

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion ou solution pour injection sous-cutanée (RONAPREVE)

TRAITEMENT

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°5

Période du 16 août 2021 au 15 octobre 2021

I. Introduction

Casirivimab et Imdevimab sont des anticorps monoclonaux neutralisants qui ciblent spécifiquement le SARS-CoV-2.

Casirivimab et Imdevimab 120 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).

L'indication a évolué en raison de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique et reste susceptible d'évoluer. L'indication actuelle est la suivante :

« L'association casirivimab et imdevimab 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** : le traitement doit être instauré 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
- **hospitalisés du fait de la COVID-19 et séronégatifs (IgG anti-Spike) nécessitant une oxygénothérapie non invasive.**

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 (TOS)
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)
 - Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse (MR/D)
 - Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur (IS)
 - Traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines
 - Traitement immunosuppresseur incluant rituximab
 - Infection à VIH non contrôlé ou stade SIDA
- **Les patients à risque de complications :**
 - Obésité (IMC >30)
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique
 - Hypertension artérielle compliquée (HTA)
 - Insuffisance cardiaque (IC)

- *Diabète (de type 1 et de type 2)*
 - *Insuffisance rénale chronique (IRC)*
 - *Fibrose pulmonaire idiopathique (FIP)*
 - *Sclérose latérale amyotrophique (SLA)*
 - *Pathologies rares du foie y compris hépatites autoimmunes*
 - *Myopathies avec capacité vitale forcée (CVF) <70%*
 - *Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)*
 - *Trisomie 21*
- **Les patients de 80 ans et plus »**

Cette ATU de cohorte a débuté le 17 mars 2021 et le premier patient a été inclus le 18 mars 2021.

Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) ou solution pour injection sous cutanée (SC) bénéficie également d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) depuis le 4 août 2021 en prophylaxie pré- et post-exposition de l'infection à SARS-CoV-2. Les données collectées dans le cadre de l'AAP font l'objet d'un rapport séparé.

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

II.1. *Données cliniques et démographiques recueillies*

II.1.a/ *sur la période considérée*

Du 16 août au 15 octobre 2021, 1205 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, 1028 selon l'indication « ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 » et 177 selon l'indication « hospitalisé du fait de la COVID-19 et séronégatif ».

➤ **Chez les patients non oxygénoréquérants**

Sur la période du 16 août au 15 octobre 2021, 1028 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, ce qui représente une forte augmentation du nombre d'inclusions par rapport à la période précédente (n=277). Les régions les plus représentées sont la Guadeloupe (274 patients inclus ; 26,7 %), la Martinique (164 patients inclus ; 16 %) et l'Ile-de-France (145 patients inclus ; 14,1 %).

Parmi les 1028 patients inclus, **des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 727 d'entre eux (70,7 %).**

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **727 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

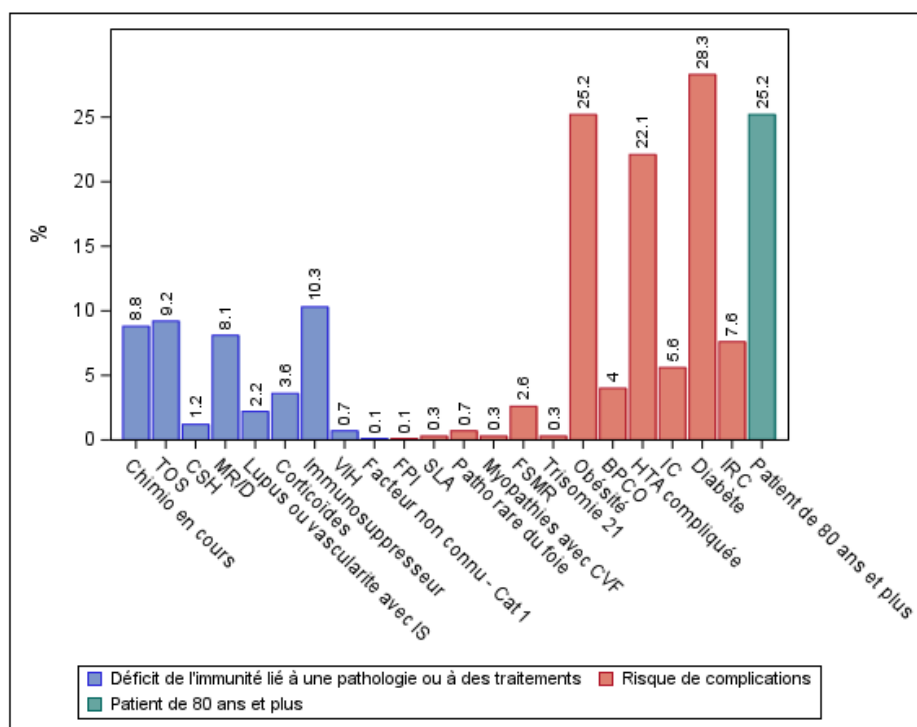
- 396 femmes (54,6 %) et 329 hommes (45,4 %) ;
- Âge médian : 65 ans (12 – 100) ;
- Poids médian : 75 kg (39 – 150) ;
- Forme de COVID-19 : asymptomatique pour 46 patients (6,3 %), légère pour 626 patients (92,5 %), modérée pour 50 patients (7,4 %) et sévère pour 1 patient (0,1 %) (information non connue pour 4 patients) ;
- 90 patients sont des COVID-19 nosocomiaux.

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 474 patients (65,2 %) étaient à risque de complications, 267 (36,7 %) avaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et 183 (25,2 %) étaient âgés de 80 ans et plus.

545 patients (75 %) appartenaient à 1 seule catégorie, 167 (23 %) appartenaient à 2 catégories et 15 (2 %) appartenaient à 3 catégories.

Ils avaient 1 (401 patients ; 55,2 %), 2 (209 patients ; 28,7 %) ou au moins 3 facteurs de risque (117 patients ; 16,1 %).

Catégories et facteurs de risque des patients exposés (non oxygénoréquérants) (période)



Données sur le statut virologique à l'inclusion :

- Valeur Ct disponible chez 398 patients : en moyenne, 20,9 +/- 5,9 cycles et valeur Ct médiane de 20 cycles (7 – 59) ;
- Criblage de variants porteurs de la mutation en position 484 (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) réalisé chez 715 patients – résultat disponible pour 69 d'entre eux au moment de l'inclusion. Pour information, pour certains patients, le résultat du criblage n'était pas disponible au moment de la demande d'accès. Il a été renseigné par la suite.
- 413 patients (93,2 %) étaient porteurs du variant delta (284 DM)

Information sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 114 patients exposés était de 3 jours (0 – 48). Pour 11 patients, le délai était supérieur à 5 jours (entre 6 et 48 jours) sans raison connue.

L'administration du traitement était complète pour 712 patients traités (9 données manquantes (DM)). Elle était incomplète pour 6 patients : réaction à la perfusion / hypersensibilité (3 patients), vomissements (1 patient), inconnue (2 patients).

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).

➤ **Chez les patients hospitalisés du fait de la COVID-19 et séronégatifs**

Sur la période du 16 août au 15 octobre 2021, 177 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte. Les régions les plus représentées sont l'Île-de-France (29 patients inclus ; 16,4%), la Martinique (28 patients inclus ; 15,8 %) et l'Auvergne-Rhône-Alpes (21 patients inclus ; 11,9 %).

Parmi les 177 patients inclus, **des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 95 d'entre eux (53,7 %).**

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **95 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

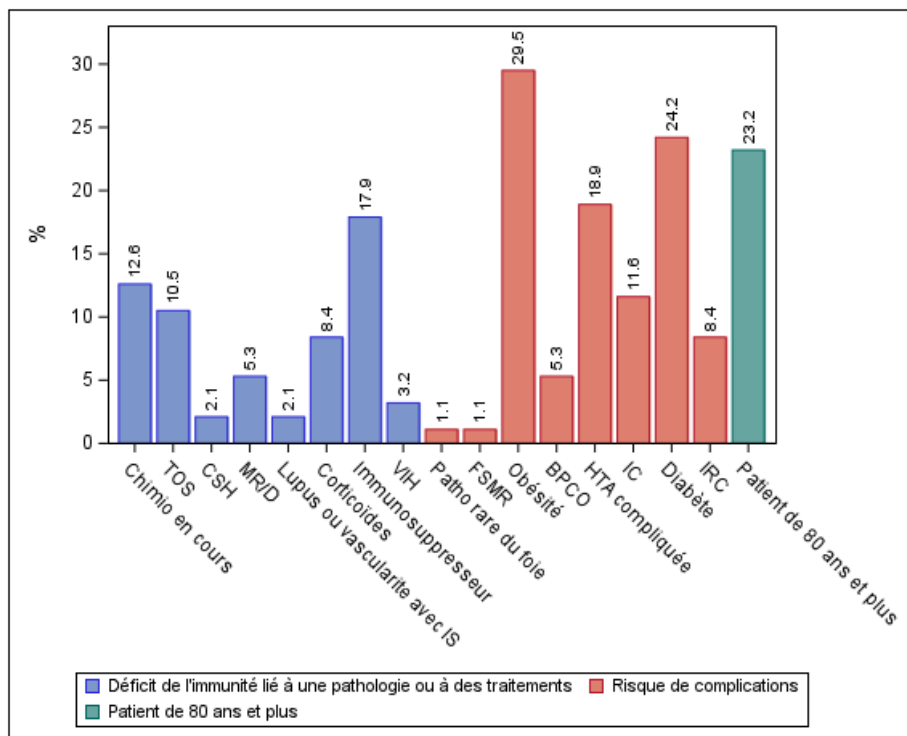
- 53 hommes (55,8 %) et 42 femmes (44,2 %) ;
- Âge médian : 71 ans (24 – 96) ;
- Poids médian : 80 kg (35 – 131) ;
- Forme de COVID-19 : légère pour 2 patients (2,1 %), modérée pour 9 patients (9,5 %) et sévère pour 84 patients (88,4 %) ;
- Oxygénothérapie non invasive : conventionnelle pour 80 patients (84,2 %) et haut débit pour 15 patients (15,8 %) ;
- Taux moyen d'IgG anti-Spike : 6,4 ± 26,2 BAU/mL ;
- 2 patients sont des COVID-19 nosocomiaux.

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 53 patients (55,8 %) étaient à risque de complications, 45 (47,4 %) avaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et 22 (23,2 %) étaient âgés de 80 ans et plus.

72 patients (75,8 %) appartenaient à 1 seule catégorie, 21 (22,1 %) appartenaient à 2 catégories et 2 (2,1 %) appartenaient à 3 catégories.

Ils avaient 1 (49 patients ; 51,6 %), 2 (24 patients ; 25,3 %) ou au moins 3 facteurs de risque (22 patients ; 23,2 %)

Catégories et facteurs de risque des patients exposés (hospitalisés et séronégatifs) (période)



Données sur le statut virologique à l'inclusion :

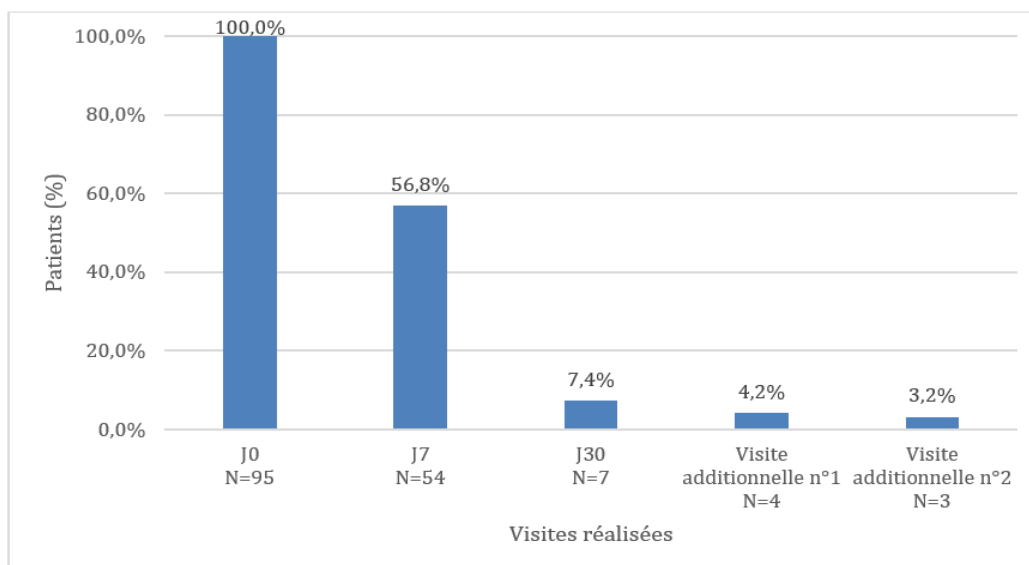
- Valeur Ct disponible chez 76 patients : en moyenne, 22,8 +/- 5,8 cycles et valeur Ct médiane de 22 cycles (12 – 43) ;
- Criblage de variants porteurs de la mutation en position 484 (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) réalisé chez 94 patients – résultat disponible pour 22 d'entre eux au moment de l'inclusion. Pour information, pour certains patients, le résultat du criblage n'était pas disponible au moment de la demande d'accès. Il a été renseigné par la suite.
- 63 patients (96,9 %) étaient porteurs du variant delta (30 DM).

Information sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 95 patients exposés était de 8 jours (2 – 204). Le délai maximal à 204 jours s'explique chez un patient avec un COVID long dans un contexte d'immunodépression liée à une lymphopénie B. L'administration du traitement était complète pour 93 patients traités (2 DM).

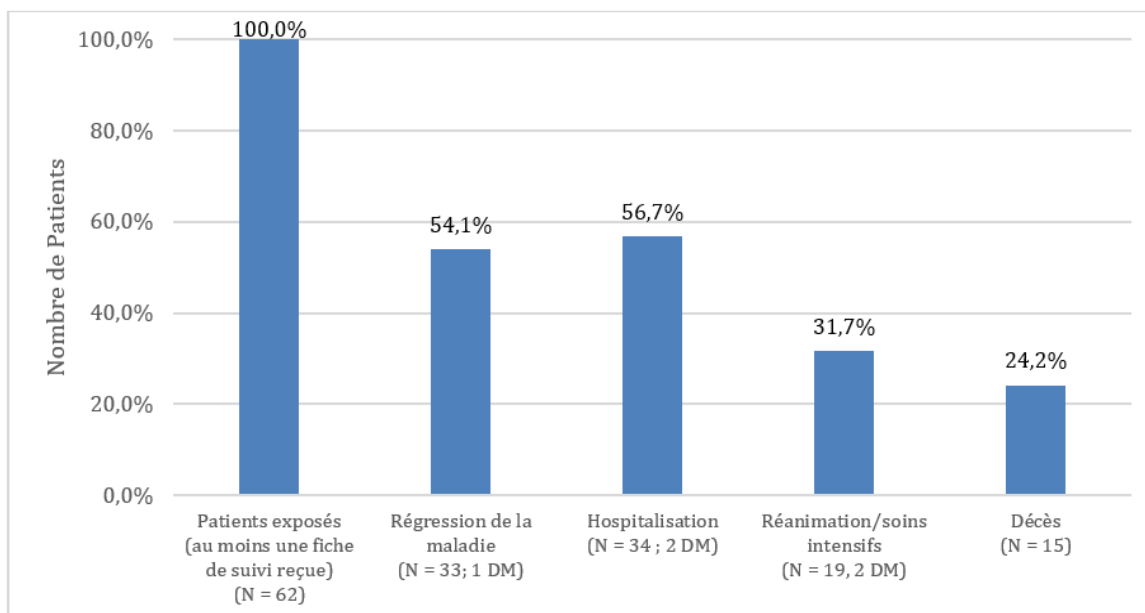
Données de suivi :**Données cliniques**

Parmi les 95 patients exposés, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 62 patients (soit un taux de retour de 65,3 %). Pour les 33 autres, seule la fiche d'administration à J0 a été renseignée.



Parmi les 62 patients exposés pour lesquels au moins une fiche de suivi médical a été renseignée, une régression de la maladie a été observée au cours du suivi chez 33 d'entre eux (54,1 %) (1 DM). 34 patients (56,7 % ; 2 DM) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 ou de l'aggravation de la COVID-19 dont 19 patients (31,7 %) ont été pris en charge en soins intensifs ou réanimation. 15 décès (24,2 %) du fait du COVID-19 ont été rapportés chez les patients inclus sur la période du 16 août au 15 octobre 2021.

Concernant l'oxygénothérapie, 26 patients (48,1 %, N=54) n'en nécessitaient plus à J7 et 6 patients (85,7 % ; N=7) à J30.



*Un patient peut figurer dans plusieurs catégories.

Données virologiques

Visites additionnelles avant J7 : aucune donnée renseignée

Visite à J7 post-traitement : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 10 patients (24,4 %) et positif pour 31 patients (75,6 %) (54 DM).

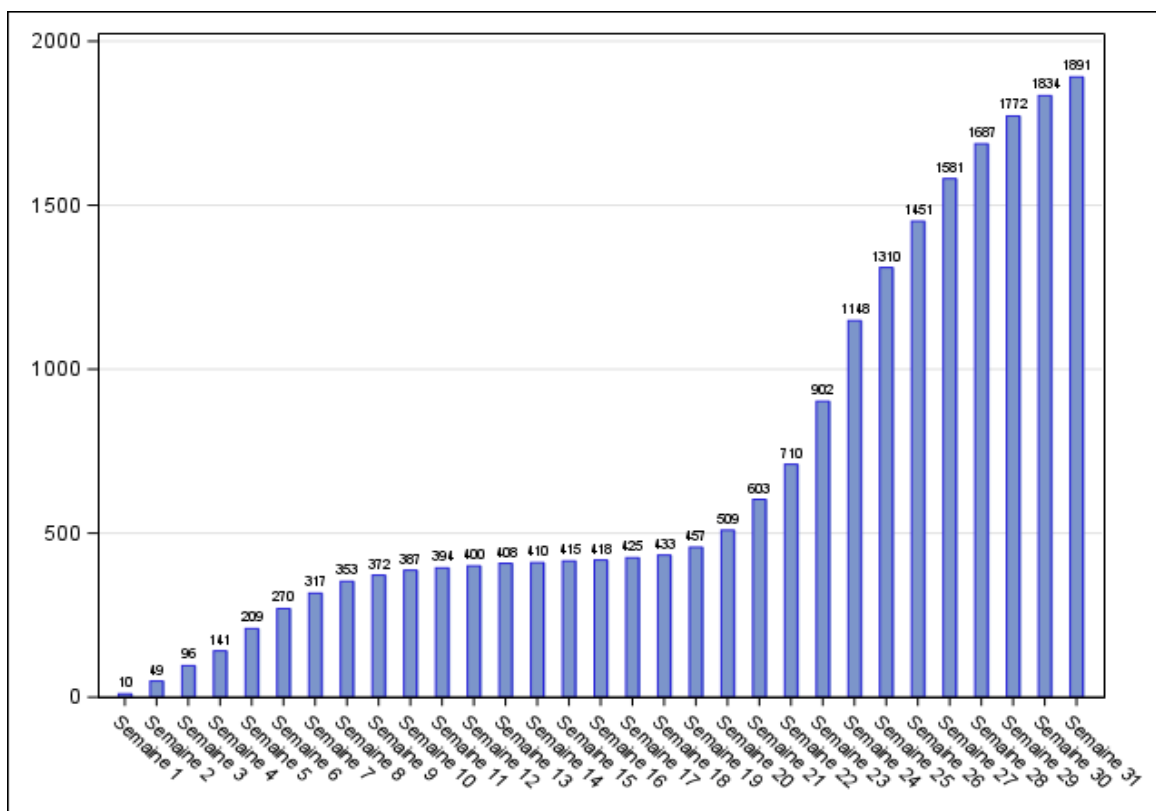
Visites additionnelles entre J7 et J30 : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 3 patients (100 %).

Visite à environ un mois post-traitement : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 5 patients (100 %) (2 DM).

Une diminution de la charge virale a été observée chez 11 patients à J7 (84,6 % ; N=13).

II.1.b/ en cumulé

Depuis le 17 mars, 1891 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, 1714 selon l'indication « ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 » et 177 selon l'indication « hospitalisé du fait de la COVID-19 et séronégatif ». La dynamique hebdomadaire des inclusions est représentée dans la figure suivante.



➤ Chez les patients non oxygénoréquérants

Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont la Guadeloupe (304 patients ; 17,7 %) et l'Île-de-France (258 patients ; 37,7 %).

Parmi les 1714 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 1293 d'entre eux (75,4 %).

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **1293 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

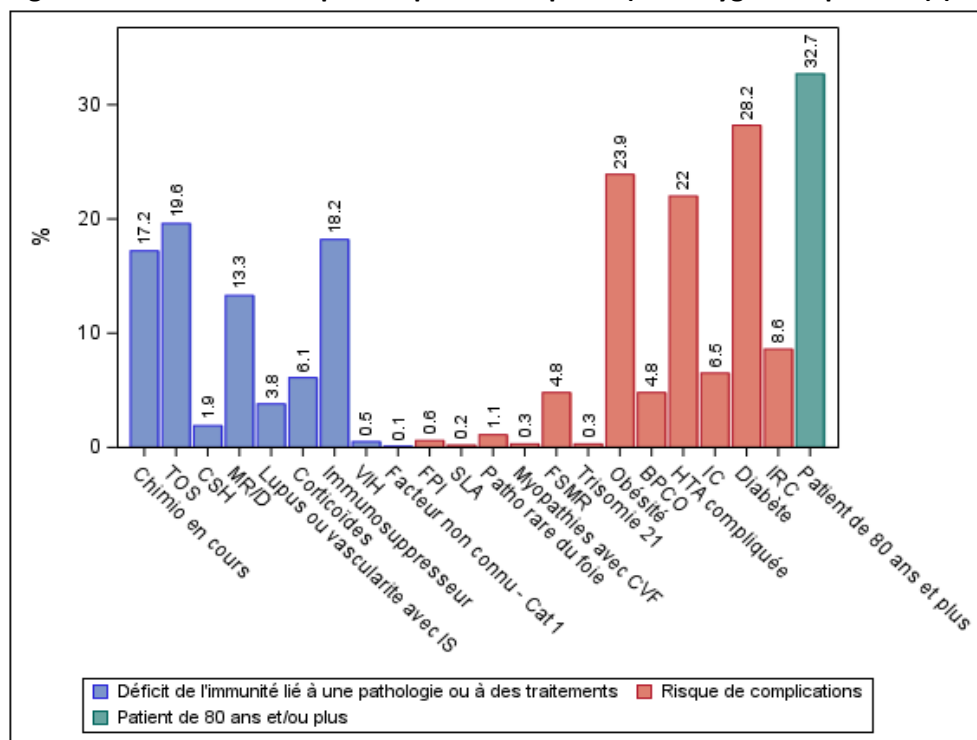
- 678 femmes (52,5 %) et 613 hommes (47,5 %) (2 DM) ;
- Age médian : 65 ans (12 – 100) ;
- Poids médian : 73 kg (35 – 207) ;
- Forme de COVID-19 : asymptomatique pour 67 patients (5,2 %), légère pour 1100 patients (90,1 %), modérée pour 120 patients (9,8 %) et sévère pour 1 patient (0,5 %) (5 DM).
- 106 patients (11,2 %) étaient des patients COVID-19 nosocomiaux (1 DM).

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 637 patients (49,3 %) étaient à risque de complications, 638 (49,3 %) avaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et 310 (24,0 %) étaient âgés de 80 ans et plus.

1019 patients (78,8 %) appartenait à 1 seule catégorie, 256 (19,8 %) appartenait à 2 catégories et 18 (1,4 %) appartenait à 3 catégories.

Ils avaient 1 (793 patients ; 61,3 %), 2 (324 patients ; 25,1 %) ou au moins 3 (176 patients ; 13,6%) facteurs de risque.

Catégories et facteurs de risque des patients exposés (non oxygénoréquérants) (cumul)



Données sur le statut virologique à l'inclusion :

- Valeur Ct disponible chez 752 patients : en moyenne, 20,6 +/- 6,2 cycles et valeur Ct médiane de 20 cycles (6 – 50) ;
- Criblage de variants porteurs de la mutation en position 484 (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) réalisé chez 1279 patients (98,9%) – résultat disponible pour 228 d'entre eux au moment de l'inclusion (3 DM). Pour information, pour certains patients, le résultat du criblage n'était pas disponible au moment de la demande d'accès. Il a été renseigné par la suite.
- 556 patients (66,2 %) étaient porteurs du variant delta et 209 (24,9 %) du variant alpha (453 DM). A noter que 8 patients avaient la mutation E484K.

Information sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 1293 patients exposés était de 3 jours (0 – 48) (77 DM). Pour 14 patients, le délai est supérieur à 5 jours (entre 6 et 48 jours) sans raison connue.

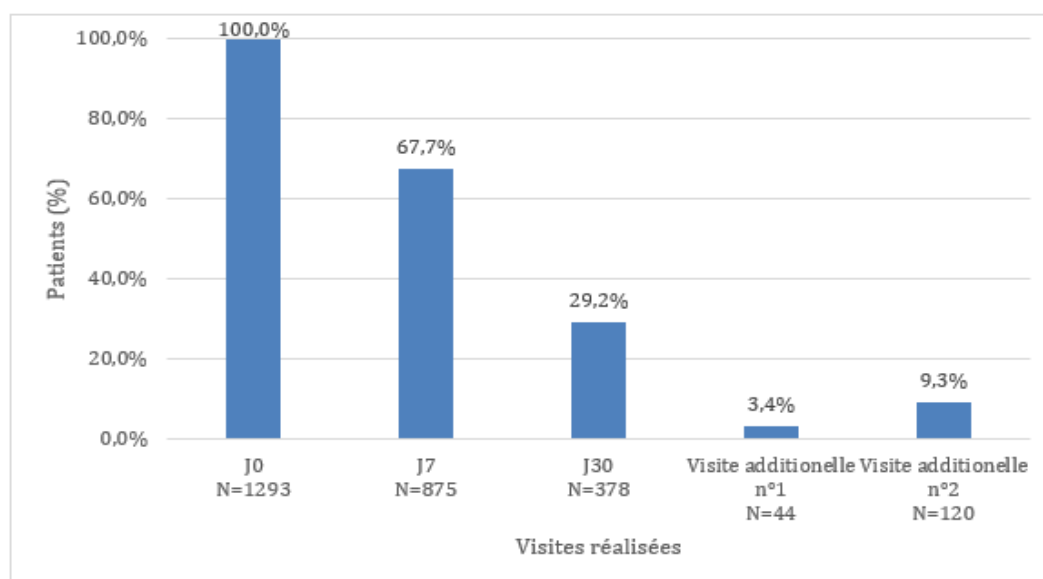
L'administration du traitement était complète pour 1265 patients traités (19 DM). Pour 9 patients, l'administration était incomplète pour les raisons suivantes : réaction à la perfusion /

hypersensibilité (4 patients), vomissements (2 patients) et allergie (1 patient). Pour 2 patients, la raison n'était pas renseignée.

Données de suivi

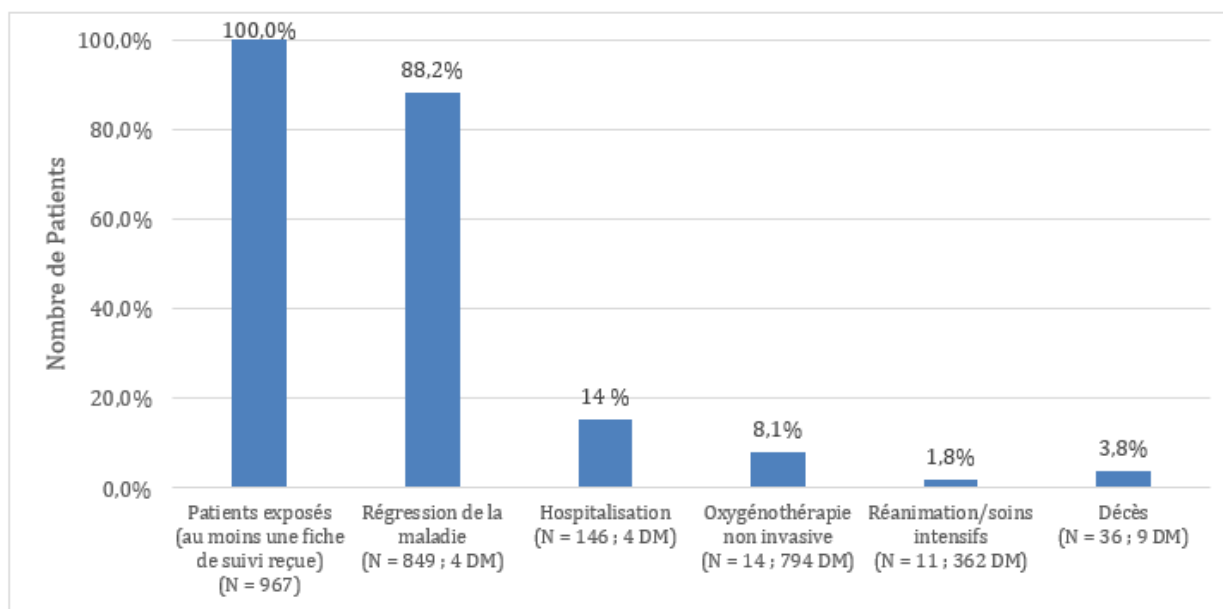
Données cliniques

Parmi les 1293 patients exposés, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 967 patients (soit un taux de retour de 74,8%). Pour les 326 autres, seule la fiche d'administration à J0 a été renseignée.



Parmi les 967 patients exposés pour lesquels au moins une fiche de suivi médical a été renseignée, une régression de la maladie a été observée au cours du suivi chez 849 d'entre eux (88,2 % ; 4 DM). 146 patients (15,2 % ; 4 DM) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 dont 11 patients (1,8 % ; 362 DM) ont été pris en charge en soins intensifs ou réanimation. 14 patients (8,1 % ; 794 DM car donnée recueillie avec le PUT V3) ont nécessité une oxygénothérapie non invasive (12 de type conventionnelle et 2 de type haut débit).

Trente-six décès (3,8 % ; 9 DM) ont été rapportés chez les patients inclus depuis le début de l'ATU dont 12 du fait du COVID-19. Les autres causes de décès sont les suivantes : mort subite / suspicion d'embolie pulmonaire (2), pneumopathie d'inhalation (2), cancer (2), accident vasculaire cérébral hémorragique (1), décompensation d'une insuffisance hypophysaire / embolie pulmonaire (1), insuffisance rénale aiguë (1), choc hémorragique (1), néoplasie (1), sepsis (1), hydrothorax sur cirrhose décompensée + COVID-19 sur emphysème évolué (1), défaillance cardiaque (1), hémorragie digestive (1), choc post-prothèse aortique abdominale (1), échec du traitement (1), dénutrition / altération de l'état général / Alzheimer (1), escarre sacrée nécrotique (1), accident vasculaire cérébrale/ hématome du psoas / ischémie aiguë des membres inférieurs (1), progression de la maladie (1), myélome (1), pneumopathie bactérienne (1) et une raison non renseignée (1). Aucune n'est considérée comme liée au traitement.



*Un patient peut figurer dans plusieurs catégories.

Données virologiques

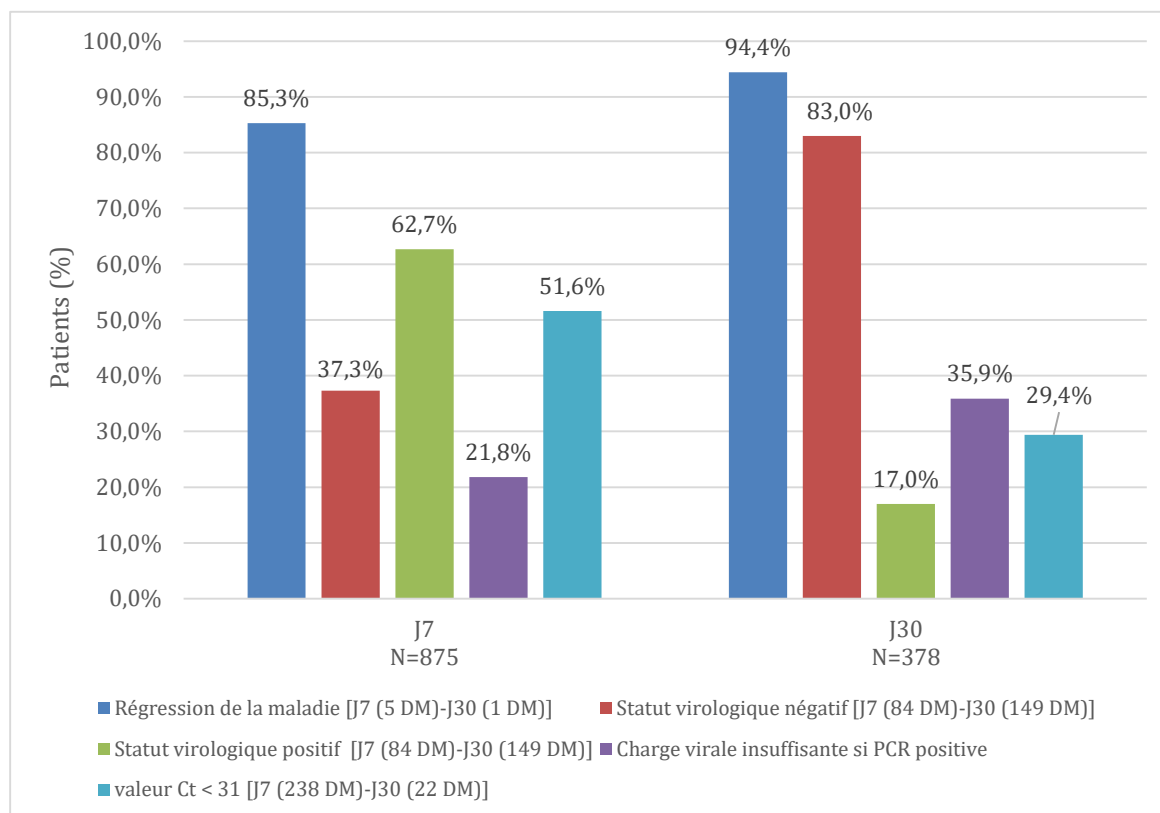
Visites additionnelles avant J7 : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 9 patients (27,3 %) et positif pour 24 patients (72,7 %) (11 DM).

Visite à J7 post-traitement : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 295 patients (37,3 %) et positif pour 496 patients (62,7 %) (84 DM).

Visites additionnelles entre J7 et J30 : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 66 patients (63,5 %) et positif pour 38 patients (36,5 %) (16 DM).

Visite à environ un mois post-traitement : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 190 patients (83 %) et positif pour 39 patients (17 %) (149 DM).

Une diminution de la charge virale a été observée chez 194 patients à J7 (88,2 % ; N=220) et chez 16 patients à J30 (94,1 % ; N = 17).



Depuis le début de l'ATU, dans le cadre du suivi virologique des patients traités par casirivimab et imdevimab, aucune mutation induisant une résistance virale n'a été rapportée lors de séquençage NGS.

➤ **Chez les patients hospitalisés du fait de la COVID-19 et séronégatifs**

Non applicable. L'indication chez les patients oxygénoréquérants étant applicable depuis le 3 septembre 2021, les nombres cumulés sont identiques à ceux de la période.

II.2. Données de pharmacovigilance

II.2.a / sur la période considérée

42 nouveaux cas de pharmacovigilance (37 cas graves, dont 14 d'évolution fatale) concernant les patients répondant aux critères de l'ATUc ont été rapportés sur la période du 16 août 2021 au 15 octobre 2021.

- Dix cas ont rapporté des EI attendus dont la chronologie est évocatrice d'une réaction à la perfusion/hypersensibilité avec, lorsqu'elle est connue, une évolution favorable pour 6 d'entre eux.
- Un cas a rapporté une réaction anaphylactique, non grave et résolutive dans l'heure ayant suivi l'administration de l'association casirivimab/imdevimab.

- Deux cas ont rapporté respectivement une inefficacité thérapeutique et une diminution de l'efficacité thérapeutique, chacune avec aggravation respiratoire respectivement à J+1 et J+8 de l'administration de casirivimab/imdevimab chez deux patients de plus de 80 ans
- Un cas de « covid 19 aggravé » a été rapporté chez un homme de 78 ans à J+1 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab, avec oxygénorequérance d'évolution favorable à J+5 sans séquelles.
- Un cas grossesse peu documenté concernant une femme de 32 ans diabétique et enceinte de 37 semaines d'aménorrhée, traitée par l'association casirivimab/imdevimab pour une forme légère de la Covid 19. La patiente a été césarisée le lendemain de l'administration sans problème rapporté.
- Onze cas ont rapporté des erreurs médicamenteuses sans EI associé.
- Deux cas succincts avec peu d'informations ont rapporté respectivement une bradycardie chez un patient de 72 ans et un accident vasculaire cérébral chez un patient de 58 ans.
- Deux cas d'évolution fatale déclarés à un CRPV dont la cause est respectivement :
 - un arrêt cardio-respiratoire à J+1 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab chez un homme de 98 ans avec comorbidités cardio-vasculaires (atteint d'un covid nosocomial à J15 d'une hospitalisation pour chute).
 - une détresse respiratoire survenue dans un contexte d'aggravation de la maladie Covid 19 à J+2 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab chez un homme de 82 ans.
- Douze cas d'évolution fatale à mettre en regard de la mise en place d'alerte sur certains items des fiches de suivi pour documenter de manière sollicités certaines situations dont les décès, et ce de manière rétrospective et prospective :
 - Deux cas ont été considérés comme reliés à l'administration de l'association casirivimab/imdevimab : la cause du décès rapportée était la Covid 19.
 - Dix cas ont été considérés comme non reliés à l'administration de l'association casirivimab/imdevimab : le décès était rapporté dans la majeure partie des cas à des complications des pathologies sous-jacentes chez des patients aux comorbidités multiples.

Il n'y a pas eu de signal de pharmacovigilance mis en évidence sur la période considérée.

II.2.b / en cumulé (17 mars 2021-15 octobre 2021)

76 cas de pharmacovigilance (dont 28 cas d'évolution fatale) ont été rapportés chez les patients répondant aux critères de l'ATUc sur la période de sept mois depuis le début de l'ATUc. Ces cas comprenaient 94 effets indésirables.

Les EI rapportés sont présentés dans le tableau ci-après.

SOC MedDRA PT	Nb EI graves		Nb EI non graves		Nb Total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Cardiac disorders						
cardiac arrest	0	1	0	0	0	1
pericardial effusion	0	1	0	0	0	1

SOC MedDRA PT	Nb EI graves		Nb EI non graves		Nb Total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
left ventricular dysfunction	0	1	0	0	0	1
Cardio-respiratory arrest	0	1	0	0	0	1
Bradycardia	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Cardiac disorders"	0	5	0	0	0	5
Endocrine disorders						
Hypopituitarism	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Endocrine disorders"	0	1	0	0	0	1
Gastrointestinal disorders						
vomiting	2	0	2	0	4	0
nausea	1	0	0	0	1	0
gastrointestinal haemorrhage	0	1	0	0	0	1
melena	0	1	0	0	0	1
gastrointestinal disorder	1	0	0	0	1	0
Total SOC "Gastrointestinal disorders"	4	2	2	0	6	2
General disorders and administration site conditions						
pyrexia	2	0	0	0	2	0
sudden death	0	3	0	0	0	3
general physical health deterioration	0	1	0	0	0	1
treatment failure	0	1	0	0	0	1
failure to thrive syndrome	0	1	0	0	0	1
drug ineffective	1	0	0	0	1	0
Therapeutic response decreased	1	0	0	0	1	0
Condition aggravated	1	0	0	0	1	0
Death	0	1	0	0	0	1
Total SOC "General disorders and administration site conditions"	5	7	0	0	5	7
Immune system disorders						
hypersensitivity	4	0	0	0	4	0
anaphylactic reaction	1	0	0	0	1	0
immunosuppression	0	1	0	0	0	1
Infusion related hypersensitivity reaction	1	0	0	0	1	0
Total SOC "Immune system disorders"	6	1	0	0	6	1
Infections and infestations						
sepsis	0	1	0	0	0	1
covid 19	0	5	0	0	0	5
Pneumonia bacterial	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Infections and infestations"	0	7	0	0	0	7
Investigations						
red blood cell count decreased	0	1	0	0	0	1
Inflammatory marker test	0	1	0	0	0	1
Oxygen saturation decreased	1	0	0	0	1	0
Total SOC "Investigations"	1	2	0	0	1	2
Injury, poisoning and procedural complications						
infusion related reaction	3	0	2	0	5	0
incorrect dose administrated	0	1	0	0	0	1
product administration error	0	0	3	0	3	0
intercepted medication error	0	0	2	0	2	0
intercepted product storage error	0	0	1	0	1	0
Product preparation error	0	0	1	0	1	0
Product dispensing error	0	0	1	0	1	0
Medication error	0	0	1	0	1	0

SOC MedDRA PT	Nb EI graves		Nb EI non graves		Nb Total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
product label confusion	0	0	2	0	2	0
product confusion	0	0	1	0	1	0
Circumstance or information capable of leading to medication error	0	0	1	0	1	0
Underdose	0	0	1	0	1	0
Maternal exposure during pregnancy	0	0	0	1	0	1
Total SOC "injury, poisoning and procedural complications"	3	1	16	1	19	2
Metabolism and nutrition disorders						
malnutrition	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Metabolism and nutrition disorders"	0	1	0	0	0	1
Musculoskeletal and connective disorders						
hematoma muscle	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Musculoskeletal and connective disorders"	0	1	0	0	0	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (inc cysts and polypes)						
Plasma cell myeloma	0	1	0	0	0	1
Neoplasm malignant	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Neoplasms benign, malignant and unspecified (inc cysts and polypes)"	0	2	0	0	0	2
Nervous system disorders						
status epilepticus	0	1	0	0	0	1
dementia Alzheimer's type	0	1	0	0	0	1
cerebrovascular accident	0	1	0	0	0	1
coma	0	1	0	0	0	1
loss of consciousness	0	1	0	0	0	1
headache	0	1	0	0	0	1
Haemorrhagic stroke	0	1	0	0	0	1
Cerebrovascular accident	0	2	0	0	0	2
Total SOC "Nervous system disorders"	0	9	0	1	0	9
Renal and urinary disorders						
acute kidney injury	0	2	0	0	0	2
Total SOC "renal and urinary disorders"	0	3	0	0	0	3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
acute pulmonary oedema	0	1	0	0	0	1
respiratory distress	3	0	0	0	3	0
respiratory failure	1	0	0	0	1	0
pneumopathy	0	1	0	0	0	1
pulmonary embolism	0	1	0	0	0	1
multifactorial respiratory failure	0	1	0	0	0	1
dyspnea	0	1	0	0	0	1
pleural effusion	0	1	0	0	0	1
aspiration pneumonia	0	3	0	0	0	3
respiratory disorder	0	1	0	0	0	1
laryngeal dyspnoea	1	0	0	0	1	0
Total SOC "Respiratory, thoracic and mediastinal disorders"	5	10	0	0	5	10
Psychiatric disorders						
agitation	0	1	0	0	0	1

SOC MedDRA PT	Nb EI graves		Nb EI non graves		Nb Total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
confusional state	0	1	0	0	0	1
mutism	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Psychiatric disorders"	0	3	0	0	0	3
Skin and subcutaneous tissue disorders						
rash maculo-papular	0	0	1	0	1	0
palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	0	0	1	0	1
urticaria eruption	0	0	2	0	2	0
skin necrosis	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Skin and subcutaneous tissue disorders"	0	1	3	1	3	2
Surgical and medical procedures						
medical device change	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Surgical and medical procedures"	0	1	0	0	0	1
Vascular disorders						
hypertension	0	1	0	0	0	1
hypertension flare	0	1	0	0	0	1
hypotension	3	0	0	0	3	0
shock haemorrhagic	0	2	0	0	0	2
ischemia	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Vascular disorders"	3	5	0	0	3	5
TOTAL	27	60	21	2	48	62

Les EI attendus sont de type réaction à la perfusion/hypersensibilité, d'évolution rapidement favorable pour la majorité d'entre eux.

Les autres EI ont été rapportés de façon isolée et sont pour la plupart liés à la pathologie sous-jacente ou aux co-morbidités pré-existantes chez les patients et semblent donc peu évocateurs d'un effet lié à l'association casirivimab/imdevimab. L'analyse des cas correspondants n'apporte pas de commentaire particulier.

Depuis le début de l'ATU, 28 cas d'évolution fatale ont été colligés dans les fiches de suivi et/ou déclarés par les professionnels de santé. Parmi eux, 5 cas ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance au CRPV :

- Patient de 75 ans préalablement admis en décompensation d'une fibrillation auriculaire connue et en détresse respiratoire. Ce cas de décès est survenu 12h après l'administration de l'association casirivimab/imdevimab et la cause du décès semble être une défaillance cardiaque non reliée à l'administration de l'association casirivimab/imdevimab.
- Patient de 83 ans dont la cause du décès est rapportée comme « échec du traitement » et évolution de la Covid-19
- Patient de 60 ans, hospitalisé car porteur d'une BPCO sur obésité morbide. Ce cas de décès est survenu deux jours après l'administration de l'association casirivimab/imdevimab et la cause du décès est une hémorragie digestive survenue alors que le patient était sous anticoagulation préventive, possiblement en lien à des varices non connues ou à un ulcère de stress et non reliée à l'administration de l'association casirivimab/imdevimab.

- Patient de 97 ans aux antécédents cardio-vasculaires lourds (atteint d'un covid nosocomial à J15 d'une hospitalisation pour chute) dont la cause du décès est un arrêt cardio-respiratoire à J+1 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab
- Patient de 82 ans dont la cause du décès rapportée est une détresse respiratoire dans un contexte de Covid 19 aggravé à J+2 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab.

Il n'y a pas eu de signal de pharmacovigilance mis en évidence depuis le début de l'ATU. Cependant, des cas d'erreur de dose ont été signalés, en lien avec un risque de confusion entre les volumes des contenants et du contenu mentionnés sur l'étiquetage. Un courrier a été adressé aux professionnels de santé fin novembre pour attirer leur vigilance sur ce risque d'erreur médicamenteuse :

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/bitherapie-casirivimab-et-imdevimab-ronapreve-risque-derreur-medicamenteuse-et-modification-de-la-posologie-pour-le-traitement-de-la-covid-19>

II.3 Situations particulières

Par ailleurs, au 15 octobre et depuis le début de l'ATU, 90 patients ont reçu à titre dérogatoire l'association casirivimab/imdevimab.

Neuf patients ont présenté des effets indésirables :

- Un cas de fièvre, instabilité hémodynamique et syndrome de détresse respiratoire chez un jeune homme de 18 ans porteur d'un déficit immunitaire combiné sévère,
- Un cas de fracture fémorale secondaire à une chute chez un enfant de 2 ans porteur de la maladie de Pompe
- Un cas d'anosmie chez une femme de 64 ans.
- Un cas de fièvre dans un contexte évocateur de réaction à la perfusion chez une femme de 70 ans
- Un cas d'aggravation d'une pneumonie Covid 19 chez une femme de 30 ans
- Un cas de tachypnée avec désaturation en O₂ dans un contexte d'aggravation du Covid chez une femme de 48 ans
- Un cas de surdosage en immunosuppresseurs associée à l'aggravation d'une insuffisance rénale chez une femme de 38 ans greffée rénale
- Deux cas d'évolution fatale dont la cause rapportée est respectivement une hémoptysie et un cancer du poumon

Pas d'EI rapporté chez les autres patients.

Conclusion

Les données collectées au cours de cette 5ème période allant du 16 août au 15 octobre 2021 ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de l'association casirivimab/imdevimab dans l'indication de l'ATU de cohorte.

Post-Note : Depuis le 30 décembre 2021, les conditions d'accès à la bithérapie casirivimab/imdevimab (Ronapreve) sont restreintes compte-tenu de la perte totale d'activité neutralisante de chacun des anticorps sur le variant Omicron.

Aussi, l'accès à ce traitement en curatif et en prophylaxie post-exposition est réservé aux cas d'infection ou de post-exposition avec le variant Delta. En cas d'infection ou d'exposition au variant Omicron, Ronapreve ne doit pas être administré.

En prophylaxie pré-exposition, Ronapreve ne doit plus être utilisé.