

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°4

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 juin 2021 au 15 août 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.

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

A compter du 11 juin 2021, l'accès précoce à la bithérapie Bamlanivimab/Etesevimab 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.

Il existe un risque potentiel d'échec du traitement dû au développement de variants du virus résistants au bamlanivimab et à l'etesevimab. Les médecins prescripteurs doivent tenir compte, lorsque ces données sont disponibles, de la prévalence de la circulation des variants du SARS-CoV-2 dans leur territoire lorsqu'ils envisagent l'administration de l'association bamlanivimab et etesevimab.

Tableau 2 : Données de pseudoneutralisation (virus-like particle = VLP) des variants du SARS-CoV-2 avec l'association du bamlanivimab et etesevimab (1:2 rapport molaire)

Nomenclature OMS	Lignée avec mutation sur la protéine spike	Pays de première identification	Substitutions clés testées ^a	Réduction de la sensibilité de bamlanivimab	Réduction de la sensibilité d'etesevimab	Réduction de la sensibilité de bamlanivimab + etesevimab
Alpha	B.1.1.7	Royaume-Uni	N501Y	Pas de changement ^b	50	Pas de changement ^b

Beta	B.1.351	Afrique du Sud	K417N + E484K + N501Y	574	> 367	431 ^c
Gamma	P.1	Brésil	K417T + E484K + N501Y	185	> 236	252 ^c
Delta	B.1.617.2/AY.3	Inde	L452R + T478K	>1868	Pas de changement ^b	Pas de changement ^b

Abréviations : acides aminés : N = asparagine ; Y = tyrosine ; K = lysine ; E = acide glutamique ; L = leucine ; R = arginine ; T = thréonine ; Q = glutamine

a = pour les variants avec plus d'une substitution préoccupante, seule la ou les substitution(s) ayant le plus grand impact sur l'activité est(sont) répertorié(s). Les variants B.1.351, P.1, B.1.427/B.1.429, B.1.526, B.1.617.1, B.1.617.2 et AY.1/AY.2 qui reflètent la séquence consensus de la lignée ont été testés.

b = pas de changement : réduction de la sensibilité < 5 fois.

c = il est peu probable que le bamlanivimab et l'etesevimab soient actifs contre les variants de cette lignée.

Les données de neutralisation *in vitro* indiquent que l'activité du bamlanivimab et de l'etesevimab en association sur le variant Delta est maintenue. Cette activité relève principalement de la capacité de neutralisation de l'etesevimab.

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 de 2 mois du 16 juin au 15 août 2021, 56 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=55, sur un mois, du 16 mai au 15 juin 2021).

Suite à l'actualisation du PUT, aucun patient pédiatrique n'a été inclus sur la période couverte par ce rapport et 2 patients adultes asymptomatiques ont été inclus.

Les régions les plus représentées en nombre sur la période considérée sont les DROM/COM (24 inclus), la région Ile-de-France (9 inclus), et la région Grand Est (7 inclus). Sur la période considérée, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 49 patients (soit pour 3 patients inclus sur des périodes précédentes et 46 patients inclus sur la période en cours). Parmi ces 49 patients, un n'a finalement pas bénéficié du traitement en raison de l'intensité sévère des symptômes présentés.

Caractéristiques principales des patients traités (n=48) :

Les caractéristiques principales des **48 patients confirmés exposés** étaient les suivantes :

- 23 (48%) d'entre eux étaient des hommes,
- L'âge médian était de 67,5 ans [18-96],
- Le poids médian était de 75 kg [48-98],
- 39 (81%) présentaient une forme légère de COVID-19.

Vingt-cinq patients (52%) présentaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements. Trente-deux (67%) étaient à risque de complications. Douze (25%) patients étaient âgés de plus de 80 ans.

Table 1

Facteurs de risque	Total N=48
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	25 (52%)
Transplantation d'organe solide	13 (27%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	7 (15%)
Chimiothérapie en cours	3 (6%)
Traitement par corticoïde > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	5 (10%)
Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse	6 (13%)
Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur	0 (0%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	1 (2%)

Infection VIH non contrôlée ou stade SIDA	0 (0%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients à risque de complications	32 (67%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	14 (29%)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	4 (8%)
Insuffisance cardiaque	3 (6%)
Hypertension artérielle compliquée	15 (31%)
Insuffisance rénale chronique	10 (21%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	3 (6%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	1 (2%)
Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes	2 (4%)
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	12 (25%)

Les résultats de Ct (« Cycle threshold ») étaient disponibles et exploitables pour 13 (54%) patients et la valeur moyenne de Ct était de 22,1 [15,0 - 32,0].

Une recherche de variants susceptibles d'être résistants au bamlanivimab et etesevimab en association avait été réalisée à l'inclusion chez tous les patients. Dix-sept patients (35%) avaient un résultat de criblage disponible et saisi dans la plateforme. **Trois (6%) patients ont été infectés dans une zone où la circulation de variants porteurs d'une mutation en position 484 de la spicule virale (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) était > 10%.**

Informations sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des 1ers symptômes et l'administration du traitement chez les 48 patients exposés était de 3 jours [1 – 6].

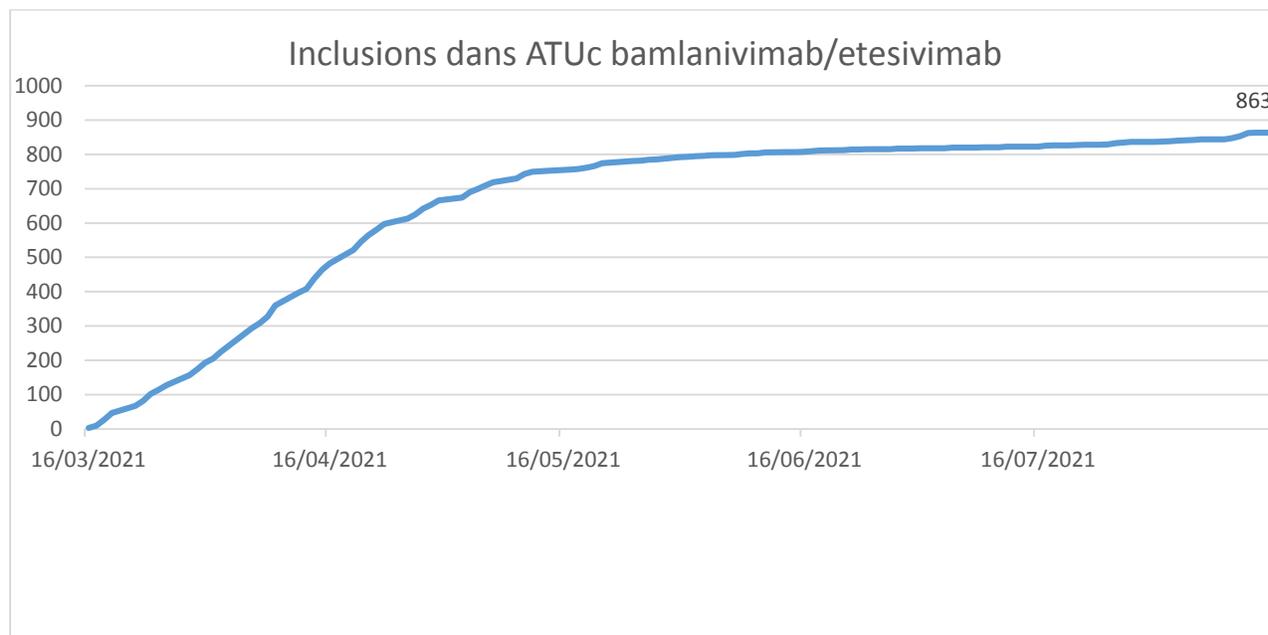
Données de suivi :

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 quarante-huit prescripteurs (+ 10 versus le dernier rapport) répartis dans 80 établissements de santé différents (+ 1 versus le dernier rapport) ont inclus des patients dans l'ATU en association bamlanivimab/etesivimab.

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



Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont la région Ile-de-France (238 inclus), la région Auvergne-Rhône-Alpes (127 inclus), la région Bourgogne-Franche-Comté (94 inclus), la région Occitanie (91 inclus) et la région Grand-Est (77 inclus).

Parmi les 863 patients inclus dans l'ATU au 15 août 2021, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 754 patients (87% des patients inclus).

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **754 patients confirmés exposés** étaient les suivantes :

- 358 (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],
- 641 (85%) présentaient une forme légère de COVID-19,
- Sur 61 patients inclus depuis le 11/06/2021, date à partir de laquelle la question était posée, 6 (10%) patients ont présenté une COVID-19 nosocomiale.

Un patient pédiatrique a été inclus depuis l'actualisation du PUT le 11 juin 2021 : il s'agissait d'une patiente de 14 ans, pesant 72 kg, présentant un déficit immunitaire secondaire à une transplantation d'organe solide et infectée par le variant anglais.

Trois cent soixante-dix (49%) patients présentaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements, 292 (39%) patients étaient à risque de complications et 236 (31%) étaient âgés de plus de 80 ans (Tableau 2).

Tableau 2

Facteurs de risque	Total n=754
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	370 (49%)
Chimiothérapie en cours	122 (16%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	110 (15%)
Transplantation d'organe solide	102 (14%)
Traitement par corticoïde > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	52 (7%)
Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse	45 (6%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	19 (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	292 (39%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	119 (16%)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	90 (12%)
Hypertension artérielle compliquée	79 (11%)
Insuffisance cardiaque	62 (8%)
Insuffisance rénale chronique	57 (8%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	43 (6%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	15 (2%)
Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes	10 (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	236 (31%)

Données sur le statut virologique à l'inclusion :

Les résultats de Ct (« Cycle threshold ») étaient disponibles et exploitables pour 212 patients confirmés exposés et la valeur moyenne de Ct était de 20,8 [7,0 - 38,0] et 194 patients (92%) avaient une valeur Ct inférieure à 31.

Une recherche de variants susceptibles d'être résistants au bamlanivimab et etesevimab en association avait été réalisée chez tous les patients confirmés exposés (754 - 100%). Quarante-vingts (11%) patients avaient un résultat de criblage/séquençage disponible et saisi dans la plateforme.

Les résultats de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS à l'inclusion pour les 82 patients pour lesquels cette information est disponible sont présentés ci-dessous (à noter que plusieurs variants/mutations peuvent être cochés pour un même patient) :

Résultats de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS	% patients	Nb
% (n) Variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni)	65,0%	52
% (n) Variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) avec mutation en position 484	1,3%	1
% (n) SARS-CoV-2 (Chine)	8,8%	7
% (n) variant 20A/484Q (Indien)*	1,3%	1
% (n) variant 20H/501Y.V2 (Sud-africain)	1,3%	1
% (n) variant 20J/501Y.V3 (Brésilien)	0,0%	0
% (n) Autre variant porteur de la mutation en position 484	0,0%	0
% (n) Autre variant/autre mutation*	16,3%	13
Mutations détectées lors du séquençage NGS		
% (n) N501Y	3,8%	3
% (n) E484K	2,5%	2
% (n) L452R	11,3%	9
% (n) autre	2,5%	2

* La liste prédéfinie des variants dans les formulaires de suivi n'ayant pas encore été actualisée pour inclure le variant delta 21A (B.1.617.2/AY.*) devenu majoritaire en France, il est possible qu'il y ait eu une confusion avec le variant dit « indien » 20A/484Q (B.1.617) porteur de la mutation 484Q lors de la saisie. Pour trois patients, il a en effet été confirmé que le variant « 20A/484Q (Indien) » avait été coché par erreur sans tenir compte de la mutation d'intérêt. Pour un des patients, la confirmation n'a pas pu être obtenue. La liste des variants sera mise à jour lors de la prochaine mise à jour du PUT.

Soixante-neuf (9%) patients ont été infectés dans une zone où la circulation de variants porteurs d'une mutation en position 484 de la spicule virale (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) était > 10%.

Information sur l'administration du traitement

Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et l'administration du traitement chez les 754 patients exposés était de 3 jours [0 – 35]. Treize (2%) patients avaient reçu le traitement dans un délai supérieur à 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

Quatre patients ont reçu une dose incomplète : 1 patient en raison d'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 754 patients ayant reçu une administration de l'association bamlanivimab/etesevimab, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 616 patients (soit un taux de retour de 82%).

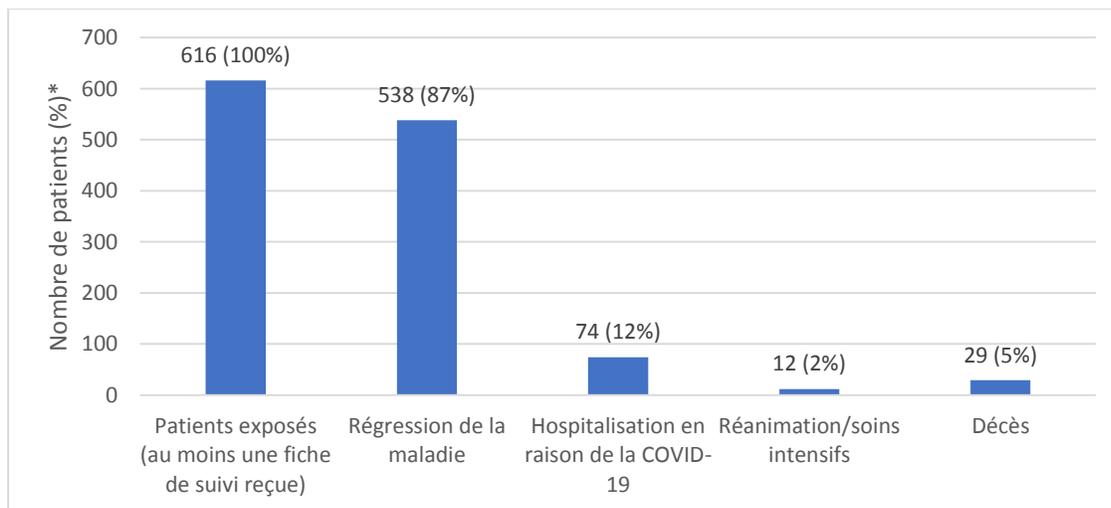
Le détail des fiches est présenté dans le tableau 3 (ci-dessous) :

Tableau 3

Fiches renseignées	N(%) patients traités (N=706)
Fiche de visite à J7 (visite 1)	616 (82%)
Fiche de visite additionnelle 2	29 (4%)
Fiche de visite additionnelle 3	1 (<1%)
Fiche de visite à J30	433 (57%)
Fiche de visite à additionnelle – Post J30	3 (<1%)

Parmi les 616 patients traités pour lesquels au moins une fiche de suivi médical a été renseignée au 15 août 2021 :

Figure 2 : suivi des patients exposés au traitement



*Un patient peut figurer dans plusieurs catégories.

- 538 patients (87%) ont eu une régression des symptômes,
- 74 patients (12%) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 incluant 12 (2%) patients en soins intensifs/réanimation,

- 29 patients sont décédés¹ (5%) dont 14 (2%) de la COVID-19 (autres causes de décès précisées dans la section pharmacovigilance),
- **8 patients ont eu une détection de mutation en position 484 de la spicule virale au moins au cours de l'une des visites de suivi, sans confirmation d'émergence de mutation en raison d'un manque de donnée à l'inclusion** : 7 patients avec un « autre variant porteur de la mutation en position 484 » et 1 patient avec une « *mutation E484K* » (sans avoir précisé sur le formulaire « *Autre variant porteur de la mutation en position 484* »).
- 1 patient avec un « variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) a connu l'émergence d'une mutation 484 à la visite à J30. Ce résultat est à interpréter avec précaution compte-tenu des incertitudes quant à la réalisation d'un test de séquençage préalable.

- Visite à J7 (visite 1) : 616 patients sur les 754 traités. Quatre cent dix-huit (68%) patients avaient un statut virologique positif (valeur moyenne de Ct : 28,7 calculée chez les 307 patients ayant une valeur de Ct disponible et exploitable) et 173 (56%) avaient une valeur de Ct inférieure à 31.

Parmi les 109 patients ayant une valeur de Ct exploitable à l'inclusion et à J7, **20 (18%) avaient une absence de décroissance de charge virale à J7.**

Deux cent cinquante patients (41%) ont eu une recherche de variants : le variant britannique a été détecté chez 212 (85%) patients, dont un variant britannique avec mutation en position 484, le variant sud-africain chez 11 (4%) patients, le virus SARS-CoV-2 (Chine) chez 8 patients (3%), le variant brésilien chez 4 patients (2%).

- Visite additionnelle 2 : 29 patients sur les 754 traités. Le délai médian entre l'administration de bamlanivimab/etesevimab et la visite 2 était de 14 jours [8-41].

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.

- Visite additionnelle 3 : 1 patient sur les 754 traités. Le délai médian entre l'administration de bamlanivimab/etesevimab et cette visite était de 15 jours.

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.

- Visite à J30 : 433 patients sur les 754 patients traités.

Soixante-douze (17%) patients avaient un statut virologique positif (valeur moyenne de Ct 31,3 calculée chez les 48 patients ayant une valeur de Ct disponible et exploitable), 14 patients (29%) avaient une valeur de Ct inférieure à 31 et 4 patients (14%) parmi les 28 avec une valeur de Ct à l'inclusion et à J30 avaient une absence de décroissance de Ct à J30.

Trente-deux (7%) patients ont eu une recherche de variants ; le variant anglais a été détecté chez 23 patients, le virus SARS-CoV-2 (Chine) chez 2 patients, le variant sud-africain chez un patient.

Chez deux patients, il a été détecté un variant porteur de la mutation en position 484 de la spicule virale, **dont un patient avec la mutation en position 484 déjà identifiée en J7. Pour le patient avec la mutation**

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)

en position 484 identifiée à J30, celui-ci était hospitalisé en raison d'une aggravation clinique liée à la COVID-19, avec un statut virologique positif et une Ct à 22.

- Visite additionnelle – post J30 : 3 patients sur les 754 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, il n'était pas hospitalisé.

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 liés à la COVID-19.

Un patient a eu une visite additionnelle post J30, 39 jours après l'administration des anticorps monoclonaux. 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.

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

II.2.a/ Sur la période considérée

- Sur la période considérée, **10** patients ont présenté au moins un effet indésirable. Il s'agit de 5 cas initiaux et 5 suivis de cas rapportés au cours des périodes précédentes. **Parmi ces 10 cas, 9 étaient considérés graves.**

Un total de 21 effets indésirables susceptibles d'être liés au traitement par anticorps monoclonaux a été rapporté au cours de la période, dont 18 **effets indésirables graves**. Parmi tous les effets indésirables rapportés, 8 étaient attendus selon le RCP du bamlanivimab/etesevimab et **13 étaient inattendus**.

- Parmi les 10 cas, **2 cas comportaient au moins un effet indésirable d'évolution fatale²**: il s'agissait d'un **nouveau cas et d'un suivi de cas** figurant dans les rapports précédents. Le nouveau cas d'issue fatale concerne un patient de 73 ans décédé des suites d'une pneumopathie à pneumocoque qui a été reliée au terrain de néoplasie pancréatique et non reliée au traitement par bamlanivimab/etesevimab.
- Aucun cas d'insuffisance rénale n'est survenu pendant la période. Aucun cas de diarrhée aiguë n'a été déclaré sur la période.
- Un cas d'utilisation hors PUT (usage non conforme) concerne un patient de 73 ans pour lequel la symptomatologie respiratoire initiale a été considérée en rapport avec les premiers symptômes d'une COVID-19, alors qu'il s'agissait vraisemblablement d'une pneumopathie à pneumocoque débutante ; l'infection à SARS-CoV-2 était bien plus ancienne comme en témoignait la sérologie Covid-19 et le titre des anticorps).
- **Un cas d'échec de traitement et d'aggravation de la COVID-19** concerne un patient de 83 ans : aucune donnée concernant un variant ou mutation n'a été renseignée pour ce patient.

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)

- Un cas d'interruption/modification du traitement a été rapporté sur la période considérée. Il s'agit **d'un cas d'hypersensibilité liée à la perfusion de bamlanivimab/etesevimab** chez une patiente de 93 ans, immunodéprimée sous rituximab, sans antécédent par ailleurs d'allergie ni hypersensibilité. Quinze minutes après le début de la perfusion, la patiente a présenté une douleur thoracique constrictive, avec hypertension artérielle, sans rash cutané ni bronchospasme. L'évolution a été rapidement favorable à l'arrêt de la perfusion. La dose de bamlanivimab/etesevimab a été incomplète (20 et 25 % de la dose reçue). Lors du dernier suivi, le statut virologique SARS-CoV-2 était négatif, la patiente présentait une régression des symptômes et n'était plus hospitalisée.

II.2.b/ en cumulé

- Au total, 62 patients (8%) parmi les patients traités ont présenté au moins un effet indésirable : 63 cas initiaux correspondant à 124 effets indésirables.
- Parmi les 63 cas, **55 cas étaient considérés graves** et 8 non graves. Parmi les 124 effets indésirables rapportés, 38 étaient attendus selon le RCP du bamlanivimab/etesevimab et 86 étaient inattendus.
- Selon le retour des fiches de suivi et/ou des données de pharmacovigilance, parmi les 754 patients traités, 29 patients sont décédés depuis le début de l'ATUc à la date du 15 août 2021 (29 décès ont été colligés via les fiches de suivi dont 14 décès 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 péritonéal (1), coma/probable hémorragie intracérébrale chez une patiente thrombopénique et en rechute d'une 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 néoplasique hépatique et choc septique d'origine digestive (1), AVC massif (1), méningite à candida post-chirurgie (1), et pneumonie à pneumocoque (1).
- Parmi les 29 décès, 13 ont fait l'objet d'un rapport de pharmacovigilance. Dans 5 cas, les événements d'évolution fatale n'ont pas pu être reliés au traitement et sont 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
- Trois 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, un patient a présenté un globe vésical favorisé par une infection urinaire sur pathologie prostatique sous-jacente et une patiente a présenté une réaction d'hypersensibilité à la perfusion.**
- Quatre cas d'insuffisance rénale dans un contexte de diarrhées sévères ont été rapportés ; aucun sur notre période.

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 immunitaire lié à une transplantation d'organe solide,
- une patiente âgée de 8 ans avec un déficit immunitaire liée à une chimiothérapie en cours et 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 une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
- une patiente de 12 ans présentant une pathologie rare définie par les filières de santé maladies rares (FSMR)
- 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 bénéficié d'une visite de suivi 31 jours après l'administration du traitement ; il avait un statut virologique positif avec une charge virale importante (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

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

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	0	0	0	1	0	1
Neutropénie	0	0	0	1	0	1
Thrombopénie	0	0	0	1	0	1
Affections cardiaques						
Infarctus du myocarde	0	1	0	0	0	1
Tachyarythmie	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal disorders						
Diarrhée	0	4	0	1	0	5
Vomissement	0	2	0	0	0	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Asthénie	0	2	0	0	0	2
Douleur thoracique	1	0	0	0	1	0
Frissons	0	1	0	0	0	1
Inefficacité médicamenteuse	0	0	5	0	5	0
Hyperthermie	0	0	0	1	0	1
Syndrome de défaillance multiviscérale	0	1	0	0	0	1
Douleur	0	1	0	0	0	1
Fièvre	0	4	0	0	0	4
Échec de traitement	1	0	1	0	2	0
Affections du système immunitaire						
Hypersensitivité	1	0	2	0	3	0
Infections et infestations						
COVID-19	24	0	0	0	24	0
Pneumonie covid-19	0	4	0	0	0	4
Pneumonie covid-19	0	1	0	0	0	1
Sepsis	0	1	0	0	0	1
Choc septique	0	1	0	0	0	1
Infection staphylococcique	0	1	0	0	0	1
Infection des voies urinaires	0	0	0	1	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Fracture du fémur	0	1	0	0	0	1
Administration d'une dose incorrecte	0	0	0	2	0	2
Réaction liée à la perfusion	2	0	0	0	2	0
Utilisation non conforme au document de référence	0	0	0	1	0	1

Investigations						
Immunoglobulines G sanguines augmentées	0	0	0	1	0	1
Pression artérielle augmentée	0	1	0	0	0	1
Saturation en oxygène diminuée	0	1	0	0	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Appétit diminué	0	2	0	0	0	2
Déshydratation	0	2	0	0	0	2
Affections du système nerveux						
Agueusie	0	0	0	1	0	1
Anosmie	0	0	0	1	0	1
Aphasie	0	1	0	0	0	1
Hémorragie cérébrale	0	1	0	0	0	1
Coma	0	2	0	0	0	2
Epilepsie	0	1	0	0	0	1
Céphalée	0	1	0	0	0	1
Hemiplegia	0	1	0	0	0	1
Infarctus cérébral ischémique	0	1	0	0	0	1
Trouble du système nerveux	0	1	0	0	0	1
Accident ischémique transitoire	0	2	0	0	0	2
Tremblement	0	1	0	0	0	1
Affections psychiatriques						
Agitation	0	0	0	1	0	1
État confusionnel	0	0	0	1	0	1
Affections du rein et des voies urinaires						
Insuffisance rénale aiguë	0	1	0	1	0	2
Insuffisance rénale de cause pré-rénale	0	1	0	0	0	1
Insuffisance rénale	0	1	0	0	0	1
Rétention urinaire	0	0	0	1	0	1
Affections des organes de reproduction et du sein						
Prostatite	0	1	0	0	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1	0	0	0	1	0
Trouble pulmonaire	0	1	0	0	0	1
Embolie pulmonaire	0	1	0	0	0	1
Syndrome d'emphysème interstitiel pulmonaire	0	1	0	0	0	1
Trouble respiratoire	0	1	0	0	0	1
Insuffisance respiratoire	0	2	0	0	0	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Angioedème	0	0	0	1	0	1
Livedo réticulaire	0	2	0	1	0	3
Rash	0	0	0	2	0	2
Rash maculopapuleux	0	0	0	1	0	1
Rash vésiculeux	0	0	0	1	0	1
Affections vasculaires						

Hémorragie artérielle	0	1	0	0	0	1
Thrombose veineuse profonde	0	1	0	0	0	1
Instabilité hémodynamique	0	1	0	0	0	1
Crise aiguë d'hypertension	0	1	0	0	0	1
Hypotension	0	2	0	0	0	2
Froideur des extrémités	0	0	0	1	0	1
Choc hémorragique	0	1	0	0	0	1
TOTAL	30	63	8	23	38	86