

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Etesevimab 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion.

Bamlanivimab 700 mg/20 mL (35mg/mL) solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 20 mL de solution à diluer contient 700 mg d'etesevimab.

Chaque flacon de 20 mL de solution à diluer contient 700 mg de bamlanivimab.

Chaque mL de solution à diluer contient 35 mg d'etesevimab

Chaque mL de solution à diluer contient 35 mg de bamlanivimab

Etesevimab est un anticorps monoclonal IgG1 entièrement humain.

Bamlanivimab est un anticorps monoclonal IgG1 entièrement humain.

Pour la liste complète des excipients de ces médicaments, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solutions limpides à légèrement opalescentes et incolores à légèrement jaune à légèrement marron

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'association de bamlanivimab et d'etesevimab est indiquée pour le traitement des formes symptomatiques légères à modérées de la COVID-19 chez les patients 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 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 dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes.

Les patients ne doivent pas nécessiter une oxygénothérapie du fait 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
- **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
 - o 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,
- **Les patients de plus de 80 ans**

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par l'association bamlanivimab et etesevimab doit être administré et supervisé par un professionnel de santé qualifié dans un établissement de santé. Le traitement doit être administré dans des conditions permettant de prendre en charge une réaction liée à la perfusion ou une réaction allergique telle qu'une anaphylaxie.

Posologie

Le traitement doit être initié le plus rapidement possible après l'obtention du test virologique positif et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes.

De plus, un test de criblage pour la détection d'éventuels variants porteurs de la mutation E484K (ou d'autres variants selon les éventuelles préconisations des CNR des virus respiratoires) devra être réalisé systématiquement avant le traitement pour adapter la surveillance virologique. Le résultat de ce test est obligatoire pour l'administration du traitement dans les territoires où la circulation de ces variants est >10% (voir rubrique 5.1 et éventuelles préconisations des CNR virus respiratoires).

Dose recommandée

La dose recommandée pour l'adulte est une perfusion unique de 700 mg de bamlanivimab et de 1 400 mg d'etesevimab administrée par voie intraveineuse.

Durée et surveillance du traitement

Dose unique. Bamlanivimab et etesevimab doivent être administrés ensemble dans une même perfusion intraveineuse.

Les patients sont surveillés cliniquement pendant l'administration et observés pendant au moins une heure après complète administration de la perfusion.

Populations particulières

Population pédiatrique

A ce stade, l'utilisation de l'association bamlanivimab et etesevimab est réservée aux patients adultes.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Le bamlanivimab et l'etesevimab n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. La nécessité d'une adaptation de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'est pas établie (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Bamlanivimab et etesevimab sont destinés à être administrés en association par perfusion intraveineuse. Ne pas les administrer par injection intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC).

Pour les modalités de préparation et d'administration, voir la rubrique 6.6

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au bamlanivimab ou à l'etesevimab ou à l'un des excipients (L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables).

Patient ayant une forme sévère de la COVID-19

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le numéro de l'ATU et les numéros de lot des produits administrés doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

Réactions d'hypersensibilité notamment réactions liées à la perfusion

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 et l'etesevimab pendant et au décours de l'administration. Les signes et symptômes peuvent inclure fièvre, frissons, difficulté respiratoire, arythmie cardiaque (e.g. fibrillation auriculaire), nausées, vomissement, céphalées, bronchospasme, hypotension, hypertension, angioedème, éruption cutanée, prurit, myalgies et vertiges.

Aussi, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller de manière rapprochée les patients pendant toute la durée de la perfusion et pendant au moins une heure après l'arrêt du traitement.

Si des signes ou des symptômes cliniquement significatifs d'une réaction d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie apparaissent, arrêtez immédiatement la perfusion et débutez un traitement approprié.

Aggravation clinique

Une aggravation clinique de la COVID-19 après l'administration de bamlanivimab a été rapportée et peut inclure des signes ou symptômes de fièvre, d'hypoxie de difficultés respiratoires accrues, ou d'arythmie (par exemple, fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale, bradycardie), fatigue et altération de l'état mental. Certains de ces événements ont nécessité une hospitalisation. Il n'est pas établi si ces événements étaient liés à l'utilisation du bamlanivimab ou s'ils étaient dus à la progression de la COVID-19.

Surveillance virologique

La mutation E484K est péjorative pour l'activité du composant bamlanivimab et de l'association avec etesevimab et peut émerger sous traitement.

Les patients feront l'objet d'une surveillance virologique à J7 post-traitement incluant une recherche de variants porteurs de la mutation E484K (ou d'autres variants selon les préconisations des CNR des virus respiratoires). En fonction des résultats, le calendrier des visites supplémentaires sera à décider en collégialité entre cliniciens et virologues avec des mesures d'isolement à mettre en place en tenant compte des recommandations en vigueur.

Si le traitement a été administré avant le résultat du test de criblage (voir rubrique 4.2) et qu'il s'avère que le patient est infecté par un variant porteur de la mutation E484K (ou d'autres variants 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.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Le bamlanivimab et l'etesevimab ne sont pas éliminés par le rein ou métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. Ainsi, une interaction avec des médicaments éliminés par voie rénale ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs du cytochrome P450 est peu probable.

Une administration concomitante du bamlanivimab et de l'etesevimab avec les vaccins contre le SARS-CoV-2 n'a pas été étudiée.

Si jugé nécessaire en cas d'infection post-vaccination contre le SARS-CoV-2, chez des patients répondant aux critères prédéfinis, l'association bamlanivimab et etesevimab pourrait être administrée au cas par cas en tenant compte de l'absence de données spécifiques à ce jour dans cette situation.

A ce jour, il n'y a pas de données sur la tolérance et l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 chez les patients qui ont reçu des anticorps monoclonaux neutralisants dans le cadre du traitement de la COVID-19.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le bamlanivimab et l'etesevimab n'ont pas été étudiés chez la femme enceinte ou allaitante.

Le bamlanivimab et l'etesevimab ne devraient être utilisés pendant la grossesse, que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Il n'est pas établi si le bamlanivimab et l'etesevimab sont excrétés dans le lait maternel.

Fertilité

Il n'y a pas eu d'étude chez l'animal permettant d'évaluer les effets du bamlanivimab et de l'etesevimab sur la reproduction.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'association bamlanivimab et etesevimab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé des effets indésirables

Dans les essais cliniques chez des patients en ambulatoire (non-hospitalisés), environ 1 500 patients ont été exposés au bamlanivimab et à l'etesevimab administrés en association à différentes doses.

La sécurité du bamlanivimab et de l'etesevimab administrés en association est principalement basée à ce stade sur des données de l'essai de phase 2/3 BLAZE-1 chez des sujets ambulatoires atteints de la COVID-19 (voir rubrique 5.1).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Tableau 1 : Les effets indésirables sont classés par classes systèmes organes en appliquant les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Liste des effets indésirables:

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	indéterminée	Anaphylaxie, hypersensibilité
Blessures, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Réaction liée à la perfusion ¹

¹Les symptômes rapportés comme des réactions liées à la perfusion sont décrits ci-dessous.

Hypersensibilité, y compris les réactions anaphylactiques et les réactions liées à la perfusion :

Dans le cadre des essais cliniques en aveugle en cours, un cas d'anaphylaxie et d'autres cas graves de réactions liées à la perfusion ont été rapportés. Les perfusions ont été arrêtées. Toutes les réactions ont nécessité un traitement dont une a requis l'utilisation d'épinéphrine. Tous les événements ont été résolus.

Autres événements d'hypersensibilité immédiate :

Dans la partie phase 2 de l'étude BLAZE-1, 2% des patients traités par l'association bamlanivimab et etesevimab ont présentés des réactions d'hypersensibilité immédiate. Les cas rapportés de prurit, bouffées de chaleur et d'hypersensibilité ont été d'intensité légère et un cas de gonflement du visage a été d'intensité modérée.

Dans la partie phase 3 de l'étude BLAZE-1, 1% des patients traités avec le bamlanivimab et l'etesevimab ont présentés des effets d'hypersensibilité immédiate incluant 2 cas de réactions liées à la perfusion (sévérité modérée), 2 cas d'éruption (1 léger, 1 modéré), 1 cas d'éruption au site de perfusion (léger) et 1 cas léger de prurit.

Réactions locales

Les effets indésirables de tout médicament administré par voie veineuse peuvent inclure une brève douleur, des saignements, des ecchymoses de la peau, des douleurs, un gonflement et une infection possible au site de perfusion.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté 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.

4.9. Surdosage

Des doses allant jusqu'à 7 000 mg de bamlanivimab (10 fois la dose recommandée) et des doses allant jusqu'à 7 000 mg d'etesevimab (5 fois la dose recommandée) ont été administrées dans des essais cliniques sans toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, instaurer un traitement de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

L'etesevimab est un anticorps recombinant humain IgG1 κ mAb avec une activité neutralisante dirigée contre la protéine spicule du SARS-CoV-2, avec des substitutions d'acides aminés dans la région Fc (L234A, L235A) pour réduire la fonction effectrice. Le bamlanivimab est également un anticorps recombinant humain IgG1 κ mAb avec une activité neutralisante dirigée contre la protéine spicule du SARS-CoV-2 et n'est pas modifié dans la région Fc.

Le bamlanivimab et l'etesevimab se lient à des épitopes différents mais qui se chevauchent dans le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S.

Activité antivirale

L'activité *in vitro* du bamlanivimab contre le SARS-CoV-2 a été mesurée en détectant la neutralisation du virus infectieux dans un modèle dose-réponse utilisant une culture de cellules Vero E6. Il a été montré que le bamlanivimab inhibe la réplication du virus avec une CI₅₀ estimée = 0,03 μ g/mL et une CI₉₀ estimée = 0,09 μ g/mL.

L'etesevimab se lie à la protéine spicule avec une constante de dissociation $K_D = 6,45$ nM et bloque la fixation de la protéine spicule au récepteur ACE2 humain avec une valeur IC₅₀ de 0,32 nM (0,046 μ g/mL).

Résistance antivirale

Il existe un risque potentiel d'échec du traitement dû au développement de variants du virus résistants au bamlanivimab et à l'etesevimab.

Les données disponibles, qui sont susceptibles d'évoluer en lien avec les préconisations des CNR des virus respiratoires, suggèrent un maintien de l'activité de bamlanivimab et de l'association avec l'etesevimab sur le variant d'origine britannique 20I/501Y.V1, lignée B.1.1.7 (sans la mutation E484K).

Par contre les données suggèrent que l'activité de l'association bamlanivimab et etesevimab ne serait pas maintenue sur les variants d'origine sud-africaine, 20H/501Y.V2, lignée B.1.351, et d'origine brésilienne 20J/501Y.V3, lignée P.1 ou B.1.1.248.

En effet, selon les données de pseudoneutralisation, la mutation E484K commune aux variants d'origine sud-africaine et d'origine brésilienne est péjorative pour le bamlanivimab et impacte également l'association avec l'etesevimab. Par rapport à la souche sauvage du SARS-CoV-2, une sensibilité significativement réduite à bamlanivimab (>64 fois), à l'etesevimab (>22 fois) et à l'association de bamlanivimab et d'etesevimab (>45 fois) est observée en pseudoneutralisation sur le variant d'origine sud-africaine avec mutations associées K417N + E484K + N501Y et sur les mutations associées K417T + E484K + N501Y retrouvées sur le variant d'origine brésilienne lignée P1 ou B.1.1.248 (>511 fois).

Des études *in vitro* sur la résistance des anticorps monoclonaux (utilisant le SARS-CoV-2 authentique, la neutralisation de pseudo-virus, ou l'évaluation de la liaison) ont identifié six substitutions d'acides aminés à trois positions (K417N, D420N et N460K/S/T/Y) associées à un phénotype résistant à l'etesevimab, et six substitutions d'acides aminés à quatre positions (E484D/K/Q, F490S, Q493R et S494P) associées à un phénotype résistant au bamlanivimab. Une baisse de la sensibilité de l'association bamlanivimab et etesevimab est rapportée en pseudoneutralisation avec les substitutions E484K, E484Q, et Q493R.

Des tests génotypiques et phénotypiques sont en cours pour surveiller les potentielles résistances au bamlanivimab et à l'etesevimab associées aux variations de la protéine spike dans les essais cliniques. La fréquence de détection était plus faible avec l'association bamlanivimab et etesevimab par rapport au groupe de traitement par bamlanivimab en monothérapie.

Il est possible également que des variants résistants à la combinaison bamlanivimab + etesevimab aient une résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant le domaine de liaison au récepteur du SARS-CoV-2. L'impact clinique n'est pas connu.

Atténuation de la réponse immunitaire

L'administration d'anticorps comporte, en théorie, un risque d'atténuation de la réponse immunitaire endogène au SARS-CoV-2 et d'augmentation de la vulnérabilité des patients à une réinfection.

Résumé des données cliniques

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 dans le cadre d'un 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 préliminaires d'une étude de phase 2/3 BLAZE-1 (NCT04427501).

La dose recommandée de l'association de bamlanivimab 700 mg et d'etesevimab 1400 mg se base sur des données PK/PD, et est testée dans les deux études actuellement en cours BLAZE -1 et BLAZE-4 (NCT04634409) réalisées chez des patients non hospitalisés pour la maladie COVID-19.

Ces anticorps monoclonaux font l'objet d'un programme d'accès compassionnel au niveau international.

Les données cliniques sont susceptibles d'être ajustées/complétées dans le cadre de la procédure d'évaluation européenne en cours pour cette association.

Données de BLAZE-1

BLAZE-1 est une étude en cours, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo étudiant le bamlanivimab et l'etesevimab administrés en association pour le traitement des formes légères à modérées de COVID-19 (les patients ayant des symptômes et non hospitalisés). BLAZE-1 a inclus des adultes qui ne sont pas hospitalisés et qui présentaient au moins un symptôme de la COVID-19 ou plus et qui étaient au moins de sévérité légère.

Le traitement a été initié dans les 3 jours d'un test virologique positif pour le SARS-CoV-2.

Données de phase 2 de BLAZE-1

Dans la partie de phase 2 de l'étude, les patients ont reçu une perfusion unique de 2 800 mg de bamlanivimab et de 2 800 mg d'etesevimab (N=112), du bamlanivimab seul (à la dose de 700 mg [N=101], 2 800 mg [N=107], ou 7 000 mg [N=101]) ou du placebo (N=156). Les données sont issues d'une analyse intermédiaire réalisée lorsque tous les participants avaient atteint au moins le jour 29 de l'étude.

La durée moyenne des symptômes était de 5 jours. La charge virale moyenne exprimée en CT était de 24 à l'inclusion.

L'évolution de la charge virale à J11 était le critère d'évaluation principal (figure 1), et le taux d'hospitalisations ou des visites aux urgences liées à la COVID-19 dans un délai de 28 jours après le traitement était un critère secondaire.

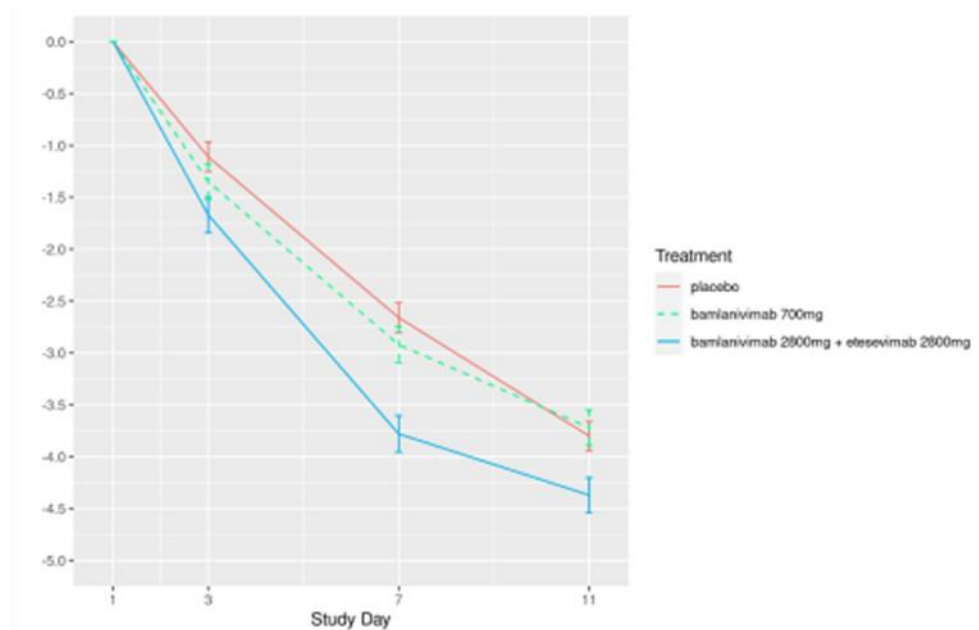


Figure 1: Changement de la charge virale du SARS-CoV-2 par rapport à l'inclusion par visite issu de la partie de phase 2 de BLAZE-1.

Une proportion plus faible de patients traités par bamlanivimab et etesevimab a progressé vers une hospitalisation liée à la COVID-19 ou des visites au service des urgences par rapport aux patients traités par placebo (tableau 2). Aucun décès n'est survenu dans aucun bras de traitement.

Tableau 2 : Cas d'hospitalisations ou de consultations au service des urgences dans les 28 jours suivant le traitement

Traitement	N ^a	Événements	Taux
Placebo	156	9	5,8 %
Bamlanivimab et etesevimab ^b	112	1	0,9 %
Bamlanivimab 700 mg ^c	101	1	1,0 %

^a nombre de patients traités dans l'analyse.

^b les doses de bamlanivimab et d'etesevimab étaient de 2 800 mg chacune

^c Les résultats avec les autres doses de bamlanivimab suggèrent une absence de relation dose-réponse pour ce critère de jugement.

La réduction absolue du risque est plus importante chez les patients considérés à risque plus élevé d'hospitalisation selon les critères d'inclusion (Tableau 3). Ces données sont issues d'analyses post-hoc.

Tableau 3 : Proportion de patients nécessitant une hospitalisation ou une consultation au service des urgences dans les 28 jours suivant le traitement ^a

Traitement	N ^b	Evénements	Taux
Placebo	68	7	10,3 %
Bamlanivimab et etesevimab ^b	38	1	2,6 %
Bamlanivimab 700 mg ^c	46	1	2,2 %

^a Ces données sont issues d'analyses post-hoc non pré-définies dans l'étude

^b nombre de patients

^c les doses de bamlanivimab et d'etesevimab étaient de 2 800 mg chacune

^d Les résultats avec les autres doses de bamlanivimab suggèrent une absence de relation dose-réponse pour ce critère de jugement.

Le délai médian pour observer l'amélioration des symptômes tels que renseignés dans un carnet patient électronique était de 6 jours chez les patients traités par l'association bamlanivimab/etesevimab et de 8 jours chez les patients sous placebo.

Données de phase 3 de BLAZE-1

Dans la partie phase 3 de l'étude, les patients ont reçu une perfusion unique de 2 800 mg de bamlanivimab et de 2 800 mg d'etesevimab (N=518), ou du placebo (N=517). Tous les patients inclus étaient considérés à risque élevé d'hospitalisation.

La durée moyenne des symptômes était de 4 jours. La charge virale moyenne exprimée en CT était de 24 à l'inclusion.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de participants ayant présenté une hospitalisation du fait de la COVID-19 (définie comme ≥ 24 heures en soins aigus) ou le décès quel qu'en soit la cause, jusqu'au jour 29. Les événements se sont produits chez 36 sujets traités avec le placebo (7 %) contre 11 événements chez des sujets traités avec l'association bamlanivimab 2 800 mg et etesevimab 2 800 mg (2 %) [$p < 0,001$ non-contrôlé pour analyses multiples dans les bras de traitement], soit une réduction du risque relatif de 70 % ou une réduction du risque absolu de 5 %. Il y a eu 10 décès chez des patients traités par placebo et aucun décès chez des patients traités par l'association de bamlanivimab 2 800 mg et d'etesevimab 2 800 mg.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les profils pharmacocinétiques du bamlanivimab et de l'etesevimab sont linéaires et proportionnels aux doses situées entre 700 mg et 7 000 mg après une administration IV unique. Il n'y avait aucune différence de pharmacocinétique du bamlanivimab entre les patients ayant des symptômes sévères / modérés qui étaient hospitalisés et les patients ambulatoires ayant des symptômes légers / modérés. Il n'y avait aucune différence de la pharmacocinétique de l'etesevimab entre les patients ambulatoires légers / modérés et les sujets sains. Il n'y a pas de changement de la pharmacocinétique du bamlanivimab ou de l'etesevimab administré seul ou en association suggérant qu'il n'y a pas d'interaction entre les deux anticorps.

Absorption

La concentration maximale moyenne (C_{max}) était de 196 µg/mL (90 % CI: 102 à 378 µg/mL) après approximativement 1 heure de perfusion IV d'une dose de 700 mg de bamlanivimab.

La concentration maximum moyenne (C_{max}) est estimée à 504 µg/mL (90 % CI: 262 à 974 µg/mL) après approximativement 1 heure de perfusion IV d'une dose de 1 400mg d'etesevimab.

Distribution

Le volume moyen de distribution du bamlanivimab était de 2,87 L et 2,71 L pour le compartiment central et les compartiments périphériques respectivement. La variabilité inter-individuelle était de 23,2 % CV. Le volume de distribution moyen de l'etesevimab (V) était de 2,38 L et 1,98 L pour le compartiment central et les compartiments périphériques respectivement. La variabilité inter-individuelle était de 27,8 % CV.

Métabolisme

Il est attendu que le bamlanivimab et l'etesevimab soient dégradés en petits peptides et en composés amino-acides via la voie catalytique de la même manière que les anticorps IgG endogènes.

Elimination

La clairance du bamlanivimab (CL) était de 0,27 L/h (variabilité inter-individuelle 22,3 % CV) et la demi-vie d'élimination terminale apparente moyenne était de 17,6 jours (variabilité inter-individuelle de 15,8 % CV). Suite à une administration intraveineuse d'une seule dose de 700 mg, le bamlanivimab était quantifiable pendant au moins 29 jours. La concentration moyenne était de 22 µg/mL (90 % CI: 10,7 à 41,6 µg/mL) au jour 29.

La clairance de l'etesevimab (CL) était de 0,128 L/h (variabilité inter-individuelle de 33,8% CV) et la demi-vie d'élimination terminale apparente moyenne était de 25,1 jours (variabilité interindividuelle de 29,2 % CV). Suite à une injection intraveineuse unique de 1 400 mg, l'etesevimab était quantifiable pendant au moins 29 jours. La concentration moyenne était de 111 µg/mL (90 % CI: 57,4 à 199 µg/mL) au jour 29.

Populations Spéciales

Une analyse de population de pharmacocinétique montre que les profils pharmacocinétiques du bamlanivimab et de l'etesevimab n'ont pas été affectés par l'âge, le sexe, la race ou la sévérité de la maladie. Chez les adultes ayant une COVID-19 et un poids de 41 kg à 173 kg, le poids n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du bamlanivimab ou de l'etesevimab.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du bamlanivimab et de l'etesevimab n'a pas été étudiée chez les enfants.

5.3. Données de sécurité préclinique

Association bamlanivimab/etesevimab

Aucune étude de toxicité n'a été réalisée pour l'association de bamlanivimab et d'etesevimab. Les données de sécurité préclinique sont disponibles pour chacun des deux composants administrés seul.

Bamlanivimab

L'injection par voie intraveineuse de bamlanivimab chez le rat Sprague Dawley, de doses de 70, 175 et 500 mg/kg/dose, une fois/semaine pendant 3 semaines (soit un total de 3 injections) ne s'est pas accompagnée d'effets toxiques, et a été bien tolérée. La dose sans effet toxique (NOAEL, no observed adverse effect level) a été déterminée à la plus forte dose (500 mg/kg/dose) soit 55 fois la concentration moyenne attendue à l'état d'équilibre chez l'homme après administration de 700 mg de bamlanivimab.

Une augmentation légère des polynucléaires neutrophiles a été observée chez les rats mâles, traités aux doses de 175 mg/kg/dose et 500 mg/kg/dose, ainsi qu'une augmentation de la cellularité lymphoïde dans les ganglions inguinaux chez les rats mâles traités aux mêmes doses.

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérogène du bamlanivimab.

Il n'y a pas eu d'étude réalisée chez l'animal permettant d'évaluer les effets du bamlanivimab sur les fonctions de reproduction et du développement.

Etesevimab

L'injection par voie intraveineuse de l'etesevimab chez le singe Cynomolgus, de doses de 25, 75 et 205 mg/kg/dose, une fois tous les 3 jours pendant 3 semaines (soit un total de 6 injections) ne s'est pas accompagnée d'effets toxiques, et a été bien tolérée. La dose sans effet toxique (NOAEL, no observed adverse effect level) a été déterminée à la plus forte dose (205 mg/kg/dose) soit 24 fois la concentration moyenne attendue à l'état d'équilibre chez l'homme après administration de 1 400 mg d'etesevimab.

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérogène du etesevimab.

Il n'y a pas eu d'étude réalisée chez l'animal permettant d'évaluer les effets de l'etesevimab sur les fonctions de reproduction et du développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

La solution d'etesevimab contient :

- L-histidine
- Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
- Saccharose
- Polysorbate 80
- Eau pour préparations injectables

La solution de bamlanivimab contient :

- L-histidine
- Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
- Saccharose
- Chlorure de sodium
- Polysorbate 80
- Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, l'association de ces médicaments ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

12 mois à une température de 2 °C – 8 °C

Après ouverture et dilution

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 2-8 °C ou 7 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture et de dilution prévient tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. NE PAS CONGELER NI SECOUER la solution pour perfusion de bamlanivimab et d'etesevimab

6.4. Précautions particulières de conservation

- A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)
- Conserver le flacon dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- NE PAS CONGELER NI SECOUER.

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture et dilution, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre de type I) de 20 mL de solution avec bouchon en chlorobutyle, opercule d'étanchéité en aluminium et capsule en polypropylène.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Préparation

La solution pour perfusion de bamlanivimab et d'etesevimab doit être préparée par un professionnel de santé qualifié pour l'utilisation d'une technique aseptique :

- Rassembler le matériel nécessaire à la préparation :
 - Poche de perfusion stérile préremplie en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en PVC doublé de polyéthylène (PE). Choisissez l'une des tailles suivantes :
 - Poche de perfusion préremplie de 50 mL, 100 mL, 150 mL ou 250 mL contenant du chlorure de sodium pour préparation injectable à 0,9 % (voir **Tableau 4** et **Tableau 5**).
 - Un flacon de 20 mL de bamlanivimab (700 mg/20 mL) et deux flacons d'etesevimab (700 mg/20 mL).

- Le bamlanivimab et l'etesevimab sont fournis dans des flacons individuels à dose unique mais sont administrés ensemble à l'aide d'une seule poche de perfusion.
- Sortir 1 flacon de bamlanivimab et 2 flacons d'etesevimab du réfrigérateur et laisser-les s'équilibrer à la température ambiante pendant environ 20 minutes avant préparation. **Ne pas exposer à la chaleur directe. Ne pas agiter les flacons.**
- Inspecter visuellement les flacons de bamlanivimab et d'etesevimab pour détecter toute présence de particules et de décoloration.
 - Le bamlanivimab et l'etesevimab sont des solutions limpides à légèrement opalescentes et incolores à légèrement jaune à légèrement marron.
- Prélever 20 mL d'un flacon de bamlanivimab et 40 mL de deux flacons d'etesevimab et injecter les 60 mL dans une poche de perfusion préremplie contenant du chlorure de sodium à 0,9 % (voir **Tableau 4** ou **Tableau 5**).
- Jeter tout produit restant dans les flacons.
- Retourner délicatement la poche à la main environ 10 fois pour mélanger. **Ne pas agiter.**
- Ces produits ne contenant pas de conservateur, la solution diluée pour perfusion doit donc être administrée immédiatement.
 - Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver la solution diluée pour perfusion jusqu'à 24 heures à température réfrigérée (2°C à 8°C) et jusqu'à 7 heures à température ambiante (inférieure à 30 °C), temps de perfusion compris. Si elle est réfrigérée, laisser la solution de perfusion s'équilibrer à la température ambiante pendant environ 20 minutes avant de l'administrer.

Administration

La solution pour perfusion de bamlanivimab et d'etesevimab doit être administrée par un professionnel de santé qualifié.

- Rassembler le matériel pour la perfusion :
 - Set de perfusion en PVC ou en PVC doublé de PE.
 - L'utilisation d'un filtre en ligne ou complémentaire en polyéthersulfone (PES) de 0,2/0,22 micron est fortement recommandée.
- Fixer le set de perfusion à la poche à perfusion intraveineuse.
- Amorcer le dispositif de perfusion.
- Administrer la totalité de la solution de la poche pour perfusion à l'aide d'une pompe à perfusion ou par gravité selon la taille de la poche de perfusion utilisée (voir le **Tableau 4 pour les patients dont le poids est ≥ 50 kg** ou le **Tableau 5 pour les patients dont le poids est < 50 kg**). En raison d'un potentiel surremplissage des poches préremplies de sérum physiologique, il convient d'administrer la totalité de la solution contenue dans la poche pour éviter un sous-dosage.
- La solution de perfusion ainsi préparée ne doit pas être administrée en même temps qu'un autre médicament. La compatibilité du bamlanivimab et de l'etesevimab injectable avec des solutions IV et des médicaments autres que le chlorure de sodium injectable à 0,9 % n'est pas connue.
- Une fois la perfusion terminée, **rincer la tubulure** avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour assurer l'administration de la dose requise.
- Surveiller cliniquement les patients pendant l'administration et pendant au moins une heure après la fin de la perfusion.
- Si la perfusion doit être interrompue en raison d'une réaction à la perfusion, jeter tout produit non utilisé.
- L'utilisation de système clos de transfert (CSTDs) et de pompes en élastomère avec le bamlanivimab n'a pas été étudiée.

Tableau 4 : Instructions pour la dilution et l'administration du bamlanivimab et de l'etesevimab par perfusion intraveineuse chez les patients de poids supérieur ou égal à 50 kg

Médicaments^a: transférer 20 mL de bamlanivimab (1 flacon) et 40 mL d'etesevimab (2 flacons) dans une poche à perfusion et administrer selon les instructions ci-dessus		
Taille de la poche pré-remplie de solution de chlorure de sodium à 0,9 %	Débit de perfusion maximal	Temps de perfusion minimum
50 mL	310 mL/hr	21 minutes
100 mL	310 mL/hr	31 minutes
150 mL	310 mL/hr	41 minutes
250 mL	310 mL/hr	60 minutes

^a 700 mg de bamlanivimab et 1 400 mg d'etesevimab sont ajoutés dans la même poche de perfusion et administrés en une seule perfusion intraveineuse.

Tableau 5 : Instructions pour la dilution et l'administration du bamlanivimab et de l'etesevimab par perfusion intraveineuse chez les patients de poids inférieur à 50 kg

Médicaments^a: transférer 20 mL de bamlanivimab (1 flacon) et 40 mL d'etesevimab (2 flacons) dans une poche à perfusion et administrer selon les instructions ci-dessus		
Taille de la poche pré-remplie de solution de chlorure de sodium à 0,9 %	Débit de perfusion maximal	Temps de perfusion minimum
50 mL	310 mL/hr	21 minutes
100 mL	310 mL/hr	31 minutes
150 mL	310 mL/hr	41 minutes
250 mL ^b	266 mL/hr	70 minutes

^a 700 mg de bamlanivimab et 1 400 mg d'etesevimab sont ajoutés dans la même poche de perfusion et administrés en une seule perfusion intraveineuse.

^b le temps de perfusion minimum pour les patients de poids inférieur à 50 kg pour l'administration du bamlanivimab avec l'etesevimab à l'aide d'une poche de 250 mL doit être prolongé d'au moins 70 minutes par mesure de sécurité.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

LILLY FRANCE
24 BOULEVARD VITAL BOUHOT – CS 50004
92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Bamlanivimab : CIP : 34009 589 030 1 4 : Flacon de 20 mL de solution à diluer pour perfusion - Boîte de 1

Etesevimab : CIP : 34009 589 031 8 2 : Flacon de 20 mL de solution à diluer pour perfusion - Boîte de 1

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.