

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°3

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 mai 2021 au 15 juin 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 qui a évolué au 11/06/2021 :

« L'association de bamlanivimab et d'etesevimab 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 :

● **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 :**

- 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
- 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 80 ans et plus**

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. Les patients ne doivent pas nécessiter une oxygénothérapie du fait de la COVID-19.

A 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.

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 mai au 15 juin 2021, 55 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte bamlanivimab/etesevimab. Le nombre d'inclusions a baissé par rapport à la période mensuelle précédente (n=271).

Suite à l'actualisation du PUT, un patient pédiatrique a été inclus : il s'agissait d'une patiente de 14 ans, pesant 72 kg, présentant un déficit immunitaire secondaire à une transplantation d'organe solide.

Les régions les plus représentées en nombre sont la région Ile-de-France (11 inclus), la région Auvergne-Rhône-Alpes (9 inclus), la région Grand Est (7 inclus), la région DROM/COM (6 inclus), la région Centre-Val de Loire (5 inclus), et la région Occitanie (5 inclus).

Sur la période considérée, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 80 patients (soit pour 40 patients inclus sur la période précédente et 40 patients inclus sur la période en cours).

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **80 patients confirmés exposés** étaient les suivantes :

- 39 (49%) d'entre eux étaient des hommes,
- L'âge médian était de 67,5 ans [14-93],
- Le poids médian était de 72 kg [43-119],
- 67 (84%) présentaient une forme légère de COVID-19.

Quarante-sept patients (59%) présentaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements. Vingt-quatre (30%) étaient à risque de complications. Dix-huit (23%) étaient âgés de plus de 80 ans.

Table 1

Facteurs de risque	Total N=80
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	47 (59%)
Transplantation d'organe solide	19 (24%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	13 (16%)
Chimiothérapie en cours	9 (11%)
Traitement par corticoïde > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	9 (11%)

Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse	6 (8%)
Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur	3 (4%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	1 (1%)
Infection VIH non contrôlée ou stade SIDA	0 (0%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients à risque de complications	24 (30%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	11 (14%)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	10 (13%)
Insuffisance cardiaque	9 (11%)
Hypertension artérielle compliquée	7 (9%)
Insuffisance rénale chronique	3 (4%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	3 (4%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	2 (3 %)
Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes	0 (0%)
Sclérose latérale amyotrophique	0 (0%)
Trisomie 21	0 (0%)
Fibrose pulmonaire idiopathique	0 (0%)
Myopathies avec capacité vitale forcée <70 %	0 (0%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients de plus de 80 ans	18 (23%)

Les résultats de Ct (« Cycle threshold ») étaient disponibles et exploitables pour 31 (91%) patients et la valeur moyenne de Ct était de 20,4 [9,0 - 35,0].

Un test de criblage à l'inclusion a été réalisé pour tous les patients traités, les résultats étaient disponibles pour 22 (28%) d'entre eux au moment de l'inclusion. **Dix patients (13%) ont été infectés dans une zone où la circulation des variants porteurs de la mutation en position 484 est > 10%.**

Information sur l'administration du traitement

Le délai médian entre l'apparition des 1ers symptômes et l'administration du traitement chez les 80 patients exposés était de 3 jours [0 – 5].

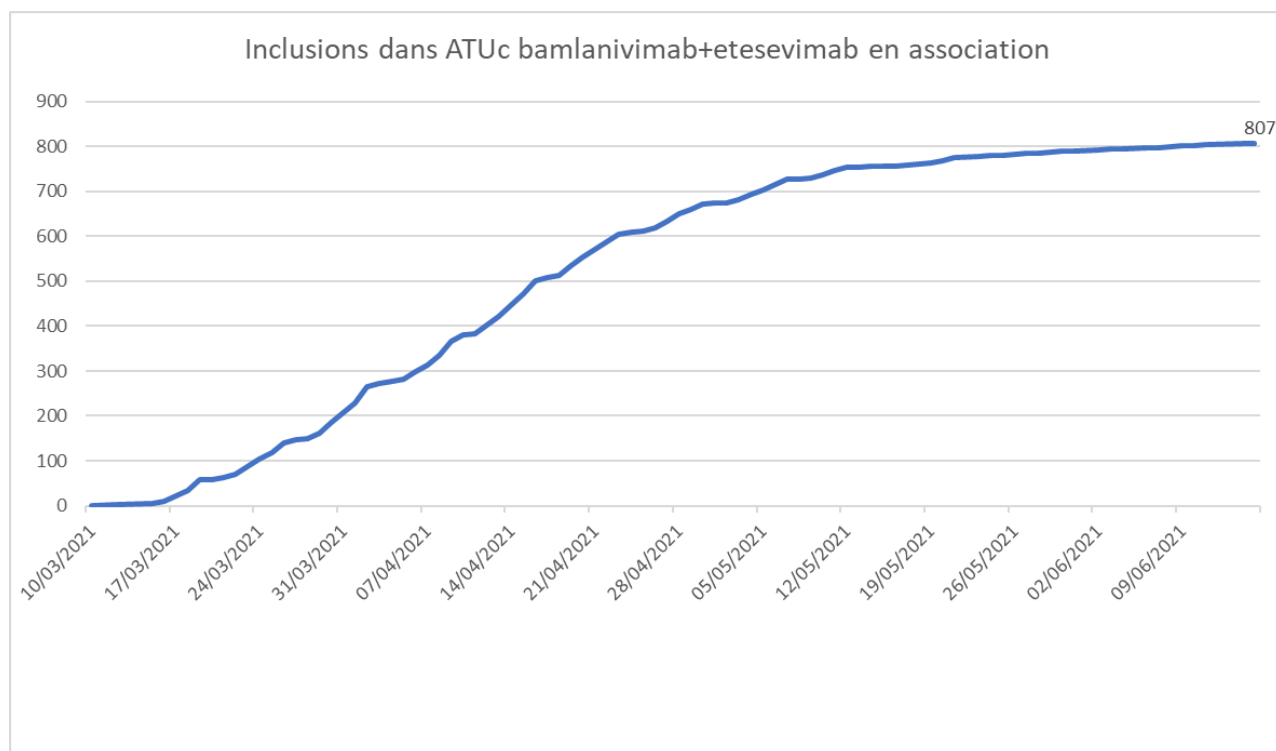
Données de suivi :

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 trente-huit prescripteurs répartis dans 79 établissements de santé différents ont inclus des patients dans l'ATU en association bamlanivimab/etesevimab.

Figure 1 Dynamique d'inclusions en cumulé jusqu'au 15 juin 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 807 patients inclus dans l'ATU au 15 juin 2021, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 706 patients (87% des patients inclus).

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **706 patients confirmés exposés** étaient les suivantes :

- 335 (48%) d'entre eux étaient des hommes,
- L'âge médian était de 72 ans [14-100],
- Le poids médian était de 73 kg [30-192],
- 602 (85%) présentaient une forme légère de COVID-19.

Trois cent quarante-cinq (49%) patients présentaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements, 260 (37%) patients étaient à risque de complications et 224 (32%) étaient âgés de plus de 80 ans (Tableau 2).

Tableau 2

Facteurs de risque	Total n=706
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	345 (49%)
Chimiothérapie en cours	119 (17%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	103 (15%)
Transplantation d'organe solide	89 (13%)
Traitement par corticoïde > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	47 (7%)
Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse	39 (6%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	18 (3%)
Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur	13 (2%)
Infection par le VIH non contrôlée ou stade SIDA	0 (0%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients à risque de complications	260 (37%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	105 (15%)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	86 (12%)
Hypertension artérielle compliquée	64 (9%)
Insuffisance cardiaque	59 (8%)
Insuffisance rénale chronique	47 (7%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	40 (6%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	14 (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%)
Patients de plus de 80 ans	224 (32%)

Données sur le statut virologique à l'inclusion :

Les résultats de Ct (« Cycle threshold ») étaient disponibles et exploitables pour 190 patients et la valeur moyenne de Ct était de 20,8 [7,0 - 38,0].

Un test de criblage à l'inclusion a été réalisé pour tous les patients traités, les résultats étaient disponibles pour 211 (30%) d'entre eux au moment de l'inclusion. **Soixante-six patients (9%) ont été infectés dans une zone où la circulation des variants porteurs de la mutation en position 484 est > 10%.**

Information sur l'administration du traitement

Le délai médian entre l'apparition des 1ers symptômes et l'administration du traitement chez les 706 patients exposés était de 3 jours [0 – 35]. Onze patients 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 à 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 706 patients ayant reçu une administration de l'association bamlanivimab/etesevimab, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 580 patients (soit un taux de retour de 82%).

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

Tableau 3

Fiches renseignées	N(%) de patients traités (N=706)
Fiche de visite à J7 (visite 1)	580 (82%)
Fiche de visite additionnelle 2	29 (4%)
Fiche de visite additionnelle 3	1 (<1%)
Fiche de visite à J30	364 (52%)
Fiche de visite à additionnelle – Post J30	4 (<1%)

Parmi les 706 patients traités pour lesquels au moins une fiche de suivi médical a été renseignée au 15 juin 2021 :

- 517 patients (89%) ont eu une régression des symptômes,
- 68 patients (12%) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 incluant 10 (2%) patients en soins intensifs/réanimation,

- 27 sont décédés¹ (5%) dont 14 (2%) de la COVID-19 (voir les autres causes de décès dans la partie pharmacovigilance),
- 7 patients ont eu une détection de mutation en position 484 au moins au cours de l'une des visites de suivi. Pour l'un d'entre eux, une mutation en position 484 a été détectée à la visite de suivi à J30 alors que celle-ci n'était pas présente à la première visite de suivi (variant anglais).

- Visite à J7 (visite 1) : 580 patients sur les 706 traités. Trois cent quatre-vingt-quinze (68%) patients avaient un statut virologique positif (valeur moyenne de Ct : 28,6 calculée chez les 294 patients ayant une valeur de Ct disponible et exploitable) et 167 (57%) avaient une valeur de Ct inférieure à 31.

Parmi les 98 patients ayant une valeur de Ct exploitable à l'inclusion et à J7, 17 (17%) avaient une absence de décroissance de charge virale à J7.

Deux cent quarante-deux patients (42%) ont eu une recherche de variants : le variant britannique a été détecté chez 207 (86%) patients, le variant sud-africain chez 11 (5%) patients, le SARS-CoV-2 (Chine) chez 8 patients (3%), le variant brésilien chez 4 patients (2%).

Parmi les 6 patients ayant un variant porteur de la mutation en position 484, un patient a été hospitalisé à J7 suite à l'aggravation de la Covid-19 mais n'était plus hospitalisé à J30 et les symptômes avaient diminués/disparus. Deux patients ont été hospitalisés à J7 suite à l'aggravation de la Covid-19 mais aucun formulaire de visite à J30 n'a été complété en date d'extraction des données.

Les 3 autres patients n'étaient pas hospitalisés à J7.

- Visite additionnelle 2 : 29 patients sur les 626 traités.

Treize (45%) patients avaient un statut virologique positif (valeur moyenne de Ct : 31,8 calculée chez les 10 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 Ct en visite 2. Cinq patients (17%) ont eu une recherche de variants ; le variant britannique a été détecté chez 4 (80%) d'entre eux et une mutation Q493R chez un patient pour lequel on ne sait pas si cette mutation était déjà présente avant l'administration du traitement.

- Visite additionnelle 3 : 1 patient sur les 626 traités.

Ce patient avait un statut virologique positif avec une valeur moyenne de Ct de 26,7.

Ce patient a eu une recherche de variants ; le variant britannique a été détecté avec mention d'un profil atypique au séquençage avec substitution Q493K sur le RBD (Receptor Binding Domain) de la spike qui n'était pas détectée lors des tests précédents, dont on ne sait pas s'il s'agissait de tests de criblage ou de séquençage.

- Visite à J30 : 364 patients sur les 626 patients traités.

¹ Une différence du nombre de décès entre la section II.1.b et la section II.2.b peut être observée en raison du délai de traitement des données de chacune des bases (plateforme ATU / base de pharmacovigilance)

Cinquante-sept (16%) patients avaient un statut virologique positif (valeur moyenne de Ct 30,9 calculée chez les 40 patients ayant une valeur de Ct disponible et exploitable), 13 patients (33%) avaient une valeur de Ct inférieure à 31 et 4 patients (18%) parmi les 22 avec une valeur de Ct à l'inclusion et à J30 avaient une absence de décroissance de Ct à J30.

Vingt-sept (7%) patients ont eu une recherche de variants ; le variant anglais a été détecté chez 19 patients, le SARS-CoV-2 (Chine) chez 2 patients, le variant sud-africain chez un patient, et chez deux patients un variant porteur de la mutation en position 484 dont un patient avec la mutation en position 484 déjà identifiée en J7 et **un patient infecté par le variant britannique pour lequel une mutation en position 484 a été détectée à J30.**

- Visite additionnelle – post J30 : 3 patients sur les 626 exposés ont réalisé au moins une visite de suivi médical post-J30 (1, 2 et 1 visites respectivement). Un patient avait la mutation E484K identifiée dès la visite à J7 et une valeur Ct à 17, 34 jours après l'administration du traitement. Son statut virologique était négatif 41 jours après l'administration.

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 et est décédé en raison de l'aggravation des symptômes dû à la COVID-19.

Un patient a eu une visite additionnelle post J30 39 jours après l'administration des anticorps. Ce patient avait le variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) et une Ct à 16 (décroissance de la charge virale par rapport à la visite d'inclusion). Le patient était hospitalisé en raison de l'aggravation de la COVID-19.

Depuis la mise à disposition de la bithérapie bamlanivimab/etesevimab, la recherche de mutations a mis en évidence pour trois patients un variant anglais ayant acquis une mutation après l'administration du traitement : 1 cas avec apparition d'une mutation en position 484 à J30, 1 cas avec substitution Q493K sur le RBD (Receptor Binding Domain) de la spike et 1 cas avec mutations 417N et 494P à J14 chez un patient ayant reçu la bithérapie dans le cadre d'une ATU nominative (voir ci-dessous paragraphe Situations particulières). Ces résultats sont à interpréter avec précaution compte-tenu des incertitudes quant à la réalisation d'un test de séquençage à l'inclusion.

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

II.2.a/ Sur la période considérée

- Sur la période considérée, **19** patients ont présenté un effet indésirable correspondant à 11 cas initiaux et 8 suivis de cas rapportés au cours des périodes précédentes dont **17** cas graves. Un total de 42 effets indésirables susceptibles d'être reliés aux traitements a été rapporté au cours de la période dont 29 graves. Parmi les effets indésirables rapportés, 13 étaient attendus selon le RCP du Bamlanivimab/etesevimab et 29 étaient inattendus.

- Parmi les 19 cas, **8 cas comportaient au moins un évènement indésirable d'évolution fatale**². Parmi ces 8 cas, 5 représentaient des nouveaux cas et 3 des suivis de cas et figurant dans les rapports précédents. Sur les 5 nouveaux cas de décès rapportés, un cas était considéré comme non relié à la prise du bamlanivimab/etesevimab. Les 4 cas pour lesquels le lien avec le traitement ne peut être exclu sont décrits succinctement : un décès d'une aggravation de la COVID-19 avec complication pulmonaire chez un patient de 72 ans immunodéprimé, 1 décès chez un patient de 67 ans d'une défaillance multiviscérale sur progression d'une néoplasie et choc septique d'origine digestive, 1 décès d'une patiente de 83 ans d'une aggravation de la COVID-19 avec complications pulmonaires et 1 décès d'une patiente de 77 ans d'une insuffisance respiratoire dans un contexte d'aggravation d'une sclérose latérale amyotrophique préexistante.
- Une insuffisance rénale aiguë (non grave) est survenue chez un patient de 73 ans deux jours après avoir reçu les anticorps et ayant présenté une diarrhée. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) était à 59 ml/min et la protéine C-réactive (CRP) était à 75 mg/litre le jour de l'administration des anticorps. Cinq jours après, le DFG était à 27 ml/min et la CRP 120 mg/L. Le patient était cliniquement stable, sans fièvre et asymptomatique. Sept jours après l'injection, le DFG était à 56 ml/min. Les effets indésirables sont en cours de régression. Le médecin déclarant ne savait pas si l'insuffisance rénale aiguë et la diarrhée étaient liées à l'etesivimab et bamlanivimab.
- Un cas d'utilisation hors PUT (utilisation chez un patient de 63 ans sans pathologie en lien avec un déficit immunitaire) et trois follow-ups des cas d'échec de traitement ont été rapportés durant la période chez deux patients présentant la mutation en position 484 et un patient infecté par un variant Sud-Africain.
- Aucun nouveau cas d'arrêt avant la fin de la perfusion n'a été rapporté pendant la période du rapport.

II.2.b/ en cumulé

- Au total, 57 patients (8%) parmi les patients traités ont présenté un effet indésirable : 58 cas initiaux correspondant à 113 effets indésirables.
- Parmi les 58 cas, 41 cas étaient considérés comme graves et 17 comme non graves. Parmi les 113 effets indésirables rapportés, 33 étaient attendus selon le RCP du Bamlanivimab/etesevimab et 80 étaient inattendus.
- Selon le retour des fiches de suivi et/ou des données de pharmacovigilance, 29 patients sont décédés depuis le début de l'ATUc à la date du 15 juin 2021 (27 décès ont été colligés via les fiches de suivi dont 15 ont été rapportés en lien avec l'aggravation de la COVID-19). Les autres causes de décès sont : hémorragie digestive (1), décompensation de cirrhose/ BCPO (1), hématome sous

² Une différence du nombre de décès entre la section *II.1.b* et la section *II.2.b* peut être observée en raison du délai de traitement des données de chacune des bases (plateforme ATU / base de pharmacovigilance)

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), défaillance multiviscérale sur progression du cancer au niveau hépatique et choc septique d'origine digestive (1), AVC massif (1), méningite à candidat post-chirurgie (1),

- Parmi les 29 décès, 12 ont fait l'objet d'un rapport de pharmacovigilance. Dans 4 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 8 autres cas, le médecin déclarant ne savait pas si les événements étaient liés au bamlanivimab/etesevimab
- 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 favorisé par une infection urinaire sur pathologie prostatique sous-jacente à type d'adénome.
- Quatre cas d'insuffisance rénale dans un contexte de diarrhées sévères ont été rapportés : trois cas reçus dans la période précédente et un cas reçu pendant la période couverte par ce rapport.

II.3 Situations particulières

Deux patients ont été inclus à titre exceptionnel dans l'ATU de Bamlanivimab/etesevimab bien qu'ils ne répondaient 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 immunitaire 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.

Trois 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, une patiente de 12 ans présentant une pathologie rare définie par les filières de santé maladies rares (FSMR) et une patiente de 16 ans avec un lupus systémique ou vascularite sous traitement immunosuppresseur.

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

La recherche de mutation chez le patient de 13 ans a mis en évidence un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) ayant acquis les mutations 417N et 494P à J14. Ce patient a réalisé une visite de suivi 31 jours après l'administration ; il avait un statut virologique positif avec une charge virale très forte (non précisée). La patiente de 12 ans a bénéficié d'une visite de suivi médical 7 jours après l'administration du traitement. Ses symptômes avaient diminué/disparu (valeur de Ct à 29). Une recherche de variant a été réalisée et a mis en évidence un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni).

La patiente de 16 ans a réalisé une visite de suivi 28 jours après l'administration et avait un statut virologique négatif.

Conclusion

Le rapport bénéfice/risque favorable de bamlanivimab/etesevimab en association dans l'indication de l'ATU de cohorte reste inchangé.

Une surveillance virologique rapprochée après l'administration du bamlanivimab/etesevimab est nécessaire pour rechercher de potentielles mutations émergentes.

La surveillance des cas d'insuffisance rénale aiguë rapportée dans un contexte de diarrhées doit se poursuivre.

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
Thrombopénie	-	-	-	1	0	1
Affections cardiaques						
Infarctus du myocarde	-	1	-	-	0	1
Tachyarythmie	-	1	-	-	0	1
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	-	4	-	1	0	5
Vomissement	-	2	-	-	0	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Asthénie	-	2	-	-	0	2
Frissons	-	1	-	-	0	1
Inefficacité médicamenteuse	-	-	4	-	4	0
Hyperthermie	-	-	-	1	0	1
Syndrome de défaillance multiviscérale	-	1	-	-	0	1
Douleur	-	1	-	-	0	1
Fièvre	-	3	-	-	0	3
Échec de traitement	1	-	1	-	2	0
Affections du système immunitaire						
Hypersensibilité	-	-	2	-	2	0
Infections et infestations						
COVID-19	23	-	-	-	23	0
Pneumonie covid-19	-	4	-	-	0	4
Pneumonie	-	1	-	-	0	1
Sepsis	-	1	-	-	0	1
Choc septique	-	1	-	-	0	1
Infection staphylococcique	-	1	-	-	0	1
Infection des voies urinaires	-	-	-	1	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Fracture du fémur	-	1	-	-	0	1
Administration d'une dose incorrecte	-	-	-	2	0	2
Réaction liée à la perfusion	1	-	-	-	1	0
Investigations						

Saturation en oxygène diminuée	-	1	-	-	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Appétit diminué	-	2	-	-	0	2
Déshydratation	-	2	-	-	0	2
Affections du système nerveux						
Agueusie	-	-	-	1	0	1
Anosmie	-	-	-	1	0	1
Aphasie	-	1	-	-	0	1
Hémorragie cérébrale	-	1	-	-	0	1
Coma	-	2	-	-	0	2
Épilepsie	-	1	-	-	0	1
Céphalée	-	1	-	-	0	1
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
Psychiatric disorders						
Agitation	-	-	-	1	0	1
État confusionnel	-	-	-	1	0	1
Affections du rein et des voies urinaires						
Insuffisance rénale aiguë	-	1	-	1	0	2
Insuffisance rénale de cause prérénale	-	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	-	2	-	-	0	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Angioedème	-	-	-	1	0	1
Livedo réticulaire	-	2	-	1	0	3
Rash	-	-	-	2	0	2
Rash maculopapuleux	-	-	-	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 aiguë d'hypertension	-	1	-	-	0	1
Froideur des extrémités	-	-	-	1	0	1
Choc hémorragique	-	1	-	-	0	1
TOTAL	26	59	7	21	33	80