

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°1

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

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

Période du 16 mars 2021 au 16 avril 2021

I. Introduction

Le bamlanivimab et l'etesevimab sont des anticorps monoclonaux neutralisants qui ciblent spécifiquement le SARS-CoV-2.

Bamlanivimab 700 mg/20 mL (35mg/mL) solution à diluer pour perfusion en association avec l'etesevimab 700 mg/20 mL (35 mg/mL) solution à diluer pour perfusion bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 08/03/2021 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante :

« 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

- 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.

L'ATU de cohorte a débuté le 16 mars 2021.

Une procédure de demande d'AMM conditionnelle est actuellement en cours d'évaluation à l'EMA.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a/ sur la période considérée

Sur la période du 16 mars au 16 avril 2021, 482 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte bamlanivimab/etesevimab.

Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont l'Île-de-France (98 patients inclus), la région Auvergne-Rhône-Alpes (54 patients), la région Bourgogne-Franche-Comté (54 patients), la Occitanie (41 patients) et la région Grand-Est (36 patients).

Parmi les 482 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 356 patients (74%).

Les caractéristiques principales des **356 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 167 (47 %) des patients traités sont des hommes et 189 (53%) sont des femmes
- L'âge médian est de 73 ans [19 – 100]
- Le poids médian est de 75kg [30 – 150]
- 302 (85%) présentaient une forme légère de la COVID-19 et 54 (15%) une forme modérée

Cent-soixante-huit (47%) patients présentaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements, 131 (37%) patients étaient à risque de complications. Cent soixante-cinq (46%) étaient âgés de plus de 80 ans (Table 1).

Facteurs de risque	Total n=356
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	168 (47%)
Chimiothérapie en cours	64 (18%)
Transplantation d'organe solide	52 (15%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	9 (3%)
Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse	20 (6%)
Traitement par corticoïde > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	8 (2%)
Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur	34 (10%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	73 (21%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients à risque de complications	131 (37%)
<i>Quel que soit l'âge</i>	19 (5%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	4 (1%)
Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes	3 (1%)
Fibrose pulmonaire idiopathique	7 (2%)
Myopathies avec capacité vitale forcée <70 %	2 (1%)
Sclérose latérale amyotrophique	9 (3%)
Trisomie 21	2 (1%)
Facteur non connu	0 (0%)
<i>Entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies suivantes</i>	115 (32%)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	57 (16%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	28 (8%)
Insuffisance cardiaque	45 (13%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	31 (9%)

Hypertension artérielle compliquée	68 (19%)
Insuffisance rénale chronique	34 (10%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients de plus de 80 ans	165 (46%)

Tableau 1

Les résultats de la charge virale étaient disponibles et exploitables pour 86 (24%) patients et la valeur moyenne de Ct (« Cycle threshold ») était de 21,0 [10,0 - 38,0].

Un test de criblage à l'inclusion a été réalisé pour tous les patients traités, les résultats étaient disponibles pour 100 (28%) d'entre eux au moment de l'inclusion. Trente-un (9%) patients ont été infectés dans une zone où la circulation du variant est > 10%.

Le délai médian entre l'apparition des 1ers symptômes et l'administration du traitement chez les 356 patients exposés était de 3 jours [0 – 12]. Trois patients avaient reçu le traitement dans un délai supérieur à 5 jours après l'apparition des symptômes.

Parmi les 356 patients traités, 2 patients n'avaient pas pu recevoir la dose complète. Un patient a « arraché la perfusion en fin d'injection, il restait très peu de produit à passer dans la poche » et pour l'autre patient, une « réaction a type de malaise frissons » a été rapportée.

Données de suivi :

Parmi les 356 patients ayant reçu une administration de l'association bamlanivimab/etesevimab, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 160 patients (soit un taux de retour de 45%).

Le détail des fiches est présenté dans le tableau 2 (ci-dessous) :

Fiches de suivi renseignées	N(%) de patients avec une fiche de suivi renseignée (N=356)
Fiche d'administration J0	356 (100%)
Fiche de suivi n°1 (J7)	160 (45%)
Fiche de suivi additionnelle	6 (2%)
Fiche de suivi n°2 (J30)	8 (2%)

Tableau 2

- La première fiche de suivi (J7) a été complétée pour 160 patients sur les 356 traités. Le délai moyen entre l'administration de bamlanivimab/etesevimab et cette première visite était de 8 jours (de 1 à 28 jours). Les symptômes ont régressé/diminué chez 136 de ces patients (85%). Onze (7%) patients ont été hospitalisés en raison de l'aggravation de leur état dû à la COVID-19 dont 3 en réanimation/soins intensifs. Cent-dix-huit patients (74%) présentaient un statut virologique positif. Les résultats de la charge virale étaient disponibles et exploitables pour 89 (56%) patients et la valeur moyenne de Ct (« Cycle threshold »)

était de 29,0 [12,0 - 54,0] ; 49 (55%) patients présentaient une valeur de Ct < 31 à la première visite de suivi.

L'évolution de la charge virale a pu être évaluée chez 24 patients pour lesquels une valeur de Ct était renseignée à la fois lors de l'inclusion et lors de la visite de suivi. Parmi ces 24 patients, 3 (13%) patients ont eu une absence de décroissance de la charge virale.

Une recherche de variants a été réalisée chez 82 patients (51%). Le résultat de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS était disponible pour 77 d'entre eux. Le variant britannique a été détecté chez 70 d'entre eux (87%), 3 patients présentaient le SARS-CoV-2 (Chine), 1 patient présentait le variant E484K et 3 patients le variant sud-africain.

- 6 patients sur les 356 patients exposés (1,7%) ont réalisé une deuxième visite de suivi médical. Le délai moyen entre l'administration de bamlanivimab/etesevimab entre l'administration et la visite 2 était de 15 jours. Les symptômes ont régressé/diminué chez 4 de ces patients et 2 patients ont été signalés comme hospitalisés en soins intensifs / réanimation en raison de l'aggravation de leur état dû à la Covid-19.

Trois patients présentaient un statut virologique positif. Les valeurs de Ct, disponibles pour deux patients étaient de 29 et de 37. Un patient (17%) a eu une recherche de variants et le variant britannique a été détecté.

- 8 patients sur les 356 patients exposés ont réalisé une visite de suivi médical à J30. Le délai moyen entre l'administration de bamlanivimab/etesevimab et la visite à J30 était de 28 jours. Les symptômes ont régressé/diminué chez 7 de ces patients. Trois (3) patients présentaient un statut virologique positif, tous avec une valeur de Ct de 34. Un patient est décédé en raison de la COVID-19.

II.1.b/ en cumulé

Ce rapport étant le premier, les données cumulées sont identiques aux données de la section II.2.a/ *Sur la période considérée.*

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période et en cumulé

II.2.a/ Sur la période considérée

- Sur la période considérée, 3,6% des patients traités ont présenté un effet indésirable correspondant à treize (13) cas dont sept cas graves et à 20 effets indésirables. Parmi les cas, sont décrits des réactions liées à la perfusion (et/ou hypersensibilité) qui sont des effets attendus avec les anticorps monoclonaux et listés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Trois cas d'aggravation clinique ou d'échec de traitement dont un cas sur probable variant sud-africain sont rapportés sur la période couverte par ce rapport.
- Quatre cas d'évolution fatale non reliés au bamlanivimab/etesevimab par le déclarant ont été rapportés : 1 décès chez un patient de 79 ans qui a présenté huit jours suivant l'administration et dans les suites des complications de l'infection et d'une surinfection urinaire un probable accident

vasculaire cérébral ischémique, 1 décès lié à la progression néoplasique d'un cancer du sein multi métastatique chez une patiente de 57 ans avec multiples comorbidités dans un contexte d'aggravation de la COVID-19 dix jours après l'administration, 1 décès dans le suites d'une décompensation cirrhotique et de bronchopneumopathie chronique obstructive due à la COVID-19 chez un patient de 64 ans sept jours après l'administration et 1 décès suite à une hémorragie digestive chez une patiente de 82 ans avec cancer du poumon et probables métastases digestives six jours après la perfusion.

Deux cas d'arrêt de traitement avant la fin de la perfusion ont été notifiés : un patient a arraché sa perfusion dans un contexte de confusion de d'agitation et l'autre patient a présenté pendant la perfusion un malaise avec des frissons et des douleurs abdominales sans réaction allergique, ce patient avait également un globe vésical dans un contexte d'infection urinaire et d'adénome de la prostate

Il n'y a pas eu de signal de pharmacovigilance mis en évidence dans le cadre de l'ATU sur la période considérée.

II.2.b/ en cumulé

Ce rapport étant le premier, les données cumulées sont identiques aux données de la section II.2.a/ *Sur la période considérée.*

II.3 Situations particulières

Deux patients ont été inclus à titre exceptionnel dans l'ATU de bamlanivimab/etesevimab bien qu'ils ne répondent pas aux critères d'éligibilité définis dans le PUT: une patiente âgée de 17 ans et 8 mois avec un déficit de l'immunité liée à une transplantation d'organe solide et une patiente âgée de 8 ans avec un déficit de l'immunité liée à une chimiothérapie en cours et un traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines.

Aucun effet indésirable n'a été notifié pour ces patients.

Conclusion

Les données recueillies sur le bamlanivimab/etesevimab en association sur la période allant du 16 mars au 16 avril 2021 ne modifient pas le rapport bénéfice/risque favorable de bamlanivimab/etesevimab en association dans l'indication de l'ATU de cohorte.