

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°3

Période du 16 mai 2021 au 15 juin 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) dans l'indication suivante* : « ***L'association Casirivimab et Imdevimab est indiquée dans le traitement des formes symptomatiques légères à modérées de COVID-19 chez les adultes ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19 à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :***

Pour être éligibles au traitement les patients doivent être en capacité de recevoir le traitement dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes de la COVID-19.

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

- ***Les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements :***
 - *Chimiothérapie en cours*
 - *Transplantation d'organe solide*
 - *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques*
 - *Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse*
 - *Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur*
 - *Traitement par corticoïde >10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines*
 - *Traitement immunosuppresseur incluant rituximab*
- ***Les patients à risque de complications :***
 - *Les patients parmi la liste suivante quel que soit l'âge*
 - *Fibrose pulmonaire idiopathique*
 - *Sclérose latérale amyotrophique*
 - *Pathologies rares du foie y compris hépatites autoimmunes*
 - *Myopathies avec capacité vitale forcée <70%*
 - *Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR)*

- Trisomie 21
- Les patients entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies suivantes :
 - Obésité (IMC>30),
 - BPCO et insuffisance respiratoire chronique,
 - Hypertension artérielle compliquée,
 - Insuffisance cardiaque,
 - Diabète (de type 1 et de type 2),
 - Insuffisance rénale chronique,
- **Les patients de plus de 80 ans ».**

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

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

Une procédure de demande d'AMM conditionnelle est actuellement en cours d'évaluation à l'EMA.

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

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

Sur la période du 16 mai au 15 juin 2021, 42 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, ce qui représente une forte diminution du nombre d'inclusions par rapport à la période mensuelle précédente (n=195). Parmi eux, 6 ont été inclus selon la nouvelle indication. La région la plus représentée en nombre de patients inclus est l'Ile-de-France (24 patients ; 57,1%).

Parmi les 42 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 14 d'entre eux (33,3%). A noter qu'aucune donnée concernant l'administration du traitement n'a été renseignée pour les 6 patients inclus selon la nouvelle indication.

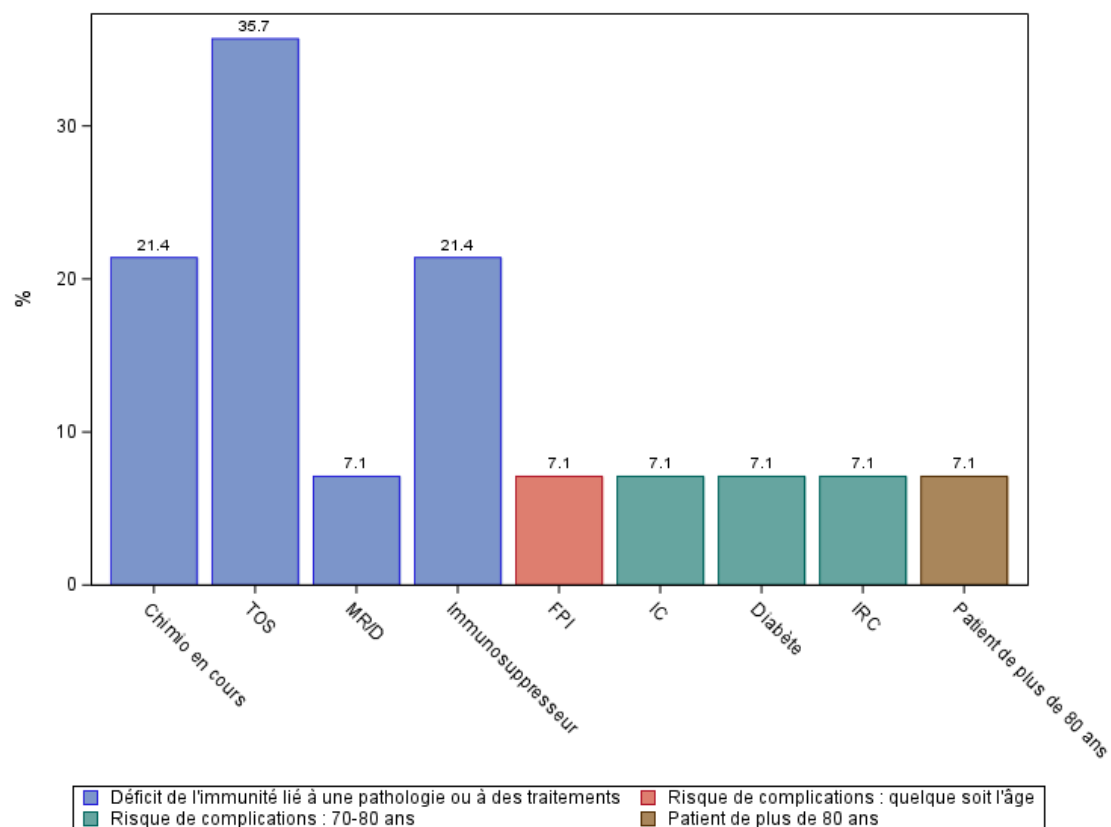
Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **14 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 11 hommes (78,6%) et 3 femmes (21,4%) ;
- Age médian : 62 ans (33 – 83) ;
- Poids médian : 80 kg (55 – 207) ;
- Forme de COVID-19 : légère pour 10 patients (71,4%) et modérée pour 4 patients (28,6%).

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 12 (85,7%) appartenait à 1 seule catégorie et 2 (14,3%) appartenait à 2 catégories.

Ils avaient 1 (11 patients ; 78,6%) ou 2 (3 patients ; 21,4%) facteurs de risque. Les facteurs de risque sont présentés dans la figure suivante.



Données sur le statut virologique à l'inclusion :

- Valeur Ct disponible chez 6 patients : en moyenne, 18,3 +/- 3,1 cycles et valeur Ct médiane de 17,5 cycles (14 – 22) ;
- Criblage de variants porteurs de la mutation en position 484 (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) réalisé pour l'ensemble des patients – résultat disponible pour 4 d'entre eux ;
- **3 patients (21,4%) infectés dans une zone où la circulation de ces variants était supérieure à 10%.**

A ce jour, 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.

Information sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 14 patients exposés était de 3 jours (0 – 5).

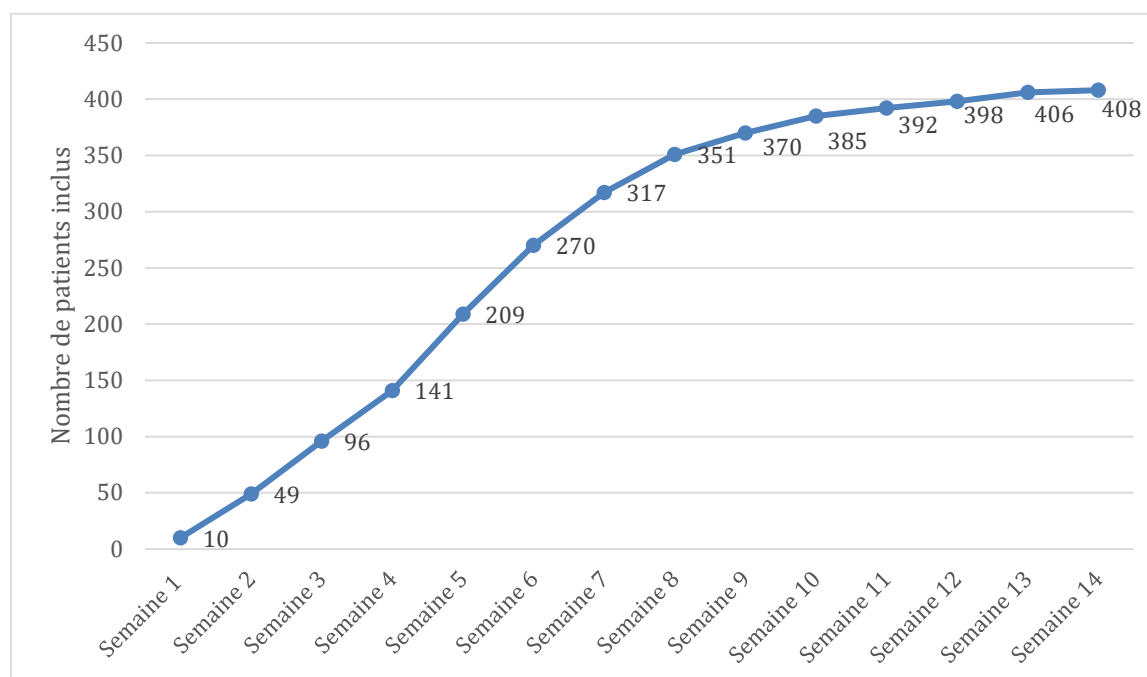
L'administration du traitement a été complète pour tous les patients traités.

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

Depuis le 17 mars, 408 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte. La dynamique hebdomadaire des inclusions est représentée dans la figure suivante.



Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont l'Île-de-France (204 patients ; 50%) et le Grand-Est (42 patients ; 10,3%).

Parmi les 408 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 327 d'entre eux (80,1%).

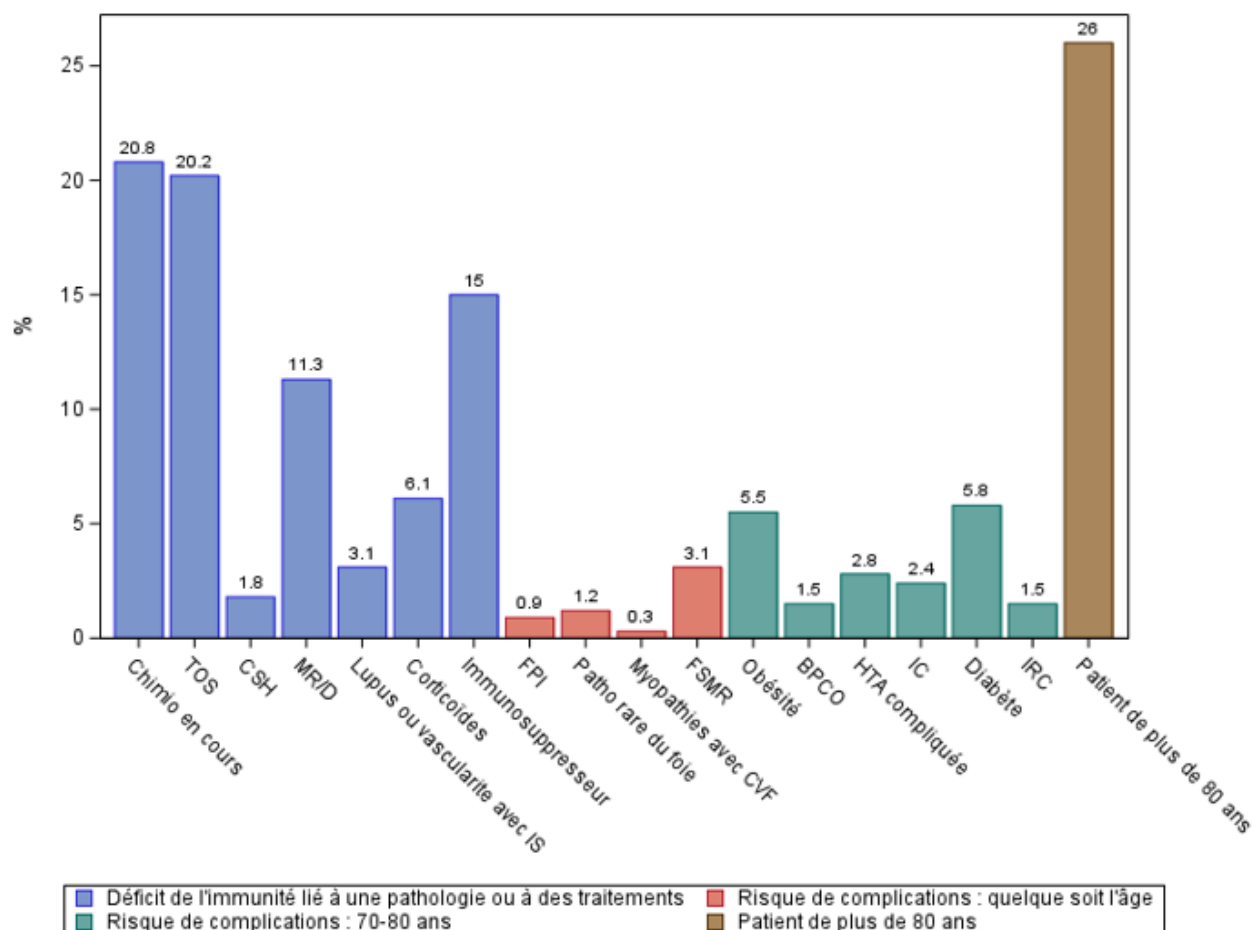
Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **327 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 172 femmes (52,6%) et 155 hommes (47,4%) ;
- Age médian : 68 ans (18 – 100) ;
- Poids médian : 71 kg (35,5 – 207) ;
- Forme de COVID-19 : légère pour 276 patients (84,4%) et modérée pour 51 patients (15,6%).

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 297 (90,8 %) appartenait à 1 seule catégorie et 30 (9,2 %) appartenait à 2 catégories.

Ils avaient 1 (254 patients ; 77,7 %), 2 (56 patients ; 17,1 %) ou au moins 3 (17 patients ; 5,2%) facteurs de risque. Les facteurs de risque sont présentés dans la figure suivante.



Données sur le statut virologique à l'inclusion :

- Valeur Ct disponible chez 103 patients : en moyenne, 21,4 +/- 6,4 cycles et valeur Ct médiane de 20 cycles (9 – 39) ;
- Criblage de variants porteurs de la mutation en position 484 (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) réalisé pour l'ensemble des patients – résultat disponible pour 113 d'entre eux [3 données manquantes (DM)] ;
- **29 patients (9%) infectés dans une zone où la circulation de ces variants était supérieure à 10%.**

A ce jour, 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.

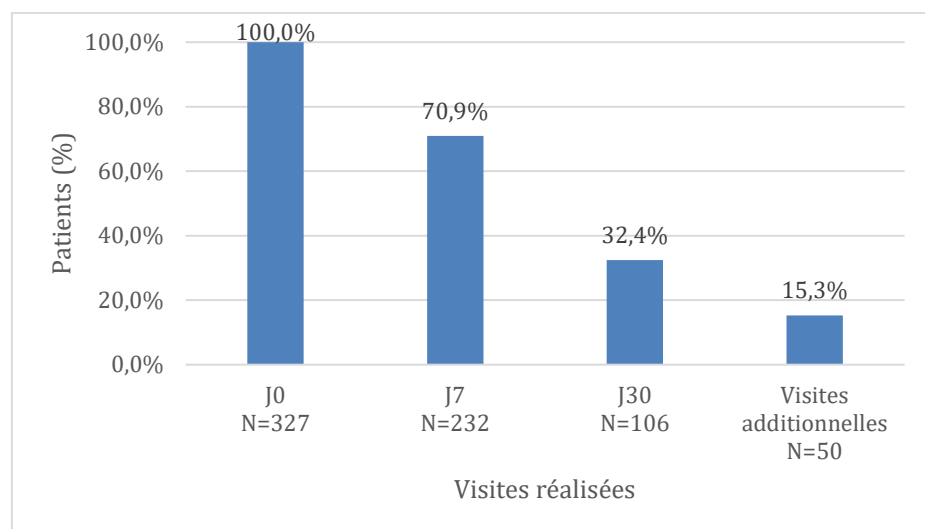
Information sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 327 patients exposés était de 3 jours (0 – 6) (1 DM). **Deux patients ont reçu le traitement à J6 de l'apparition des 1^{ers} symptômes sans raison connue.**

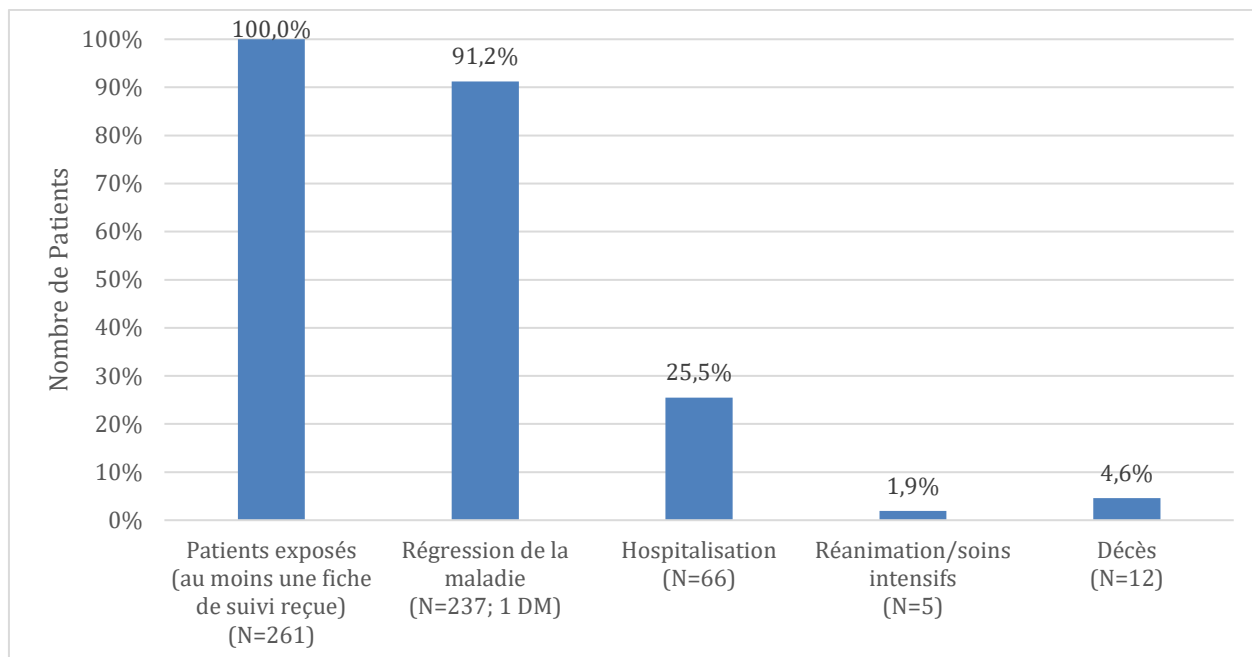
L'administration du traitement était complète pour 307 patients traités (99%) (17 DM). Pour 3 patients, l'administration était incomplète en raison d'une réaction à la perfusion / hypersensibilité (2) et de vomissement en fin de perfusion (1).

Données de suivi

Parmi les 327 patients exposés, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 261 patients (soit un taux de retour de 79,8%). Pour les 66 autres, seule la fiche d'administration à J0 a été renseignée.



Parmi les 261 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 237 d'entre eux (91,2 %) (1 DM). 66 patients (25,5 %) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 dont 5 (1,9 %) avec prise en charge en soins intensifs ou réanimation. Au cours de l'ATU, 12 décès (4,6%) ont été rapportés dont 4 (1,5%) en raison de la COVID-19.



*Un patient peut figurer dans plusieurs catégories.

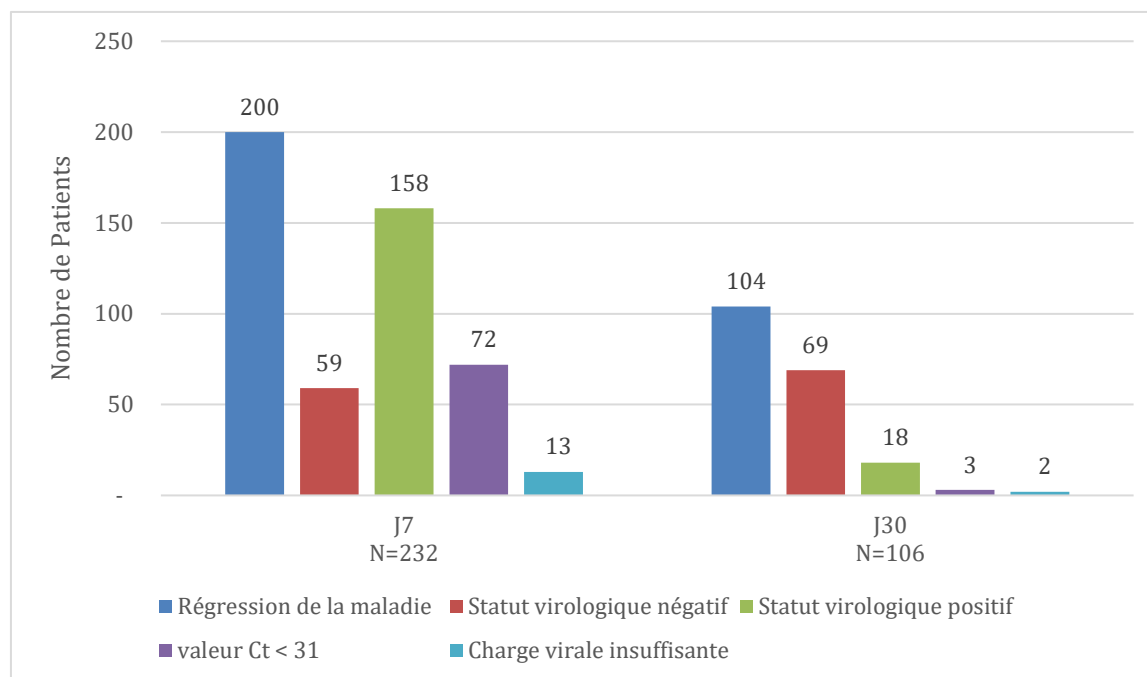
Les causes des 12 décès rapportés étaient les suivantes : Les causes étaient la COVID-19 (3), mort subite / suspicion d'embolie pulmonaire (2), sepsis (1), hydrothorax sur cirrhose décompensée + COVID-19 sur emphysème (1), défaillance cardiaque (1), hémorragie digestive (1), choc post-prothèse aortique abdominale (1) et cancer (1). Un cas a été rapporté via le CRPV chez un homme de 83 ans dont la cause était la COVID-19 reliée à l'administration de l'association casirivimab/imdevimab.

Visite à J7 : 232 patients sur les 327 traités (70,9%).

A J7, parmi les 158 patients positifs, 126 patients (79,7%) avaient une valeur de Ct disponible dont la valeur médiane était de 30 cycles (17 – 40) et la valeur moyenne de 29,5 cycles \pm 5. Pour 72 d'entre eux (57,1%), la valeur de Ct était inférieure à 31. Sur les 48 patients avec une valeur de Ct à l'inclusion et à J7, une absence de décroissance de la charge virale était rapportée pour 11 patients (22,9%). Les résultats disponibles de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS étaient les suivants : variant anglais (61), variant sauvage (9), variant brésilien (1), 20A/484K (2), V3-20A E484K (1) et VUM 20A/440K (2). Pour 32 patients, le résultat n'était pas exploitable. Pour 13 patients, la charge virale était insuffisante. Et pour 7 patients, les résultats étaient en cours.

Visite à J30 : 106 patients sur les 327 traités (34,2%)

A J30, parmi les 18 patients positifs, 15 patients (83,3%) avaient une valeur de Ct disponible dont la valeur médiane était de 34 cycles (24 – 41) et la valeur moyenne de 34,1 cycles \pm 4,6. Pour 3 d'entre eux (20%), la valeur de Ct était inférieure à 31. Sur les 5 patients avec une valeur de Ct à l'inclusion et à J30, aucune absence de décroissance de la charge virale n'a été rapportée. Les résultats disponibles de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS étaient les suivants : variant anglais (2) et charge virale insuffisante (2) (2 DM).



II.2. Données de pharmacovigilance

II.2.a / sur la période considérée

Douze cas de pharmacovigilance (dont 10 cas graves, dont 8 d'évolution fatale) concernant les patients inclus dans l'ATUc ont été rapportés sur la période du 16 mai 2021 au 15 juin 2021 :

- deux cas rapportent des EI (hypotension, fièvre, vomissements) évocateurs d'une réaction à la perfusion
- deux cas rapportent respectivement un EI inattendu, l'un en lien avec le contexte de la maladie Covid-19 à type de pneumopathie, l'autre en lien avec la pathologie sous-jacente du patient à type de syndrome mains-pieds, sachant que les symptômes étaient préexistants à l'administration de l'association casirivimab/imdevimab.
- huit 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 sont survenus entre le 15/03/21 et le 14/04/21), 2 sont survenus entre le 15/04/21 et le 15/05/21 et 4 sur la période actuelle. Ils sont à mettre en regard du nombre de patients inclus.

Sept de ces cas ont été considérés comme probablement non liés 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 co-morbidités multiples. Un cas d'évolution fatale dont la cause rapportée est la Covid-19 a été considéré comme lié à un échec du traitement par le médecin.

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 juin 2021)

20 cas de pharmacovigilance (18 cas graves dont 9 cas d'évolution fatale) ont été rapportés chez les patients inclus dans l'ATUc sur la période de trois mois depuis le début de l'ATU. Ces cas comprenaient 30 effets indésirables.

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

SOC MedDRA PT	Nb EI graves		Nb EI non graves		Nb Total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Affections cardiaques						
arrêt cardiaque	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Affections cardiaques"	0	1	0	0	0	1
Affections du système immunitaire						
hypersensibilité	2	0	0	0	2	0
Total SOC "Affections du système immunitaire"	2	0	0	0	2	0
Infections et infestations						
sepsis	0	1	0	0	0	1
covid-19	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Infections et infestations"	0	2	0	0	0	2
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures						
réaction liée à la perfusion	1	0	0	0	1	0
dose administrée incomplète	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Lésions, intoxications et complications liées aux procédures"	1	1	0	0	1	1
Troubles Gastro-intestinaux						
Vomissement	0	0	1	0	1	0
Hémorragie digestive	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Troubles gastrointestinaux"	0	1	1	0	1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
fièvre	3	0	0	0	3	0
mort subite	0	2	0	0	0	2
Total SOC "Troubles généraux et anomalies au site d'administration"	3	2	0	0	3	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
oedème aigu pulmonaire	0	1	0	0	0	1
défaillance respiratoire	1	0	0	0	1	0
détresse respiratoire	2	0	0	0	2	0
pneumopathie	0	1	0	0	0	1
embolie pulmonaire	0	1	0	0	0	1
défaillance respiratoire multifactorielle	0	1	0	0	0	1

Total SOC "Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales"	3	4	0	0	3	4
Affections du système nerveux						
état de mal épileptique	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Affections du système nerveux"	0	1	0	0	0	1
Affections psychiatriques						
agitation	0	1	0	0	0	1
état confusionnel	0	1	0	0	0	1
Total SOC « Affections psychiatriques »	0	2	0	0	0	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
rash maculo-papuleux	0	0	1	0	1	0
syndrome palmo-plantaire	0	0	0	1	0	1
Total SOC "Affections de la peau et du tissu sous-cutané"	0	0	1	1	1	1
Affections vasculaires						
pic hypertensif	1	0	0	0	1	0
hypotension	2	0	0	0	2	0
choc hémorragique	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Affections vasculaires"	3	1	0	0	3	1
TOTAL	12	15	2	1	14	16

Les EI attendus sont de type réaction à la perfusion/hypersensibilité. Ils concernent 7 cas d'évolution favorable.

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 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, 12 cas d'évolution fatale ont été colligés dans les fiches de suivi et/ou déclarés par les professionnels de santé. Parmi eux, 3 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 a priori non reliée à 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.

II.3 Situations particulières

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

Trois 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 et un cas d'anosmie chez une femme de 64 ans. Les autres patients n'ont pas eu d'effet indésirable.

Conclusion

Les données collectées au cours de cette 3ème période allant du 16 mai au 15 juin 2021 ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de l'association casirivimab/imdevimab dans l'indication de l'ATU de cohorte.