

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°2

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

Période du 16 avril 2021 au 15 mai 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.

*A noter qu'à compter du 11 juin 2021, l'accès précoce à la bithérapie Bamlanivimab/Imdevimab a été élargi aux enfants âgés de 12 ans et plus à risque élevé de développer une forme grave de la COVID-19, aux patients présentant une pathologie quel que soit leur âge à partir de 12 ans et aux patients ayant une infection par le VIH non contrôlée ou au stade SIDA.

I. 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 avril au 15 mai 2021, 271 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte bamlanivimab/etesevimab. Le nombre d'inclusion a baissé par rapport à la période mensuelle précédente (n=482).

Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont la région Ile-de-France (65 inclus), la région Auvergne-Rhône-Alpes (43 inclus), la région Occitanie (28 inclus) la région Bourgogne-Franche-Comté (25 inclus), et la région Centre-Val de Loire (23 inclus).

Sur la période considérée, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 270 patients (soit pour 66 patients inclus sur la période précédente et 204 patients inclus sur la période en cours).

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **270 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 129 (48%) d'entre eux étaient des hommes,
- l'âge médian est de 71,5 ans [21-99],
- le poids médian est de 73 kg [35-192],
- 233 (85%) présentaient une forme légère de COVID-19.

Cent trente patients (48%) présentaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements. Soixante-sept (25%) patients étaient à risque de complications, 53 (20%) avaient entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies définies dans le PUT. Quarante-vingt-deux (30%) étaient âgés de plus de 80 ans (Table 1).

Table 1

Facteurs de risque	Total N=270
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	130 (48%)
Chimiothérapie en cours	47 (17%)
Transplantation d'organe solide	43 (16%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	31 (12%)
Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse	19 (7%)
Traitement par corticoïde > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	12 (4%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	9 (3%)
Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur	3 (1%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients à risque de complications	67 (25%)
<i>Quel que soit l'âge</i>	14 (5%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	5 (2%)
Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes	3 (1%)
Sclérose latérale amyotrophique	2 (<1%)
Trisomie 21	2 (<1%)
Fibrose pulmonaire idiopathique	1 (<1%)
Myopathies avec capacité vitale forcée <70 %	1 (<1%)
Facteur non connu	0 (0%)

<i>Entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies suivantes</i>	53 (20%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	44 (16%)
Obésité (IMC> 30 kg/m ²)	30 (11%)
Hypertension artérielle compliquée	25 (9%)
Insuffisance cardiaque	22 (8%)
Insuffisance rénale chronique	21 (8%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	12 (4%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients de plus de 80 ans	82 (30%)

Données sur le statut virologique à l'inclusion :

Les résultats de Ct (« Cycle threshold ») étaient disponibles et exploitables pour 64 (81%) patients et la valeur moyenne de Ct était de 20,8 [7,0 - 34,0].

Un test de criblage à l'inclusion a été réalisé pour tous les patients traités, les résultats étaient disponibles pour 91 (34%) d'entre eux au moment de l'inclusion. **Vingt-cinq patients (9%) patients ont été infectés dans une zone où la circulation du variant est > 10%.**

Information sur l'administration du traitement:

Le délai médian entre l'apparition des 1ers symptômes et l'administration du traitement chez les 270 patients exposés était de 3 jours [0 – 35]. **Sept patients (3%) avaient reçu le traitement dans un délai supérieur à 5 jours après l'apparition des symptômes.** Un patient a reçu une dose non complète suite à une réaction d'hypersensibilité à la perfusion.

Données de suivi :

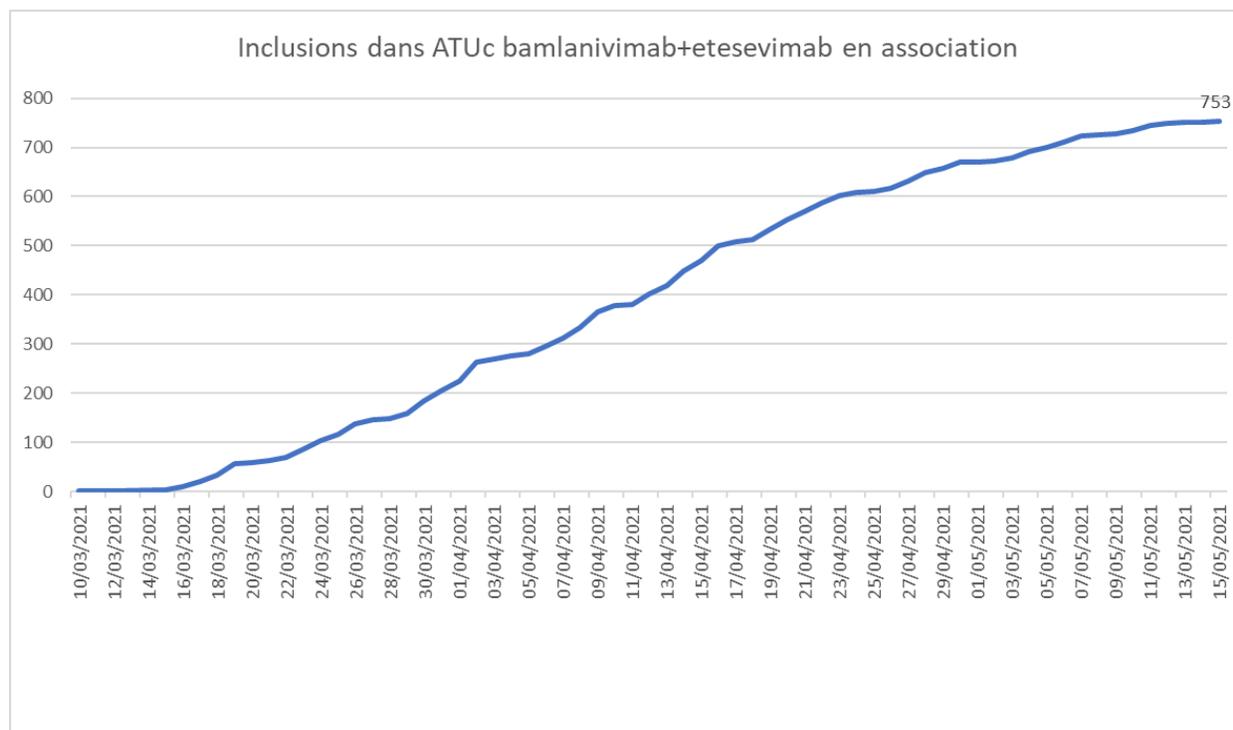
Les informations collectées sur le suivi clinique et virologique sont présentées en cumulé depuis le début de l'ATU de cohorte pour l'ensemble des patients confirmés traités (voir ci-dessous).

II.1.b/ en cumulé

Deux-cent vingt-sept prescripteurs répartis dans 77 établissements de santé différents ont inclus des patients dans l'ATU en association bamlanivimab/etesevimab.

La dynamique des inclusions en cumulé jusqu'au 15 mai 2021 est présentée dans la figure ci-dessous :

Figure 1 Dynamique d'inclusions en cumulé jusqu'au 15 mai 2021



Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont, la région Ile-de-France (218 inclus), la région Auvergne-Rhône-Alpes (113 inclus), la région Bourgogne-Franche-Comté (92 inclus), la région Occitanie (80 inclus) et la région Grand-Est (63 inclus).

Parmi les 753 patients inclus dans l'ATU au 15 mai 2021, **des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 626 patients (83% des patients inclus).**

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **626 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 296 (47 %) des patients traités sont des hommes
- L'âge médian est de 72 ans [19 – 100]
- Le poids médian est de 74kg [30 – 192]
- 535 (85%) présentaient une forme légère de la COVID-19

Deux cent quatre-vingt-dix-huit (48%) patients présentaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements, 155 (25%) patients étaient à risque de complications, 122 (20%) avaient entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies définies dans le PUT et 206 (33%) étaient âgés de plus de 80 ans (Tableau 2).

Tableau 2

Facteurs de risque	Total n=626
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	298 (48%)
Chimiothérapie en cours	110 (18%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	90 (14%)
Transplantation d'organe solide	70 (11%)
Traitement par corticoïde > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	38 (6%)
Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse	33 (5%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	17 (3%)
Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur	10 (2%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients à risque de complications	155 (25%)
<i>Quel que soit l'âge</i>	33 (5%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	12 (2%)
Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes	8 (1%)
Sclérose latérale amyotrophique	5 (1%)
Fibrose pulmonaire idiopathique	3 (<1%)
Trisomie 21	3 (<1%)
Myopathies avec capacité vitale forcée <70 %	2 (<1%)
Facteur non connu	0 (0%)
<i>Entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies suivantes</i>	122 (20%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	110 (18%)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	76 (12%)
Hypertension artérielle compliquée	57 (9%)
Insuffisance cardiaque	56 (9%)
Insuffisance rénale chronique	49 (8%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	40 (6%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients de plus de 80 ans	206 (33%)

Données sur le statut virologique à l'inclusion :

Les résultats de Ct (« Cycle threshold ») étaient disponibles et exploitables pour 150 patients (81%) et la valeur moyenne de Ct était de 20,9 [7,0 - 38,0].

Un test de criblage à l'inclusion a été réalisé pour tous les patients traités, les résultats étaient disponibles pour 189 (30%) d'entre eux au moment de l'inclusion. **Cinquante-six patients (9%) ont été infectés dans une zone où la circulation du variant est > 10%.**

Information sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des 1ers symptômes et l'administration du traitement chez les 626 patients exposés était de 3 jours [0 – 35]. **Onze patients (2%) avaient reçu le traitement dans un délai supérieur à 5 jours après l'apparition des symptômes.** Quatre patients ont reçu une dose incomplète : 1 pour une réaction à la perfusion / Hypersensibilité, 1 patient a « arraché la perfusion en fin d'injection, il restait très peu de produit à passer dans la poche », 1 patient a présenté une "réaction a type de malaise frissons (bonnes constantes) douleurs abdominales découverte d'un globe vésical à 600 cc disparition des symptômes au sondage (non-reprise de la perfusion) a reçu 200 cc / sur 250)", 1 patient a présenté un "état d'agitation".

Données de suivi :

Parmi les 626 patients ayant reçu une administration de l'association bamlanivimab/etesevimab, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 454 patients (soit un taux de retour de 73%).

Le détail des fiches est présenté dans le tableau 3 (ci-dessous) :

Tableau 3

Fiches renseignées	N(%) de patients traités (N=626)
Fiche de visite à J7	454 (72%)
Fiche de visite additionnelle	21 (3%)
Fiche de visite à J30	151 (24%)
Fiche de visite à additionnelle – Post J30 3 (<1%)	

Parmi les 454 patients traités pour lesquels au moins une fiche de suivi médical a été renseignée au 15 mai 2021 :

- 393 patients (87%) pour lesquels une régression des symptômes a été observée
- 42 patients (9%) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 incluant 8 (2%) patients en soins intensifs/réanimation
- 17 décès¹ (4%) dont 9 (2%) de la COVID-19 (voir les autres causes de décès dans la partie pharmacovigilance)

- Visite à J7 : 454 patients sur les 626 traités (72%).

Trois cent vingt-et-un (71%) patients avaient un statut virologique positif (valeur moyenne de Ct : 28,5 calculée chez les 233 patients ayant une valeur de Ct disponible et exploitable) et 131 (56%) avaient une valeur de Ct inférieure à 31.

¹ Une différence du nombre de décès entre les données de la plateforme ATU et de la base de pharmacovigilance peut être observée en raison du délai de traitement des données de la plateforme et de la base de pharmacovigilance.

Parmi les 68 patients ayant une valeur de Ct exploitable à l'inclusion et à J7, **17 (25%) avaient une absence de décroissance de charge virale à J7.**

Cent quatre-vingt-seize patients (43%) ont eu une recherche de variants, le variant britannique a été détecté chez 171 (87%), **le variant sud-africain chez 9 (5%) patients, le SARS-CoV-2 (Chine) chez 6 patients (3%), le variant brésilien chez 4 patients (2%).**

Parmi les 5 patients ayant un variant avec une mutation en position 484, un a été hospitalisé à J7 suite à l'aggravation de la Covid-19 mais n'était plus hospitalisé à J30 avec les symptômes diminués/disparus. Deux patients ont été hospitalisés à J7 suite à l'aggravation de la Covid-19 mais pas de formulaire de visite à J30 n'a été complété en date d'extraction des données. Les deux autres patients n'étaient pas hospitalisés à J7.

Huit patients sont décédés dont 4 de la COVID-19.

- Visite additionnelle : 21 patients sur les 626 traités (3%) ont eu une visite additionnelle entre J7 et J30. Douze (57%) patients avaient un statut virologique positif (valeur moyenne de Ct : 31,9 calculée chez les 9 patients ayant une valeur de Ct disponible et exploitable), 3 patients (33%) avaient une Ct inférieure à 31 et **1 patient parmi les 2 (50%) avec une valeur de Ct disponible à l'inclusion et en visite 2 avait une absence de décroissance de charge virale en visite 2.** Une recherche de variants a été réalisée chez 4 patients (19%). Le variant britannique a été détecté chez 3 (75%).

Un patient est décédé de la COVID-19.

- Visite à J30 : 151 patients sur les 626 patients traités (24%).

Vingt-six (17%) patients avaient un statut virologique positif (valeur moyenne de Ct 31,0 calculée chez les 16 patients ayant une valeur de Ct disponible et exploitable), 6 patients (38%) avaient une valeur de Ct inférieure à 31 et **2 patients parmi les 8 (25%) avec une valeur de Ct à l'inclusion et à J30 une absence de décroissance de charge virale.** Quinze (10%) patients ont eu une recherche de variants ; le variant anglais a été détecté chez 9 patients, **le variant sud-africain chez un patient, le SARS-CoV-2 (Chine) chez un patient et la mutation en position 484 chez un patient** (mutation déjà identifiée à J7 pour ce patient).

Sept patients sont décédés dont 3 de la COVID-19.

- Visite additionnelle – post J30 : 2 patients sur les 626 exposés ont réalisé au moins une visite de suivi médical post-J30 (1 et 2 visites respectivement). **Un patient avait la mutation en position 484 identifiée 34 jours après l'administration et une Ct à 17** et son statut virologique était négatif 41 jours après l'administration (même patient que précédemment). Un patient a eu une visite additionnelle post J30 29 jours après l'administration des anticorps (la visite J30 ayant été réalisée 27 jours après l'administration). Le patient était hospitalisé en raison de l'aggravation des symptômes dû à la COVID-19 et en est décédé.

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

II.2.a/ Sur la période considérée

- Sur la période considérée, **36 patients (6%)** parmi l'ensemble des 626 patients traités ont présenté un effet indésirable correspondant à 34 cas initiaux et 2 follow-up de cas rapportés au cours des périodes précédentes dont **35 cas graves.**

Un total de 72 effets indésirables susceptibles d'être reliés aux traitements ont été rapportés au cours de la période dont 63 graves. Parmi les effets indésirables rapportés, 20 étaient attendus selon le RCP du Bamlanivimab/etesevimab et **52 étaient inattendus.**

- Parmi les 36 cas, **7 cas comportaient au moins un évènement indésirable d'évolution fatale**. Parmi ces 7 cas, les évènements d'issue fatale de 3 d'entre eux ont été considérés comme non-reliés aux traitements et probablement liés à l'aggravation de la COVID-19. Les 4 cas d'évolution fatale pour lesquels le médecin déclarant ne savait pas si les évènements étaient liés au bamlanivimab/etesevimab_sont décrits succinctement : 1 décès chez une patiente de 90 ans, insuffisante cardiaque et arythmique, aux antécédents d'AVC et sous-dosée en anticoagulants, décédée des suites d'un accident vasculaire cérébral présenté 7 jours après l'administration de la bithérapie ; 1 décès chez une patiente de 73 ans sous chimiothérapie, décédée d'un choc hémorragique 11 jours après avoir reçu la bithérapie. Cette patiente qui avait présenté une pneumopathie à COVID 19 avec insuffisance respiratoire et hémodynamique avait eu une amélioration de ses symptômes permettant un sevrage en oxygène mais est décédée par la suite d'un choc hémorragique. La cause du décès était un hématome sous péritonéal aux dépens de l'artère hypogastrique droite ; 1 décès chez une patiente de 93 ans décédée en raison de l'aggravation de la COVID-19 nosocomiale un mois après l'administration des anticorps ; et 1 décès d'une patiente de 73 ans, traitée par chimiothérapie pour une leucémie aigüe, d'une probable hémorragie intracérébrale après un coma dans un contexte de thrombopénie 10 jours après l'administration des anticorps. Compte-tenu des antécédents des patients et des facteurs de confusion, la contribution du bamlanivimab/etesevimab dans la survenue de ces décès est difficile à établir.
- Trois cas d'échec de traitement ont été rapportés durant la période chez deux patients infectés par un variant Anglais et un patient infecté par un variant Sud-Africain.
- Aucun cas mentionnant des effets indésirables ayant conduit à une modification du traitement, un arrêt du traitement ou une interruption du traitement n'a été rapporté pendant la période du rapport.

Par ailleurs, trois cas d'insuffisance rénale dans un contexte de diarrhées profuses ont été signalés sur la période de ce rapport : un premier cas peu documenté chez une patiente de 40 ans ayant eu une transplantation d'organe solide évoluant favorablement après réhydratation IV - un second cas survenu chez une patiente de 81 ans avec nombreux antécédents médicaux dont une insuffisance rénale chronique trois jours après l'administration des anticorps ; l'atteinte rénale est survenue chez cette patiente dans un contexte de diarrhées avec faible apport hydrique. L'évolution était favorable après prise en charge appropriée - un troisième cas concernant un patient de 73 ans ayant une insuffisance rénale chronique sur probable néphropathie diabétique qui a présenté 4 jours après l'administration de la bithérapie une insuffisance rénale aigüe anurique dans un contexte de diarrhées profuses et vomissements. L'effet indésirable était non résolu à la date du rapport malgré une séance de dialyse.

Ces observations mettent en exergue la vulnérabilité des patients inclus dans le cadre de cette ATUc et l'importance de prendre en charge rapidement ces patients comorbides en cas des diarrhées sévères afin de limiter le risque d'aggravation vers la déshydratation et/ou l'insuffisance rénale.

II.2.b/ en cumulé

- Au total, 46 patients (7%) parmi les patients traités ont présenté un effet indésirable : 47 cas correspondant à 88 effets indésirables.

Parmi les 47 cas, 41 cas étaient considérés comme graves et 6 comme non graves. Parmi les 88 effets indésirables rapportés, 25 étaient attendus selon le RCP du Bamlanivimab/etesevimab et 63 étaient inattendus (voir tableau des effets indésirables en annexe).

- Selon le retour des fiches de suivi et/ou des données de pharmacovigilance, **20 patients² sont décédés depuis le début de l'ATUC à la date du 15 mai 2021** (17 décès ont été colligés via les fiches de suivi dont 9 ont été rapportés en lien avec l'aggravation de la COVID-19 - voir section II.1.b).

Les autres causes de décès sont : hémorragie digestive (1), décompensation de cirrhose/ BCPO (1), hématome sous péritonéal aux dépens de l'artère hypogastrique droite (1), coma/probable hémorragie intracérébrale chez une patiente thrombopénique et en rechute de sa leucémie aiguë (1), AVC (1), syndrome cardio-rénal (1), leucémie aiguë myéloblastique et infections bactériennes multiples (1), progression de cancer (2), insuffisance cardiaque (1), surinfection pulmonaire (1).

Parmi les 20 décès, **8 ont fait l'objet d'un rapport de pharmacovigilance**. Dans quatre cas, les événements d'évolution fatale n'ont pas été considérés reliés au traitement et possiblement liés à l'aggravation de la COVID-19. Dans les 4 autres cas, le médecin déclarant ne savait pas si les événements étaient liés au bamlanivimab/etesevimab (voir section II.2.a).

- Deux cas d'arrêt de traitement avant la fin de la perfusion ont été notifiés : **un patient a arraché sa perfusion dans un contexte d'agitation et l'autre patient a présenté un globe vésical dans un contexte d'infection urinaire et d'adénome de la prostate.**
- **Trois cas d'insuffisance rénale aiguë dans un contexte de diarrhées profuses décrits ci-dessus**

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.

Deux patients ont fait l'objet d'une ATU nominative : un patient âgé de 13 ans avec un déficit de l'immunité liée à un allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et une patiente de 12 ans avec une pathologie rare définie par les filières de santé maladies rares (FSMR).

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

² Une différence du nombre de décès entre les données de la plateforme ATU et de la base de pharmacovigilance peut être observée en raison du délai de traitement des données de la plateforme et de la base de pharmacovigilance.

Conclusion

Les données recueillies sur le bamlanivimab/etesevimab en association sur la période couverte par ce rapport ne modifient pas le rapport bénéfice/risque favorable de bamlanivimab/etesevimab en association dans l'indication de l'ATU de cohorte.

Trois cas d'insuffisance rénale aiguë survenus dans un contexte de diarrhées profuses quelques jours après l'administration de bamlanivimab/etesevimab ont été signalés pendant la période couverte de ce rapport. Au vu de la fragilité de la population cible de l'ATUc du fait des comorbidités associées, ces cas incitent à rappeler l'importance d'une prise en charge précoce des patients traités en cas de survenue de diarrhées sévères pour limiter le risque d'aggravation vers la déshydratation et/ou l'insuffisance rénale aiguë.

Annexe :

Répartition par classe de système organe (SOC et PT), par gravité et en fonction du caractère attendu/inattendu des effets indésirables, survenus après l'administration de l'association bamlanivimab/etesevimab

MedDRA SOC/PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Leucopénie	-	-	-	1	0	1
Neutropénie	-	-	-	1	0	1
Thrombocytopénie	-	-	-	1	0	1
Affections cardiaques						
Infarctus du myocarde	-	1	-	-	0	1
Tachyarythmie	-	1	-	-	0	1
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	-	3	-	-	0	3
Vomissement	-	2	-	-	0	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Asthénie	-	2	-	-	0	2
Inefficacité médicamenteuse	-	-	2	-	2	0
Hyperthermie	-	-	-	1	0	1
Fièvre	-	2	-	-	0	2
Echec de traitement	1	-	-	-	1	0
Affections du système immunitaire						
Hypersensibilité	-	-	2	-	2	0
Infections et infestations						
COVID-19	19	-	-	-	19	0
Pneumonie COVID-19	-	2	-	-	0	2
Pneumonie	-	1	-	-	0	1
Sepsis	-	1	-	-	0	1
Infection du tractus urinaire	-	-	-	1	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Fracture du fémur	-	1	-	-	0	1
Dose administrée incorrecte	-	-	-	2	0	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	-	2	-	-	0	2
Déshydratation	-	2	-	-	0	2
Affections du système nerveux						
Aphasie	-	1	-	-	0	1
Hémorragie cérébrale	-	1	-	-	0	1
Coma	-	2	-	-	0	2
Epilepsie	-	1	-	-	0	1
Céphalée	-	1	-	-	0	1

MedDRA SOC/PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non- graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Hémiplégie	-	1	-	-	0	1
Infarctus cérébral ischémique	-	1	-	-	0	1
trouble du système nerveux	-	1	-	-	0	1
Accident ischémique transitoire	-	2	-	-	0	2
Tremblement	-	1	-	-	0	1
Affections psychiatriques						
Agitation	-	-	-	1	0	1
Etat confusionnel	-	-	-	1	0	1
Affections du rein et des voies urinaires						
Insuffisance rénale aiguë	-	1	-	-	0	1
Insuffisance rénale de cause pré-rénale	-	1	-	-	0	1
Insuffisance rénale	-	1	-	-	0	1
Rétention urinaire	-	-	-	1	0	1
Affections des organes de reproduction et du sein						
Prostatite	-	1	-	-	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1	-	-	-	1	0
Trouble pulmonaire	-	1	-	-	0	1
Embolie pulmonaire	-	1	-	-	0	1
Syndrome d'emphysème interstitiel pulmonaire	-	1	-	-	0	1
Trouble respiratoire	-	1	-	-	0	1
Insuffisance respiratoire	-	1	-	-	0	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Angioedème	-	-	-	1	0	1
Livedo réticulaire	-	1	-	1	0	2
Rash	-	-	-	2	0	2
Rash maculo-papuleux	-	-	-	1	0	1
Rash vésiculeux	-	-	-	1	0	1
Affections vasculaires						
Hémorragie artérielle	-	1	-	-	0	1
Thrombose veineuse profonde	-	1	-	-	0	1
Instabilité hémodynamique	-	1	-	-	0	1
Crise hypertensive	-	1	-	-	0	1
Choc hémorragique	-	1	-	-	0	1
TOTAL	21	47	4	16	25	63