

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°5

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 août 2021 au 15 octobre 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.

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.

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

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 août au 15 octobre 2021, 37 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte bamlanivimab/etesevimab. Le nombre d'inclusions a baissé par rapport à la période précédente (n=56, sur les 2 mois précédents).

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

Les régions les plus représentées en nombre sur la période considérée sont les Hauts-de-France (14 inclus), la région Grand Est (10 inclus) et la région Ile-de-France (9 inclus). Sur la période considérée, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 38 patients (soit pour 7 patients inclus sur des périodes précédentes et 30 patients inclus sur la période en cours). Parmi ces 38 patients, un n'a finalement pas bénéficié du traitement en raison d'une PCR négative réalisée à l'hôpital.

Caractéristiques principales des patients traités (n=37) :

Les caractéristiques principales des **37 patients confirmés exposés** étaient les suivantes :

- 18 (49%) d'entre eux étaient des hommes,
- L'âge médian était de 66 ans [20-94],
- Le poids médian était de 70 kg [45-142],
- 31 (84%) présentaient une forme légère de COVID-19.

Parmi les 37 patients traités durant la période, 25 (68%) présentaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements. Vingt-et-un (57%) étaient à risque de complications. Neuf (24%) étaient âgés de plus de 80 ans.

Neuf (26%) patients parmi les 35 patients inclus depuis le 11/06/2021 ont présenté une COVID-19 nosocomiale.

Table 1

Facteurs de risque	Total N=37
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	25 (68%)
Transplantation d'organe solide	12 (32%)
Chimiothérapie en cours	6 (16%)
Traitement par corticoïdes > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	6 (16%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	4 (11%)
Maladie rénale avec DFG <30 ml/min ou dialyse	3 (8%)

Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur	0 (0%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	0 (0%)
Infection VIH non contrôlée ou stade SIDA	0 (0%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients à risque de complications	21 (57%)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	7 (19%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	6 (16%)
Insuffisance rénale chronique	6 (16%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	5 (14%)
Hypertension artérielle compliquée	5 (14%)
Insuffisance cardiaque	4 (11%)
Fibrose pulmonaire idiopathique	1 (3%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	1 (3%)
Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes	0 (0%)
Sclérose latérale amyotrophique	0 (0%)
Trisomie 21	0 (0%)
Myopathies avec capacité vitale forcée <70 %	0 (0%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients de plus de 80 ans	9 (24%)

Les résultats de Ct (« Cycle threshold ») étaient disponibles et exploitables pour 27 patients (73%) exposés et la valeur moyenne de Ct était de 22,0 [10,8 - 36,0].

Une recherche de variants susceptibles d'être résistants au bamlanivimab et etesevimab en association avait été réalisée à l'inclusion chez tous les patients. Trente patients (81%) avaient un résultat de criblage disponible et saisi dans la plateforme. L'information concernant l'infection des patients 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) est supérieure à 10% n'est plus applicable, étant donné la situation épidémiologique sur la période étudiée (cartographie des variants en France, Santé Publique France).

Informations sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et l'administration du traitement chez les 33 patients exposés symptomatiques était de 3 jours [1 – 16].

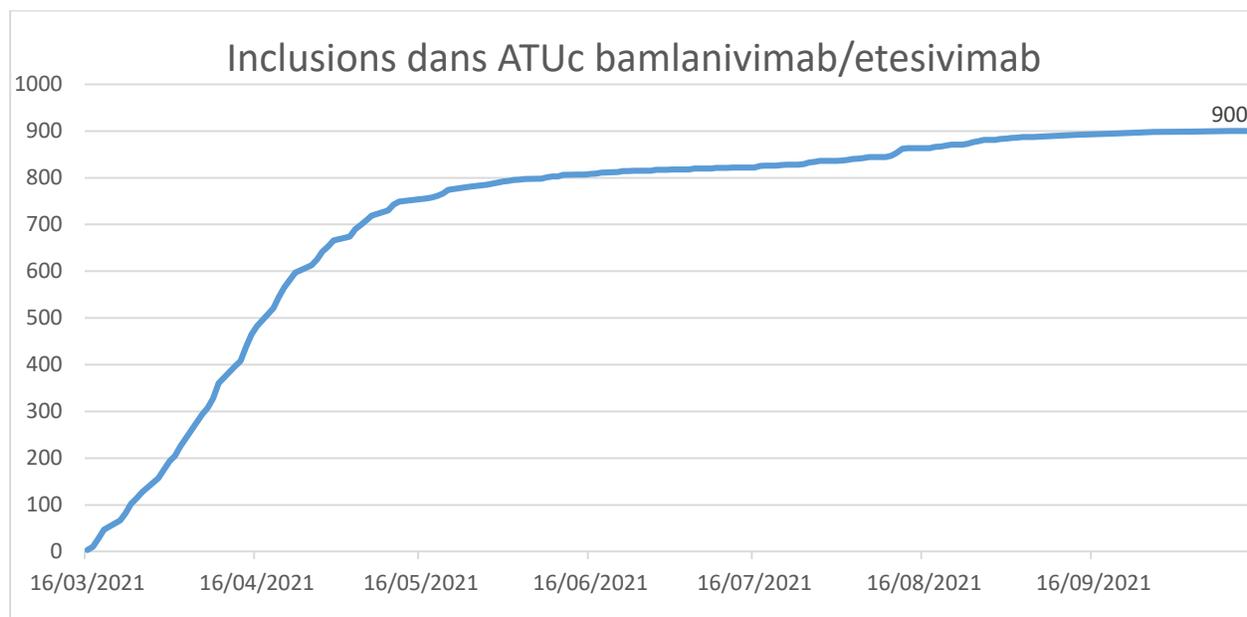
Données de suivi :

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 cinquante-huit prescripteurs (+ 10 prescripteurs versus le dernier rapport) répartis dans 84 établissements de santé (+ 4 établissements versus le dernier rapport) différents ont inclus des patients dans l'ATU en association bamlanivimab/etesivimab.

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



Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont la région Ile-de-France (247 inclus), la région Auvergne-Rhône-Alpes (128 inclus), la région Bourgogne-Franche-Comté (94 inclus), la région Occitanie (91 inclus) et la région Grand-Est (87 inclus).

Parmi les 900 patients inclus dans l'ATU au 15 octobre 2021, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 791 patients (88% des patients inclus).

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **791 patients confirmés exposés** étaient les suivantes :

- 376 (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],
- 672 (85%) présentaient une forme légère de COVID-19.

- Sur 83 patients inclus depuis le 11/06/2021, date à partir de laquelle la question était posée, 15 (18%) 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 quatre-vingt-quinze (50%) patients présentaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements, 313 (40%) patients présentaient une pathologie à risque de complications et 245 (31%) étaient âgés de plus de 80 ans (Tableau 2).

Tableau 2

Facteurs de risque	Total n=791
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	395 (50%)
Chimiothérapie en cours	128 (16%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	114 (14%)
Transplantation d'organe solide	114 (14%)
Traitement par corticoïdes > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	58 (7%)
Maladie rénale avec DFG <30 ml/min ou dialyse	48 (6%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	19 (2%)
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	313 (40%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	125 (16%)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	97 (12%)
Hypertension artérielle compliquée	84 (11%)
Insuffisance cardiaque	66 (8%)
Insuffisance rénale chronique	63 (8%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	48 (6%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	16 (2%)
Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes	10 (1%)
Sclérose latérale amyotrophique	5 (<1%)
Fibrose pulmonaire idiopathique	4 (<1%)
Trisomie 21	3 (<1%)
Myopathies avec capacité vitale forcée <70 %	2 (<1%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients de plus de 80 ans	245 (31%)

Données sur le statut virologique à l'inclusion :

Les résultats de Ct (« Cycle threshold ») étaient disponibles et exploitables pour 250 patients et la valeur moyenne de Ct était de 20,6 [7,0 - 38,0].

Une recherche de variants susceptibles d'être résistants au bamlanivimab et etesevimab en association avait été réalisée chez tous les patients confirmés exposés (791 - 100%). Cent vingt-trois (16%) 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 123 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 :		
% (n) Variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni)	52,0%	64
% (n) Variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) + mutation E484	1,6%	2
% (n) SARS-CoV-2 (Chine)	5,7%	7
% (n) variant 20A/484Q (Indien)	0,0%	0
% (n) variant 20H/501Y.V2 (Sud-africain)	0,8%	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	29,3%	36
Mutations détectées lors du séquençage NGS		
% (n) N501Y	2,4%	3
% (n) E484K	2,4%	3
% (n) L452R	25,2%	31
% (n) autre	4,9%	6

Soixante-six (8%) 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%. Ces données sont celles précédant le 15/06/2021, au vu des données épidémiologiques depuis le 15/06/2021 avec une franche prédominance du variant Delta. Dès lors, cette information dans le formulaire n'était plus applicable (cartographie des variants en France, Santé Publique France).

Information sur l'administration du traitement

Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et l'administration du traitement chez les 791 patients exposés était de 3 jours [0 – 33]. Onze patients (1%) 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 791 patients ayant reçu une administration de l'association bamlanivimab/etesevimab, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 674 patients (soit un taux de retour de 85%).

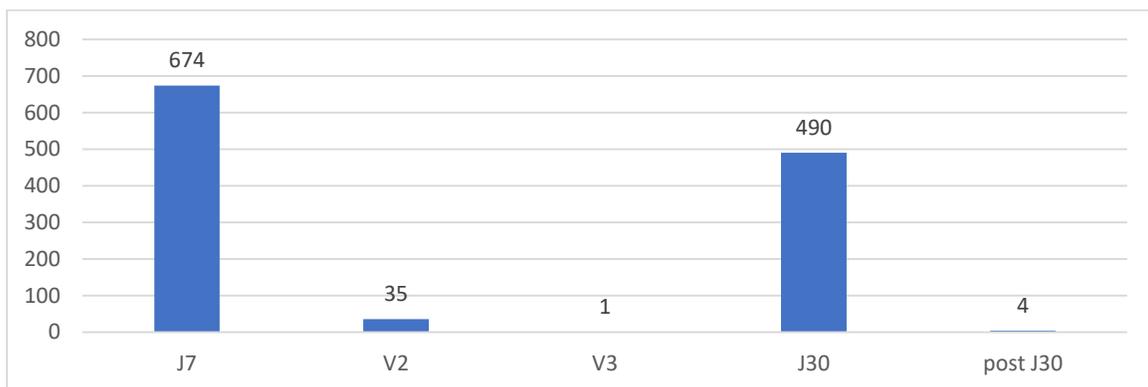
Le détail des fiches est présenté dans le tableau 3 et Figure 2 (ci-dessous) :

Tableau 3 :

Fiches renseignées	N(%) patients traités (N=791)
Fiche de visite à J7 (visite 1)	674 (85%)
Fiche de visite additionnelle 2	35 (4%)
Fiche de visite additionnelle 3	1 (<1%)
Fiche de visite à J30	490 (62%)
Fiche de visite à additionnelle – Post J30*	4 (<1%)

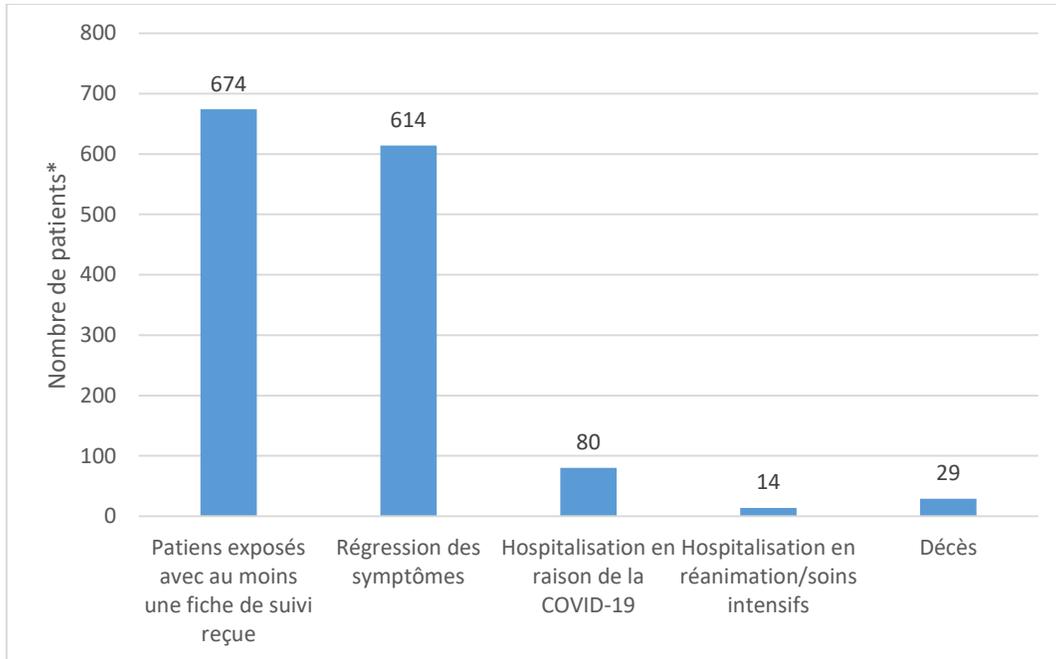
*Un patient a bénéficié de deux visites de suivi post J30

Figure 2 : Nombre de patients traités ayant réalisé une visite de suivi médical



Parmi les 674 patients traités pour lesquels au moins une fiche de suivi médical a été renseignée au 15 octobre 2021 :

Figure 3 : Suivi des patients exposés au traitement



*Un patient peut figurer dans plusieurs catégories.

- 614 patients (91%) ont eu une régression des symptômes,
- 80 patients (12%) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 incluant 14 (2%) patients en soins intensifs/réanimation,
- 29 patients sont décédés¹ (4%) dont 14 (2%) de la COVID-19 (autres causes de décès précisées dans la section pharmacovigilance et annexe 7),
- **9 patients (1 %) ont eu une détection de mutation en position 484 de la spicule virale au moins au cours de l'une des visites de suivi. Sept patients ont eu une détection de mutation autre, au moins au cours de l'une des visites de suivi.**

Régression de la symptomatologie :

- Visite à J7 : Les symptômes ont diminué / disparu / absence de symptôme chez 566 patients (84%).
- Visites additionnelles : Les symptômes ont diminué / disparu / absence de symptôme chez 33 patients (94%) en visite additionnelle V2 et chez l'unique patient ayant bénéficié d'une visite additionnelle V3.
- Visite à J30 : Les symptômes ont diminué / disparu / absence de symptôme chez 450 patients (92%).

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)

- Visites post J30 : Les symptômes n'ont pas diminué / disparu / absence de symptôme pour les 3 patients ayant bénéficié d'une visite post-J30.

Au total, 614 patients (91% des patients ayant eu au moins une visite de suivi) ont présenté une diminution de la symptomatologie.

Hospitalisations :

- Visite à J7 : Soixante-sept patients (10%) ont été signalés hospitalisés en raison d'une aggravation clinique liée à la COVID-19 dont 11 patients en réanimation/soins intensifs.
- Visites additionnelles :
 - o Visite 2 : 5 patients (14%) ont été signalés hospitalisés en raison d'une aggravation clinique liée à la COVID-19 dont 2 patients en réanimation/soins intensifs.
 - o Visite 3 : Le seul patient ayant bénéficié d'une visite additionnelle V3 a été hospitalisé en raison d'une aggravation clinique liée à la COVID-19 ne justifiant pas une prise en charge en réanimation/soins intensifs.
- Visite à J30 : Trente patients (6%) ont été signalés hospitalisés en raison d'une aggravation clinique liée à la COVID-19 dont 7 patients en réanimation/soins intensifs.
- Visite post J30 : Deux patients (67%) ont été signalés hospitalisés en raison d'une aggravation clinique liée à la COVID-19, ne justifiant pas une prise en charge en réanimation/soins intensifs.

Au total, 80 patients (12% des patients ayant réalisé au moins une visite de suivi) ont été signalés hospitalisés en raison d'une aggravation clinique liée à la COVID-19, dont 14 patients hospitalisés en réanimation/soins intensifs.

Décès :

- Visite à J7 : Treize patients (2%) sont décédés dont 7 en raison de la COVID-19.
- Visites additionnelles :
 - o Visite 2 : Un patient (3%) est décédé en raison de la COVID-19.
 - o Visite 3 : Le seul patient ayant fait une visite additionnelle n°2 n'est pas décédé.
- Visite à J30 : Quatorze patients (3%) sont décédés dont 5 en raison de la COVID-19.
- Visite post J30 : Un patient sur les 3 (33%) est décédé en raison de la COVID-19.

Au total, 29¹ patients (4% de l'ensemble des patients traités) sont décédés dont 14 en raison de la COVID-19. Les autres causes de décès sont rapportées dans la section II.2 Pharmacovigilance.

Les 29 patients décédés avaient les caractéristiques suivantes :

- 14 (48%) d'entre eux étaient des hommes,
- L'âge médian était de 73 ans [31-96],
- Le poids médian était de 69 kg [35-101],
- 21 (72%) présentaient une forme légère de COVID-19,
- La valeur de Ct médiane à l'inclusion était de 17,1 [13-33] (sur les 17 patients avec une valeur de Ct exploitable).
- Deux patients étaient infectés par un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni). Aucun autre variant ni mutation n'était renseigné à l'inclusion.
- Seize (55%) patients présentaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements. Onze (38%) patients avaient une pathologie à risque de complications et 9 (31%) étaient âgés de plus de 80 ans.

Données virologiques :

- Tests négatifs et positifs
- Visite à J7 (délai médian entre l'administration et cette première visite était de 7 jours [0-44]) : 636 patients (94%) avaient un résultat du test PCR : 183 (27%) avaient un statut virologique SARS-CoV-2 négatif et 453 (67%) positif. Parmi les 453 patients ayant un statut virologique positif, la valeur moyenne de Ct était de 28,5 (calculée chez les 332 patients ayant une valeur de Ct disponible et exploitable) et 185 (29%) avaient une valeur de Ct inférieure à 31. Parmi les 76 patients ayant une valeur de Ct exploitable à l'inclusion et à J7, 9 (12%) avaient une absence de décroissance de charge virale à J7.
- Visites additionnelles :
 - Visite 2 (délai médian entre l'administration et cette deuxième visite était de 14 jours [7-41]) : 35 patients (100%) avaient un résultat du test PCR : 18 (51%) avaient un statut virologique SARS-CoV-2 négatif et 17 (49%) positif. Parmi les 17 patients ayant un statut virologique positif, la valeur moyenne de Ct était de 29,0 (calculée chez les 15 patients ayant une valeur de Ct disponible et exploitable) et 7 (20%) avaient une valeur de Ct inférieure à 31. Parmi les 6 patients ayant une valeur de Ct exploitable à l'inclusion et en V2, 2 (33%) patients avaient une absence de décroissance de charge virale en V2.
 - Visite 3 (visite 15 jours après l'administration) : Ce patient avait un statut virologique positif avec une valeur de Ct de 26,7 (valeur inférieure à 31).
- Visite à J30 (délai médian entre l'administration et cette visite à J30 était de 32 jours [7-91]) : 368 patients (75%) avaient un résultat du test PCR : 292 (60%) avaient un statut virologique SARS-CoV-2 négatif et 76 (16%) positif. Parmi les 76 patients ayant un statut virologique positif, la valeur moyenne de Ct était de 31,1 (calculée chez les 51 patients ayant une valeur de Ct disponible et exploitable) et 15 (4%) avaient une valeur de Ct inférieure à 31. Parmi les 32 patients ayant une valeur de Ct exploitable à l'inclusion et à J30, 4 (13%) avaient une absence de décroissance de charge virale à J30.
- Visite post J30 (délai médian entre l'administration et cette visite post J30 était de 36,5 jours [29-41]) : 3 patients pour 4 visites (100%) avaient un résultat du test PCR : 1 (25%) avait un statut virologique SARS-CoV-2 négatif et 3 (75%) positif. Parmi les 3 patients ayant un statut virologique positif, la valeur moyenne de Ct était de 16,5 (calculée chez les 2 patients ayant une valeur de Ct disponible et exploitable) et 2 (50%) avaient une valeur de Ct inférieure à 31. Un patient avait une valeur de Ct exploitable à l'inclusion et en post J30 avec une décroissance de charge virale.

Les 4 patients ayant une absence de décroissance charge virale entre inclusion et J30 étaient tous infectés par un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) :

- Un patient avait un formulaire de visite additionnelle post J30 rempli. Ce patient avait toujours une PCR positive en post J30 avec un résultat de Ct « non rendu » et est décédé en raison de la COVID-19. Il s'agissait d'une patiente de 93 ans avec une COVID-19 légère, qui bénéficiait d'une chimiothérapie en cours.
- Un patient est décédé en raison de la COVID-19 (information du décès dans ce même formulaire de J30). Il s'agissait d'une patiente de 33 ans avec une COVID-19 dans une forme modérée, qui bénéficiait également d'une chimiothérapie en cours.

- Un patient) avait une diminution / disparition / absence de symptômes à J30. Il s'agissait d'une patiente de 62 ans avec une COVID-19 dans une forme légère, suivie pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, donc immunodéprimée, sous chimiothérapie et corticothérapie.
- Un patient n'avait pas eu de diminution / disparition / absence de symptômes à J30. Il s'agissait d'un patient de 48 ans avec une COVID-19 dans une forme légère, aux antécédents de transplantation d'organe solide.

Un des 3 patients ayant bénéficié d'une visite en post J30 avait une valeur de Ct exploitable à l'inclusion et en post J30. La charge virale diminuait.

- Résultats du test de criblage/séquençage

- Visite à J7 : 264 patients (39%) avaient un résultat de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS disponible : le variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) a été détecté chez 217 (82%) patients, et le variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) avec mutation en position 484 a été détecté chez 1 (0,4%) patient. Six autres patients (2%) avaient « un autre variant porteur de la mutation en position 484 ». Deux autres patients (1%) avaient la mutation E484K (dont un avait un variant 20H/501Y.V2 (Sud-africain) et un autre sans précision d'un variant). Sur les données de séquençage, deux autres mutations ont été rapportées : "A475V" pour un patient ; "Q493R" pour un autre patient.
- Visites additionnelles :
 - Visite 2 : 9 patients (26%) avaient un résultat de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS disponible : le variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) a été détecté chez 6 (67%) patients. Sur les données de séquençage, quatre mutations ont été rapportées : "D420N" pour un patient ; "D420G" pour un patient ; "Q493R" pour deux patients.
 - Visite 3 : le seul patient ayant bénéficié de cette visite a présenté un profil atypique au séquençage avec substitution Q493K sur le RBD (Receptor Bonding Domain) de la spike. L'émergence de mutation a été confirmée.
- Visite à J30 : 35 patients (7%) avaient un résultat de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS disponible : le variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) a été détecté chez 23 (66%) patients, et le variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) avec mutation en position 484 a été détecté chez 1 (3%) patient (même patient pour lequel il est coché « mutation E484K »). Deux autres patients (6%) avaient un autre variant porteur de la mutation en position 484 (dont un avec le variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni)).

Concernant les patients avec mutation en position 484 :

- Un patient porteur du variant britannique avec mutation en position 484 détectée à l'inclusion, mais aussi des mutations K417N, G446V et A475V, n'était pas hospitalisé à J7 ni à J30, les symptômes avaient diminué/disparu dès J7 et son statut virologique était négatif à J30.
- Un patient avait uniquement la mutation E484K sans variant associé, à l'inclusion. Il n'était pas hospitalisé à J7 ni à J30, ses symptômes avaient diminué/disparu dès J7 et son statut virologique était négatif à J30.
- Parmi les 6 patients ayant « un autre variant porteur de la mutation en position 484 » à J7 :

- Deux patients ont été hospitalisés à J7 suite à l'aggravation de la Covid-19 mais n'étaient plus hospitalisés à J30 et les symptômes avaient diminué/disparu. Leur statut virologique était négatif à J30.
 - Un patient a été hospitalisé 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.
 - Un patient n'était pas hospitalisé à J7 et a été hospitalisé à J30 pour une autre raison que l'aggravation de la Covid-19 (« pour surveillance et chimiothérapie »). Il avait toujours un statut virologique positif avec une Ct à 29.
 - Un patient n'a pas été hospitalisé, ni à J7 ni à J30. Son statut virologique était négatif à J30.
 - Un patient n'a pas été hospitalisé à J7 et aucun formulaire de visite à J30 n'a été complété en date d'extraction des données.
- **A J7** encore, il a été mis en évidence pour un patient infecté par le variant 20H/501Y.V2 (Sud-africain), une mutation E484K et une mutation N501Y. Les résultats de criblage / séquençage n'étaient pas renseignés à l'inclusion. A J7, il a été hospitalisé et est décédé de la COVID-19.
 - Un patient était infecté à l'inclusion et à J7 par le variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni). **A J30**, ce patient était porteur du variant britannique avec mutation en position 484. Ses symptômes avaient diminué/disparu dès J7. Sa charge virale à J30 était en décroissance par rapport à l'inclusion (Ct passée de 12,9 à 31,8).
 - Pour un autre patient, les résultats du criblage n'ont pas été rapportés à l'inclusion, mais à J7 il était porteur d'un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni). **A J30**, il s'agissait d'un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) avec une mutation en position 484 de la spicule virale. Il a été notifié une hospitalisation dans le formulaire de suivi à J7 suite à l'aggravation de la Covid-19 (hospitalisation entre l'inclusion et J7). Ses symptômes avaient diminué/disparu dès J7. Sa charge virale à J30 était en décroissance par rapport à la visite de J7 (Ct passée de 15 à 22 – pas de donnée de Ct rapportée à l'inclusion).

Concernant les patients avec d'autres mutations mises en évidence :

- Un patient aux antécédents de transplantation d'organe solide et présentant une maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse était porteur d'un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) avec **mutations Q493R et G446V à J7**. Il n'était mentionné qu'un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) à l'inclusion. Il n'était pas hospitalisé à J7 et ses symptômes avaient diminué/disparu dès J7. Son statut virologique était négatif à J30.
- Un patient sous immunosuppresseur était porteur d'un variant avec **mutation Q493R en visite additionnelle V2**. A l'inclusion et à J7, les résultats du criblage n'ont pas été rapportés. Ses symptômes avaient diminué/disparu dès J7. Il a été hospitalisé à J7 pour une autre raison que l'aggravation de la COVID-19. En visite additionnelle V2, il y avait une absence décroissance de charge virale (Ct à l'inclusion à 29 passée à 26 en V2). A J30, il n'a pas été rapporté de donnée de criblage ni de valeur de Ct pour ce patient.
- Un patient ayant eu une transplantation d'organe solide était porteur d'un variant B.1.617.2 (variant Delta) avec **mutations G446V et D420N en visite additionnelle V2**. A l'inclusion, il était mentionné que le patient était porteur d'un autre variant/autre mutation « non disponible ». A J7, les résultats du

criblage n'étaient pas disponibles. Il n'était pas hospitalisé et ses symptômes avaient diminué/disparu dès J7. Son statut virologique était négatif à J30.

- Un patient aux antécédents de transplantation d'organe solide, de diabète, hypertension artérielle compliquée, obésité et insuffisance cardiaque était porteur d'un variant B.1.617.2 (variant Delta) avec **mutations G446V et D420G** en **visite additionnelle (V2)**. A l'inclusion, il était mentionné que le patient était porteur d'un variant B.1.617.2 (variant Delta). A J7, les résultats du criblage n'étaient pas renseignés. Il n'était pas hospitalisé à J7. Ses symptômes avaient diminué/disparu en visite additionnelle (V2). Son statut virologique était toujours positif à J30 mais avec une décroissance de la charge virale (Ct passée de 10,8 à 18,7). A J30, il était renseigné un variant B.1.617.2 (variant Delta) mais sans précision concernant les mutations.
- Un patient ayant eu une transplantation d'organe solide était porteur d'un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) avec une **mutation Q493R** en **visite additionnelle V2**. A l'inclusion, les résultats du criblage n'étaient pas disponibles. A J7, il n'était mentionné qu'un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni). Il a été hospitalisé à J7 en raison d'une aggravation de la COVID-19. Ses symptômes avaient diminué/disparu en visite additionnelle V2. Son statut virologique était toujours positif à J30 mais avec une charge virale insuffisante déterminer une valeur de Ct.
- Un patient ayant eu une transplantation d'organe solide était porteur d'un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni) avec **mutations G446V et Q493R** en **visite additionnelle V2**. A l'inclusion et à J7, il n'était mentionné qu'un variant 20I/501Y.V1 (Royaume-Uni). Il n'était pas hospitalisé à J7 et ses symptômes avaient diminué/disparu dès J7. Son statut virologique était toujours positif à J30 avec une décroissance de la charge virale (Ct à l'inclusion à 8,8 passée à 30 en J30). A J30, il n'a pas été rapporté de résultat de criblage.
- Un patient a présenté une émergence de mutation, confirmée après investigation : il existait un profil typique au séquençage à J7, puis lors de la **visite additionnelle V3** (J15 du traitement) apparition d'un profil atypique au séquençage avec **substitution Q493K** sur le RBD (Receptor Bonding Domain) de la spike. A J28 du traitement, il est mis en évidence une **substitution Q493R majoritaire** et une **substitution Q498R** sur le RBD de la spike. Au vu de l'évolution défavorable de la charge virale et de la nécessité d'un traitement oncologique indiqué pour un lymphome, le patient a bénéficié en plus d'une plasmathérapie.

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

II.2.a/ Sur la période considérée

- Sur la période considérée, **7** patients ont présenté au moins un effet indésirable. Il s'agit de 4 cas initiaux et 3 suivis de cas rapportés au cours des périodes précédentes. **Parmi ces 7 cas, tous 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 **17 effets indésirables graves**. Parmi tous les effets indésirables rapportés, 2 étaient attendus selon le RCP du bamlanivimab/etesevimab et **19 étaient inattendus**.

- Parmi les 7 cas, **2 cas comportaient au moins un effet indésirable d'évolution fatale**²: 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 une patiente de 60 ans décédée suite à l'évolution d'un lymphome cérébral et d'une toxicité du méthotrexate à haute dose. Le médecin ne pouvait conclure quant au lien entre l'événement indésirable et le traitement par etesevimab et bamlanivimab.
- Un cas d'insuffisance rénale est survenu pendant la période chez cette même patiente de 60 ans. Aucun cas de diarrhée aigue n'a été déclaré sur la période.
- Aucun cas d'utilisation hors PUT (usage non conforme) n'a été rapporté au cours de la période.
- **Un suivi de cas**, figurant dans les rapports précédents, **d'échec de traitement et d'aggravation de la COVID-19** concernant un patient de 83 ans a été rapporté au cours de la période. Le médecin a précisé que le patient était infecté par le SARS-CoV-2 ou un variant anglais, sans mutation en position 484 de la spicule virale ni L452R.
- **Un suivi de cas** d'interruption/modification du traitement a été rapporté sur la période considérée chez un patient de 79 ans. Au moment de la perfusion, il a présenté des frissons et douleurs abdominales sans argument pour une réaction anaphylactique, sans instabilité hémodynamique. Une rétention aigue d'urine favorisée par une prostatite a été décrite. La perfusion a été arrêtée, le patient a reçu 4/5^{ème} de la posologie prescrite, soit une dose incomplète.

II.2.b/ en cumulé

- Au total, 67 patients (8%) parmi les patients traités ont présenté au moins un effet indésirable : 68 cas initiaux correspondant à 148 effets indésirables.
- Parmi les 68 cas, **59 cas étaient considérés graves** et 9 non graves. Parmi les 148 effets indésirables rapportés, 39 étaient attendus selon le RCP du bamlanivimab/etesevimab et 109 étaient inattendus.
- Selon le retour des fiches de suivi et/ou des données de pharmacovigilance, parmi les 791 patients traités, 30 patients sont décédés depuis le début de l'ATUc à la date du 15 octobre 2021 (30 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), pneumonie à pneumocoque (1) et évolution d'un lymphome cérébral et d'une toxicité du méthotrexate à haute dose (1).

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)

- Parmi les 30 décès, 14 ont fait l'objet d'un rapport de pharmacovigilance. Dans 5 cas, les évènements d'évolution fatale n'ont pas pu être reliés au traitement et sont possiblement liés à l'aggravation de la COVID-19. Dans les 9 autres cas, le médecin déclarant ne savait pas si les évènements 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 une rétention aigue d'urine favorisée par une prostatite et une patiente a présenté une réaction d'hypersensibilité à la perfusion.**
- Cinq cas d'insuffisance rénale dont 4 dans un contexte de diarrhées sévères ont été rapportés. Un cas d'insuffisance rénale (sans diarrhée) d'origine probablement multifactorielle a été rapporté au cours de la 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 corticoïdes >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 immunitaire lié 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 bénéfice/risque de bamlanivimab/etesevimab en association dans l'indication de l'ATU de cohorte.

Post-Note :

Compte-tenu de la perte totale d'activité neutralisante de chacun des deux anticorps sur le variant Omicron, et d'une activité non optimale sur le variant Delta, la bithérapie bamlanivimab/etesevimab est suspendue depuis le 31 décembre 2021 et ne doit plus être administrée aux patients.

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	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	SOC/PT	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie*	0	0	0	1	0	1
Hématotoxicité	0	1	0	0	0	1
Leucopénie	0	0	0	1	0	1
Neutropénie	0	1	0	1	0	2
Pancytopénie	0	1	0	0	0	1
Thrombopénie*	0	0	0	2	0	2
Affections cardiaques						
Bradycardie	1	0	0	0	1	0
Infarctus du myocarde	0	1	0	0	0	1
Tachyarythmie	0	1	0	0	0	1
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	0	4	0	1	0	5
Nausées*	0	0	0	1	0	1
Vomissement*	0	2	0	1	0	3
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	1	0	2
Inefficacité médicamenteuse	0	0	5	0	5	0
Syndrome de défaillance multiviscérale	0	1	0	0	0	1
Douleur	0	1	0	0	0	1
Fièvre*	0	4	0	1	0	5
Échec de traitement	1	0	1	0	2	0
Affections hépatobiliaires						
Insuffisance hépatique	0	1	0	0	0	1
Affections du système immunitaire						
Hypersensibilité	1	0	2	0	3	0
Infections et infestations						
Bactériémie	0	1	0	0	0	1
Colite à Clostridium difficile*	0	0	0	1	0	1
COVID-19	24	0	0	0	24	0
Pneumonie covid-19	0	4	0	0	0	4
Infection à cytomégalovirus	0	1	0	0	0	1
Infection fongique	0	1	0	0	0	1
Pneumonie	0	1	0	0	0	1
Sepsis	0	2	0	0	0	2
Choc septique	0	1	0	0	0	1
Infection staphylococcique	0	2	0	0	0	2
Infection des voies urinaires	0	0	0	1	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions						

Administration d'une dose incorrecte	0	0	0	3	0	3
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 diminuée	0	1	0	0	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
Malnutrition	0	1	0	0	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)						
Progression de la tumeur maligne	0	1	0	0	0	1
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

Hémiplégie	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
Symptôme neurologique	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	2	0	2
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	2	0	0	0	2
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
Bronchospasme	0	0	0	1	0	1
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
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques	0	1	0	0	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 PT	31	77	8	32	39	109