et de l'imdevimab pour le traitement des patients atteints de la COVID-19 à risque élevé de formes graves :

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>

Aussi, il peut être justifié à titre exceptionnel d'administrer l'association casirivimab et imdevimab à certains patients à haut risque, au tout début de leur maladie, afin de limiter le risque d'évolution vers une forme grave de la COVID-19.

Ce traitement nécessite une surveillance virologique adaptée en fonction des données épidémiologiques de circulation des variants, des données pharmacodynamiques disponibles sur l'association casirivimab et imdevimab, en lien avec les préconisations des CNR des virus respiratoires.

1.2 Autorisation Temporaire d'Utilisation :

Généralités

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 8 mars 2021, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à Roche France SAS pour **Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**, dans l'indication suivante :

L'association casirivimab et imdevimab est indiquée dans le traitement de la COVID-19, confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie, à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

Pour être éligibles au traitement les patients doivent être en capacité de recevoir le traitement dès que possible après l'obtention du test RT-PCR au SARS-CoV-2 positif et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes de la COVID-19.

- **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
 - Infection à VIH non contrôlé ou stade SIDA

- **Les patients à risque de complications :**
 - Obésité (IMC >30)
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique
 - Hypertension artérielle compliquée
 - Insuffisance cardiaque
 - Diabète (de type 1 et de type 2)
 - Insuffisance rénale chronique
 - Fibrose pulmonaire idiopathique
 - Sclérose latérale amyotrophique
 - Pathologies rares du foie y compris hépatites autoimmunes
 - Myopathies avec capacité vitale forcée <70%
 - Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)
 - Trisomie 21

- **Les patients de 80 ans et plus**

Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique.

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

Cette ATU de cohorte est octroyée pour une utilisation à titre exceptionnel au cas par cas au regard du contexte sanitaire lié à la pandémie de COVID-19, des données de mortalité dans la population cible, et de l'issue de l'évaluation européenne d'harmonisation d'un cadre d'accès précoce. Le bénéfice de cette association d'anticorps monoclonaux en phase précoce de la maladie dans une population à haut risque est attendu sur la base d'un rationnel pharmacodynamique de thérapie substitutive et des données d'une étude de phase 2. Récemment, des résultats préliminaires issus d'une étude de phase 3 avec un critère de jugement principal clinique ont été communiqués et feront l'objet d'une publication.

Le bénéfice/risque sera régulièrement reconsidéré non seulement sur les données de sécurité mais également en prenant en compte la situation épidémiologique particulièrement évolutive sur l'émergence des variants.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament. L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

Contexte réglementaire

- Procédure d'AMM :

Une procédure d'AMM européenne est actuellement en cours d'évaluation à l'EMA.

- Article 5(3) Reg. :

Le 26 février 2021, le comité des médicaments humains (CHMP) de l'EMA a publié un avis concernant l'utilisation de l'association des anticorps monoclonaux casirivimab et imdevimab en association dans le traitement des patients atteints de la COVID-19. Cette évaluation, dans le cadre de l'Article 5(3) Reg., a été entreprise dans le but de fournir un avis scientifique harmonisé au niveau de l'UE. Cela afin de soutenir une prise de décision nationale sur la possibilité d'utiliser cette association d'anticorps avant leur autorisation de mise sur le marché. L'Agence a conclu que l'association casirivimab et imdevimab pouvait être utilisée pour le traitement de la COVID-19 confirmée chez les patients ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène et présentant un risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19.

1.2.1 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, ne bénéficiant pas encore d'une approbation dans l'indication visée par l'ATU, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, formalisée via ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi en concertation entre le laboratoire Roche France SAS et l'ANSM.

Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités par l'association casirivimab et imdevimab dans le cadre de cette ATU. L'ensemble des données de suivi collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire Roche France SAS et transmises à l'ANSM tous les mois.

Le rapport de synthèse sur cette ATU comportera l'ensemble des données recueillies notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données de pharmacovigilance disponibles.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire Roche France SAS aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information.

De plus, tous les 15 jours, le laboratoire Roche doit transmettre à l'ANSM un bilan actualisé du nombre de patients inclus et traités dans l'ATU de cohorte avec la liste des centres et des prescripteurs demandeurs et les caractéristiques des patients traités.

2. L'information pertinente sur l'utilisation de l'association casirivimab et imdevimab afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU,

3. La définition des critères d'utilisation et de dispensation de l'association casirivimab et imdevimab ainsi que les modalités de surveillance des patients traités,

4. Le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par Roche France SAS via la Cellule **ATU Casirivimab - Imdevimab** - Euraxi Pharma à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU) ainsi que sur le site internet dédié à la gestion de l'ATU de cohorte www.atu-casirivimab-imdevimab.fr

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement par l'association casirivimab et imdevimab, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (cf. Annexe A) lui sera remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. En outre, la notice patient en français est disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

2 MODALITÉS PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr - rubrique ATU) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

L'indication, les contre-indications, mise en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr, rubrique ATU).

Dans le cadre de cette ATU, Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion est réservé à l'usage hospitalier. Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

Le traitement doit être administré dans des conditions permettant une prise en charge et un traitement d'une réaction anaphylactique ou allergique liée à la perfusion.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

Les fiches seront à renseigner sur le site web :

www.atu-casirivimab-imdevimab.fr

2.1.1 Formalités avant tout traitement

Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement par casirivimab et imdevimab pour un patient donné, il doit :

- prendre connaissance du PUT et du RCP de l'ATU de cohorte téléchargeables sous format PDF directement sur le site internet de l'ATU ou sur le site de l'ANSM,
- vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
- vérifier l'absence de contre-indication en se référant au RCP en annexe
- compléter la fiche de demande d'accès au traitement par voie électronique (Annexe B), pour cela il est nécessaire de :
 1. **Se connecter** sur le [site internet](#) dédié à la gestion de l'ATU de cohorte pour **créer un compte**.
 - Lors de la création de ce compte, l'adresse internet du pharmacien responsable de l'ATU dans l'établissement de santé doit être renseignée.
 2. Le **pharmacien** reçoit un courriel afin de **créer à son tour son compte**.

Une fois les comptes du prescripteur et du pharmacien créés :

3. Le médecin prescripteur **complète la fiche de demande d'accès au traitement (Annexe B)**.
4. Une **alerte** par **courriel** sera alors transmise au pharmacien de l'établissement pour validation électronique de la fiche de demande d'accès au traitement.
 - Pour chaque fiche renseignée, un courriel d'alerte est envoyé au pharmacien de l'établissement pour information.
 - Le pharmacien a accès à l'ensemble des fiches renseignées.

Le prescripteur valide l'éligibilité du patient au traitement directement dans la plateforme dédiée mise en place par le laboratoire, en respectant les critères d'éligibilité établis dans le protocole d'ATU de cohorte. La plateforme est accessible via le lien suivant www.atu-casirivimab-imdevimab.fr. Un numéro est attribué à chaque patient éligible automatiquement par la plateforme dédiée. Ce numéro sera porté dans le dossier médical partagé du patient.

Les patients doivent présenter une infection au SARS-CoV-2 et avoir les caractéristiques suivantes :

- Patients âgés de 12 ans et plus.
- Test de détection virologique du SARS-CoV-2 positif.
- A noter qu'un test RT-PCR nasopharyngé devra être réalisé à la mise sous traitement (même si la décision de traitement est prise devant un test antigénique).
- Patients ne requérant pas d'oxygénothérapie pour la maladie COVID-19.
- Être en capacité de recevoir le traitement dès que possible après l'obtention du test RT-PCR au SARS-CoV-2 positif et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes.
- Risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19.

Les patients présentant un risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19 sont définis comme suit :

- **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
 - Infection par le VIH non contrôlée ou stade SIDA
- **Les patients à risque de complications :**
 - Obésité (IMC >30)
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique
 - Hypertension artérielle compliquée
 - Insuffisance cardiaque
 - Diabète (de type 1 et de type 2)
 - Insuffisance rénale chronique
 - Fibrose pulmonaire idiopathique
 - Sclérose latérale amyotrophique
 - Pathologies rares du foie y compris hépatites autoimmunes
 - Myopathies avec capacité vitale forcée <70%
 - Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)
 - Trisomie 21
- **Les patients de 80 ans et plus**

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.

Un test de criblage pour la détection d'éventuelles mutations pouvant impacter l'efficacité du casirivimab, notamment la mutation en position 484 de la protéine de spicule virale (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) devra être **systématiquement** demandé avant le traitement.

Le traitement peut être administré avant le résultat de ce test.

Le résultat de ce test permettra d'adapter la surveillance virologique et de déterminer la nécessité de mesures de confinement en tenant compte d'éventuels variants porteurs d'une mutation en position 484 (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires).

2.1.2 Suivi médical des patients

Il existe un risque d'émergence de variants du virus SARS-CoV-2 sous traitement. Les patients doivent donc faire l'objet d'un suivi virologique à J7 post-traitement.

Ce suivi virologique doit comporter :

- des mesures de la charge virale avec l'obtention des valeurs de Ct
- une RT-PCR nasopharyngée de criblage
- un séquençage par NGS selon l'excrétion virale

Si le traitement a été administré avant le résultat du test de criblage et qu'il s'avère que le patient est infecté par un variant porteur d'une mutation en position 484 (e.g E484K/Q) ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires, il conviendra de renforcer le suivi virologique en collégialité entre cliniciens et virologues et mettre en place des mesures d'isolement en tenant compte des recommandations en vigueur.

Les contre-indications, mises en garde et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP de l'ATU de cohorte.

2.1.2.1 Visite de début de traitement

Après avoir obtenu le numéro ATU du patient sur la plateforme dédiée, le médecin hospitalier prescripteur administre le traitement dans les plus brefs délais et si possible le jour même. **Il est rappelé que le délai entre le début des symptômes et l'initiation du traitement ne doit pas excéder 5 jours.**

Lors de cette visite, le médecin hospitalier :

- **confirme l'absence de contre-indication** au traitement par l'association casirivimab et imdevimab depuis la demande d'accès au traitement
- s'assure que l'infection à SARS-CoV-2 a été **confirmée en laboratoire**
- confirme que le patient présente les **critères d'inclusion** dans l'ATU de cohorte
- remet au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désigné la **note d'information** destinée au patient (Annexe A) et la notice d'information disponible sur le site de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU)
- **explique le traitement au patient** (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient,
- établit une **ordonnance** de l'association Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL,
- informe, si possible, le **médecin traitant** du patient,

Si possible, l'administration de l'association casirivimab et imdevimab doit avoir lieu le même jour. Si l'administration ne peut pas avoir lieu le même jour que celui de l'inscription sur la plateforme dédiée, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite de début de traitement à la date de son choix dans le respect des délais de traitement et des critères d'éligibilité.

Les modalités d'administration de l'association casirivimab et imdevimab sont décrites dans son RCP (disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr, rubrique ATU).

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 une heure après l'administration.

Suite à l'administration du traitement, le médecin prescripteur ou son représentant complète sur la plateforme dédiée, les informations mentionnées en Annexe C relatives à l'administration du médicament.

2.1.2.2 Visites de suivi

A J7 après l'administration :

Le médecin prescripteur prévoit une **visite à domicile** par un professionnel de santé au cours de laquelle sera réalisé un **test RT PCR nasopharyngé**. Afin d'assurer la traçabilité, le N° d'ATU du patient devra être mentionné

dans le dossier médical du patient, l'ordonnance de test RT-PCR et les résultats du test RT-PCR transmis par le laboratoire de virologie ainsi que les résultats du test de criblage s'il a été réalisé en cas de test RT-PCR positif. Le résultat de ce test ainsi que les informations cliniques sur l'évolution de la maladie telles que mentionnées en Annexe D dans le formulaire de suivi à J7 seront complétés par le prescripteur ou son représentant.

En cohérence avec l'avis de l'ANRS-MIE, en cas de **valeur de Ct <31** ou d'**absence de décroissance de la charge virale à J7**, un **suivi virologique renforcé** doit se mettre en place comportant un test par **RT-PCR nasopharyngé, une détection moléculaire du génome viral** et la **recherche de mutations**. Le calendrier des visites supplémentaires est à décider en collégialité entre cliniciens et virologues.

Dans le cas où un variant porteur d'une mutation en position 484 (e.g E484K/Q) ou d'autres mutations 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 ou son représentant **prévoit une visite** sur site ou une visite par téléphone avec son patient environ 1 mois (Fiche de suivi) après l'administration de l'association casirivimab et imdevimab.

Lors de cette visite, le prescripteur ou son représentant documente la plateforme dédiée avec les informations de suivi médical mentionnées en Annexe D.

Lors des visites de suivi, d'éventuels effets indésirables doivent être déclarés (cf paragraphe 3)

2.1.3 Arrêt de traitement/Interruption de la perfusion

En cas d'apparition de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou de réaction anaphylactique, arrêter immédiatement l'administration et instaurer un traitement approprié.

Une déclaration d'effet indésirable devra systématiquement être faite.

En cas d'interruption de la perfusion pour une autre raison que la survenue d'un effet indésirable, le médecin prescripteur ou son représentant complètera également l'information sur la plateforme dédiée.

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Les fiches de demande d'accès renseignées au format électronique par le médecin prescripteur sont systématiquement transmises au pharmacien.

Après avoir reçu de la Cellule **ATU Casirivimab - Imdevimab** - Euraxi Pharma l'avis favorable de début de traitement **par courriel** avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament.

Le pharmacien assure une dispensation de l'association Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion sur prescription du médecin.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité de Santé Publique France en coordination avec le pharmacien d'établissement de santé.

Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation (voir modalités de déclaration, chapitre 3).

2.3 Rôle de Roche France SAS

Roche France SAS via la Cellule **ATU Casirivimab - Imdevimab** Euraxi Pharma :

- fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place,

- adresse par courriel au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, la date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient,
- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance,
- respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Toulouse chargé du suivi national,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse à l'ANSM, tous les mois ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- rédige un résumé de ce rapport et le met à disposition sur la plateforme dédiée, après validation par l'ANSM, aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

Roche SAS a déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), déclaration n° 1841450, se conformer à l'autorisation unique (AU041) pour la mise en œuvre de traitements automatisés de données à caractère personnel dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

Les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'établissement de santé peuvent exercer leurs droits d'accès et de rectification, de limitation aux traitements de leurs données personnelles ainsi que du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL), auprès du Délégué à la protection des données de Roche SAS, 4 Cours de l'Ile Seguin 92650 Boulogne Billancourt tél du standard +33(0)1 47 61 40 00- courriel : france.donneespersonnelles-pharma@roche.com

S'agissant d'une obligation légale, les patients sont informés préalablement de leur droit d'accès, de rectification de limitation aux traitements de leurs données personnelles ainsi que du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL).

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à casirivimab ou imdevimab dans le cadre de l'ATU, doit en faire la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également suivre cette procédure de notification.

3.1.2 Que déclarer ?

- Tous les effets indésirables, graves et non graves
- Toutes les situations particulières : cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse incluant les erreurs de prescription, et d'exposition professionnelle avec ou sans effet indésirable associé
- Toute grossesse survenant chez une femme exposée à casirivimab et imdevimab pendant son traitement ou dans les 6 mois après l'administration du traitement
- Toute exposition au cours de l'allaitement

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration doit être faite via le système national de déclaration : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet www.signalement-sante.gouv.fr

3.1.5 A qui déclarer ?

La déclaration doit être faite dès que le professionnel de santé en a connaissance auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le médecin hospitalier ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables :

- compléter le formulaire^{1*} de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend géographiquement* ou effectuer la déclaration sur le site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

3.3 Rôle de Roche France SAS

Roche France SAS collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission à l'ANSM des effets indésirables dont Roche France SAS a connaissance

Conformément à l'article R 5121-166 du code de la santé publique, le laboratoire Roche France SAS doit déclarer via EudraVigilance :

- tout effet indésirable grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers, dont il a eu connaissance, sans délai et au plus tard dans les 15 jours qui suivent la réception de l'information ;
- tout effet indésirable non grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dont il a eu connaissance, et ce, dans les 90 jours suivant la réception de l'information.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV en charge du suivi national sont définies entre le CRPV et Roche France. Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant une information rapide des utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Roche France SAS contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Roche France SAS établit un rapport de synthèse tous les mois comprenant la description des modalités d'utilisation de l'association casirivimab et imdevimab, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par Roche France SAS à l'ANSM par courrier et par courriel et au CRPV en charge du suivi national.

^{1*} ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

Après validation par l'ANSM, Roche France SAS transmet le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par Roche France SAS ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament, informe Roche France SAS de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement. En pratique, les cas de pharmacovigilance collectés dans la base nationale de pharmacovigilance sont automatiquement transmis par l'ANSM par voie électronique à la base Eudravigilance consultable par le laboratoire.
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Roche France SAS avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet <http://www.ansm.fr> le RCP, la notice destinée aux patients, le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Toulouse est désigné responsable du suivi national de pharmacovigilance de l'association casirivimab et imdevimab.

Il est destinataire (via Roche) des effets indésirables graves nationaux reçus directement par Roche et transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse, des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à Roche France SAS de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

4 ATU NOMINATIVES

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

Dans le cadre du suivi de ces ATU nominatives, le suivi des patients et la déclaration des effets indésirables doit être conforme aux procédures décrites dans ce Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations.

Références bibliographiques :

- (1) David M. et al., REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19, The New England Journal of Medicine, 2021
- (2) Wang et al Antibody resistance to SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>.
- (3) Tyler N. Starr, Allison J. Greaney, Amin Addetia, William W. Hannon et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. Science 371, 850–854 (2021) 19 February 2021

ANNEXES

Annexe A : Note d'information destinée au patient

Annexe B : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe C : Fiche d'informations concernant l'administration du traitement

Annexe D : Fiche d'information de suivi médical