

Mesdames, Messieurs,

Compte tenu de l'évolution de la pandémie de COVID-19 (marquée par la prédominance du variant Omicron BA.5 et circulation de ses sous-lignages, en particulier le BQ.1.1), et des derniers avis des autorités sanitaires nationales et des experts, la Direction Générale de la Santé (DGS) précise par le présent message :

- Les recommandations de prise en charge d'une infection par le virus SARS-CoV-2 ;
- Les dispositifs mis en œuvre afin de faciliter l'accès au traitement Paxlovid®.

NB : l'ensemble des recommandations présenté ci-après pourra faire l'objet d'ajustement en lien avec l'évolution des connaissances et en particulier les nouvelles données scientifiques publiées, et avec l'apparition de nouveaux variants ou sous-lignages.

I. Recommandations de prise en charge des patients à risque de formes sévères

1) Traitement de la Covid-19 chez les patients qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19

o En première intention : Paxlovid

Dans son dernier avis du 18 octobre 2022, le groupe MabTher de l'ANRS-MIE précise la place de Paxlovid® dans la prise en charge des patients à risques de formes sévères, ainsi que les critères d'éligibilité au traitement :

« Le Paxlovid® reste le traitement curatif de première intention quel que soit le variant ou sous-variant de SARS-CoV-2. Le traitement par Paxlovid® est particulièrement indiqué quel que soit le statut vaccinal chez les patients :

o de plus de 65 ans;

o porteurs d'une immunodépression, quel que soit leur âge;

o non-immunodéprimés présentant une comorbidité à haut risque de forme sévère quel que soit leur âge

NB : dans ce dernier groupe le bénéfice attendu du Paxlovid® est d'autant plus important que l'âge est ≥ 65 ans et que le schéma vaccinal est incomplet.

Le Paxlovid® doit être administré précocement après le diagnostic de Covid-19, dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et pendant 5 jours ».

A noter : le groupe MabTher a fait évoluer ses recommandations depuis son avis du 24 juin 2022 (repris dans le [DGS-Urgent n°2022-66 du 11 juillet 2022](#) [1]), et préconise dorénavant la prescription de Paxlovid® particulièrement **à partir de 65 ans quel que soit le statut vaccinal et les éventuelles comorbidités**, versus une recommandation à partir de 60 ans pour les personnes avec un schéma vaccinal incomplet dans l'avis précédent.

o **En deuxième intention : Remdesivir**

« En cas de contre-indication au Paxlovid® (notamment liée aux interactions médicamenteuses), le groupe réitère l'indication préférentielle en deuxième intention du Remdesivir® IV à la posologie de 200 mg à J1 et 100 mg à J2 et J3, en l'absence de contre-indication notamment rénale, du fait d'une efficacité in vitro maintenue quel que soit le variant. »

o **Anticorps monoclonaux : leur utilisation n'est plus recommandée dans le contexte épidémique actuel**

Evusheld (150 mg tixagévimab/150 mg cilgavimab)

Selon l'Avis de la HAS du 27 octobre 2022 dans le cadre de l'AP2 (entré en vigueur le 24 novembre 2022), l'utilisation d'Evusheld® en traitement curatif doit être restreinte aux situations où les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indication et sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'Evusheld.

L'avis de la HAS du 27 octobre reprend en effet les recommandations du groupe MabTher qui « *ne souhaite pas écarter l'EVUSHELD de l'arsenal thérapeutique de la France, mais recommande de restreindre son utilisation en curatif aux situations où l'administration de PAXLOVID ou de remdesivir sont contre-indiqués ou encore dans le contexte d'une infection par un sous-variant documenté pour lesquels l'EVUSHELD garderait une activité neutralisante significative in vitro.* »

Or, les données disponibles indiquent une perte d'activité neutralisante de la bithérapie sur les variants circulants actuellement en France (variant Omicron BA.5 et ses sous lignages dominants dont BQ.1.1). Dans son avis publié le 19 décembre 2022 [2], le Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires (COVARIS) ne recommande pas l'utilisation d'Evusheld® dans son indication curative.

Par ailleurs, il importe de prendre en compte que les anticorps monoclonaux sont associés à des risques de réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité. De plus, pour Evusheld®, un signal d'évènements cardiovasculaires et/ou thrombo-emboliques a été mis en évidence dans les essais cliniques et des cas ont été signalés dans le cadre de la surveillance renforcée mise en place par l'ANSM.

Dans ce contexte, l'utilisation d'Evusheld® en traitement curatif n'est pas recommandée.

Enfin en ce qui concerne l'Accès Compassionnel (AAC) d'Evusheld®, l'entrée en vigueur de l'AP2 implique la fin de l'AAC, quelle que soit l'indication.

Ronapreve®, Xevudy®

Il est rappelé pour les autres anticorps monoclonaux disposant d'une AMM européenne (Ronapreve®, Xevudy®), l'EMA alerte sur le fait que leur perte d'activité sur les variants circulants rend improbable leur efficacité clinique dans le contexte épidémique actuel ([ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)).

Le COVARIS indique toutefois dans son avis du 19 décembre 2022 que le sotrovimab (Xevudy) peut être discuté en cas de contre-indication au Paxlovid.

2) Prophylaxie pré-exposition de la COVID-19

La prévention repose avant tout sur le maintien de l'ensemble des gestes barrières et, chez toutes les personnes éligibles, l'administration urgente d'une 2ème dose de rappel vaccinal (voir [DGS-Urgent n° 2022-79 du 28 septembre 2022](#) [3] relatif au lancement de la campagne automnale de vaccination contre le Covid-19).

o Evusheld® :

Evusheld® a été inscrit sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans l'indication de prophylaxie pré-exposition ([Journal Officiel du 30 novembre 2022](#) [4]), clôturant de fait l'autorisation d'accès précoce dans cette même indication. La spécialité est dorénavant disponible dans le cadre de son AMM centralisée [5].

L'Agence européenne des médicaments (EMA) n'a pas validé l'évolution de la posologie en prophylaxie pré-exposition de 300 mg à 600 mg dans le cadre de cette AMM, et il est admis que la dose de 300 mg n'est pas compatible avec l'utilisation d'Evusheld® contre les variants circulants (sous-variant BA.5 majoritaire et émergence de BQ.1.1). L'EMA a par ailleurs communiqué le 9 décembre sur la perte d'activité des anticorps monoclonaux face aux nouveaux variants du SARS-CoV-2. [6]

Par ailleurs, les anticorps monoclonaux de la spécialité Evusheld® sont associés à un risque cardiovasculaire et/ou thromboembolique mis en évidence dans les essais cliniques, et mentionner dans le RCP du produit [3]. Dans le cadre de la surveillance renforcée mise en place par l'ANSM, des cas plaidant en faveur de ce signal ont été signalés. Les patients doivent être informés des signes ou symptômes évocateurs d'un événement cardiovasculaire (notamment douleur

thoracique, dyspnée, malaise, sensation d'étourdissement ou d'évanouissement) et doivent consulter immédiatement un médecin si de tels symptômes surviennent.

Toutefois, le COVARIS précise dans son avis publié le 19 décembre 2022 [2], que « *la prophylaxie par Evusheld à la dose de 600mg peut être poursuivie tant que persiste une circulation de variants BA.5 encore sensibles à ce traitement, mais devra être réévaluée dans un délai maximal de 1 mois en fonction de la circulation des variants.* ». Selon cet avis, le prescripteur peut évaluer au cas par cas la balance bénéfico-risque du traitement prophylactique en fonction de la situation individuelle du patient. S'agissant d'une prescription hors AMM, il est important de s'assurer de l'information claire du patient ou de ses représentants légaux sur les données de cette balance bénéfice – risque.

Pour rappel, le [DGS-Urgent n°2021-90 du 27 août 2021](#) [7] relatif à l'identification des personnes à risques éligibles au rappel vaccinal, distingue les différents facteurs de risque susceptibles d'entraîner une évolution vers une forme grave de Covid-19, reprenant notamment les recommandations de la HAS ou du COSV (Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale).

II. Dispositifs mis en œuvre afin de faciliter l'accès à Paxlovid®

Pour rappel, la prescription du Paxlovid® **se fait via le logiciel métier ou sur l'ordonnancier habituel.**

1) Prescription à dispensation conditionnelle

Les prescripteurs peuvent délivrer au patient une ordonnance dite « de dispensation conditionnelle », qui permet au patient de se faire délivrer du Paxlovid® à condition de présenter un test positif de diagnostic ou dépistage de la COVID 19 (RT-PCR ou antigénique réalisé sous la supervision d'un professionnel de santé).

Suite à la publication de l'arrêté du 9 décembre 2022 modifiant l'arrêté du 1er juin 2021 relatif aux mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé maintenues en matière de lutte contre la Covid 19 [8], la durée de validité de l'ordonnance conditionnelle, jusqu'à présent limitée à 5 jours, pourra désormais être fixée par le prescripteur **dans la limite de 3 mois.**

Les conditions de mise en œuvre visent à sécuriser cette délivrance conditionnelle à distance de la prescription tout en simplifiant et accélérant l'accès au traitement dans un éventuel contexte de reprise de l'épidémie et de difficultés d'accès aux soins, et ainsi lever les obstacles qui pourraient retarder l'accès dans le délai requis de 5 jours à compter de l'apparition des premiers symptômes.

Afin de maîtriser le risque potentiellement associé à cet allongement, le prescripteur identifie les patients éligibles et le cas échéant, précise sur l'ordonnance les éventuelles **adaptations du traitement de fond** ou les **paramètres biologiques devant conditionner la dispensation**.

Le pharmacien assurant la dispensation vérifiera avec le patient l'absence de nouvelle comorbidité ou co-médication survenue depuis la prescription.

2) Possibilité de disposer d'un stock d'avance (1 ou 2 boîtes) en pharmacie d'officine

Dans l'objectif d'accélérer le délai d'accès au traitement, chaque pharmacie d'officine peut désormais disposer d'un **stock d'avance d'une ou deux boîtes** de Paxlovid® issues du stock Etat. Cette mesure vise à s'affranchir du délai de commande et de livraison entre la pharmacie d'officine et du grossiste-répartiteur.

Jusqu'à présent, toute boîte commandée et non dispensée devait être retournée auprès du grossiste-répartiteur.

- **Dispositifs d'aide à la prescription et à la dispensation**

Un dispositif d'appui à la prescription de Paxlovid® a été mis en œuvre en lien avec la Société française de pharmacologie thérapeutique (SFPT), le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance et le réseau des laboratoires de pharmacologie que je remercie à nouveau.

Ainsi, afin d'apporter aux médecins prescripteurs un appui dans la prescription, tant dans **la confirmation de l'indication que dans la gestion des interactions médicamenteuses**, un numéro vert leur permet de contacter 5 jours sur 7 de 9 h à 18 h un médecin ou un pharmacien du centre régional de pharmacovigilance ou du laboratoire de pharmacologie de leur région, et éventuellement le médecin suivant le patient (néphrologue en particulier) dans son centre de référence.

Il est important de disposer lors de l'appel, de l'exhaustivité des traitements du patient, de sa dernière clairance de la créatinine ou créatininémie, et de ses données de suivi pharmacologique le cas échéant (tacrolémie par exemple). Dans ce cadre, le médecin prescripteur reste responsable de sa prescription.

Pour les situations complexes, la DGS recommande d'anticiper les adaptations de traitement et de suivi qui seront à prendre en cas de recours au Paxlovid® au cours d'une consultation de suivi systématique ou d'une consultation dédiée. Les pharmaciens d'officine peuvent également solliciter ce dispositif en cas d'interrogation au moment de la délivrance du Paxlovid®.

Le numéro vert est le suivant : **0800 130 000**

