

AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

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

PROPHYLAXIE

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°2

Période du 16 octobre 2021 au 15 décembre 2021

I. Introduction

Casirivimab et Imdevimab est une association de deux anticorps monoclonaux neutralisants recombinants qui ciblent spécifiquement la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2.

Le 04/08/2021, une Autorisation d'Accès précoce (AAP) a été accordée par la Haute Autorité de Santé (HAS) à l'association Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) ou solution pour injection sous cutanée (SC) (RONAPREVE) en prophylaxie pré- et post-exposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients faiblement ou non répondeurs à un schéma vaccinal complet et étant à très haut risque de forme sévère de la maladie COVID-19.

L'indication de cet accès précoce a évolué en raison de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique. En particulier, depuis le 30 décembre 2021, compte-tenu de l'émergence du variant Omicron en France et de la perte totale d'activité neutralisante de chacun des anticorps sur ce variant, les conditions d'accès à RONAPREVE ont été restreintes uniquement aux cas de post-exposition avec le variant Delta et son utilisation en prophylaxie pré-exposition a été proscrite.

Ce rapport résume les données collectées dans le cadre de l'AAP pendant la période de suivi allant du 16 octobre au 15 décembre 2021, c'est-à-dire avant la mise en place, fin décembre 2021, des mesures de restriction à l'accès à RONAPREVE liées à l'émergence du variant Omicron.

A noter que RONAPREVE a bénéficié également d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) du 8 mars 2021 au 8 mars 2022 dans le traitement curatif des patients atteints de la maladie COVID-19. Les données collectées dans le cadre de l'ATUc font l'objet d'un rapport séparé. Depuis le 17 février 2022, la HAS a accordé une AAP pour RONAPREVE dans l'indication suivante : « Traitement de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection 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 sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de RONAPREVE. »

Une AMM a été octroyée pour RONAPREVE le 12 novembre 2021 par la Commission Européenne.

II. Données recueillies dans le cadre de l'AAP pré-exposition

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a/ sur la période considérée

Sur la période du 16 octobre au 15 décembre 2021, 4147 patients ont été inclus dans l'AAP pré-exposition, ce qui représente une forte augmentation du nombre d'inclusions par rapport à la période précédente (n= 2274). L'Île-de-France (1351 patients ; 32,6 %) et l'Occitanie (448 patients ; 10,8 %) sont les régions les plus représentées en nombre de patients en intention de traiter (ITT).

Parmi les 4147 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 1050 d'entre eux (25,3 %) malgré les relances effectuées auprès des équipes soignantes.

Pour un patient, une non-administration a été renseignée sur la fiche d'initiation mais une administration a été renseignée sur la fiche de suivi n°2 (l'administration a donc été considérée comme confirmée pour ce patient.

Caractéristiques principales des patients exposés :

Les caractéristiques principales des **1050 patients exposés** sont les suivantes :

- 581 hommes (55,3 %) et 469 femmes (44,7 %) ;
- Age médian : 64 ans (15 - 100) ;
- Poids médian : 71 kg (32 – 180) [(9 données manquantes (DM)) ;
- L'IMC médian : 24,9 kg/m² (14,9 – 46,7) (15 DM).

Statut virologique et immunologique à l'inclusion :

- Test RT-qPCR nasopharyngé de diagnostic de l'infection à SARS-Cov 2 négatif à l'inclusion pour tous les patients.
- 1046 patients exposés (99,6 %) ont reçu au moins une dose de vaccin. 4 patients exposés (0,4 %) étaient non éligibles à la vaccination.
- Taux moyen d'anticorps anti-S : 1,99 ± 4,96 BAU/ml / taux médian : 0 (0-30).
- Tous les patients exposés étaient donc non répondeurs à la vaccination (taux d'anticorps anti-S ≤ 30 BAU/mL).

Facteurs de risque de forme sévère de la COVID-19

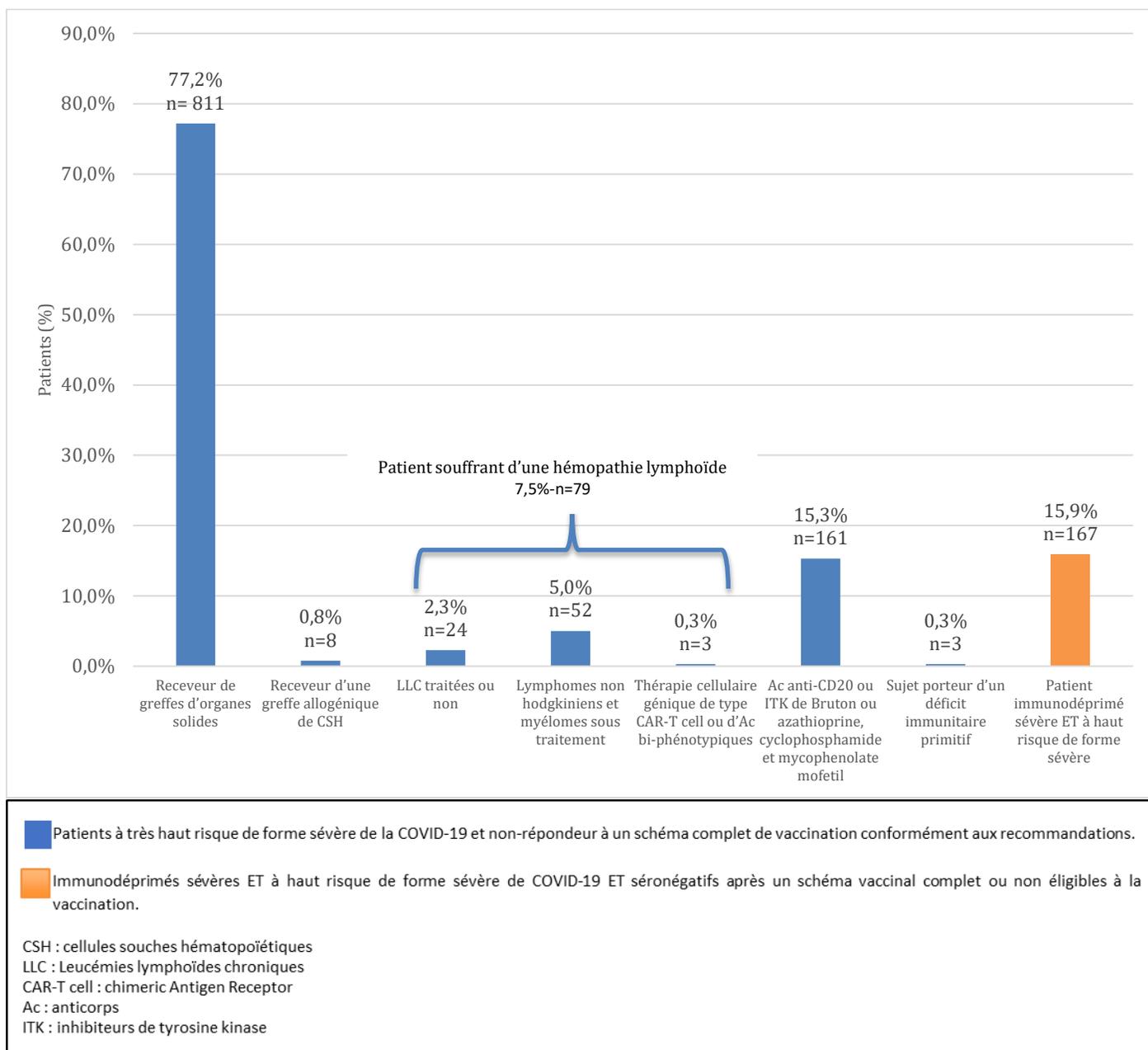
Parmi les 2 catégories de patients à risque de forme sévère de la COVID-19 :

- 1017 patients exposés (96,9 %) à très haut risque de forme sévère de la COVID-19 et non-répondeurs à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations (critère n°1).
- 167 patients exposés (15,9 %) immunodéprimés sévères et à haut risque de forme sévère de COVID-19 et séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination (critère n°2).

883 patients (84,1 %) répondaient uniquement au critère n°1, 33 (3,1 %) répondaient uniquement au critère n°2 et 134 (12,8 %) répondaient aux deux critères.

Il est à noter que la majorité des patients inclus dans l'AAP (77,2 %), présentaient au moins le critère " Receveur de greffes d'organes solides".

Facteurs de risque des patients exposés (période-AAP pré-exposition)

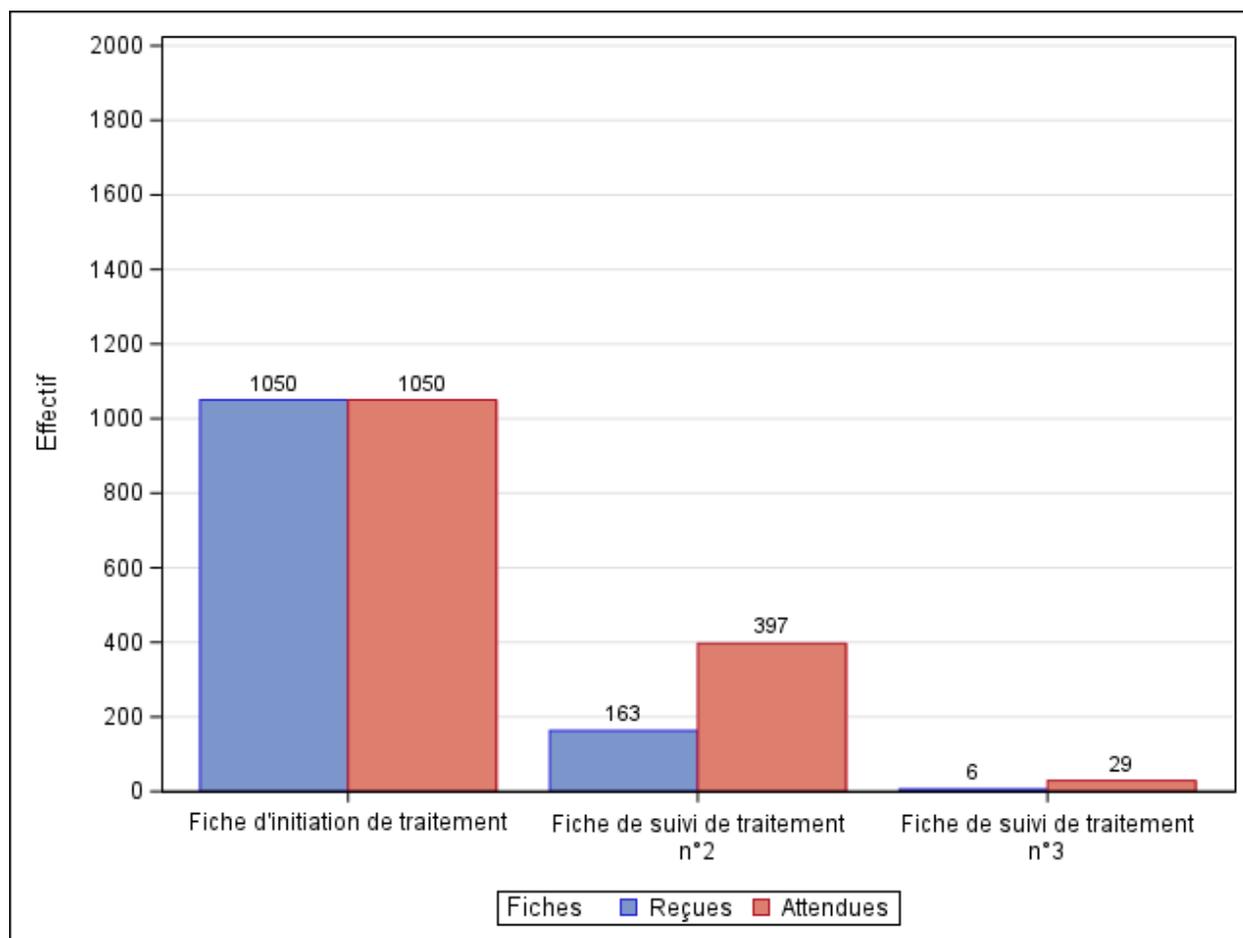


Un même patient pouvait avoir plusieurs facteurs de risque.

Données de suivi :

- Parmi les 1050 patients exposés, 163 patients ont au moins une fiche de suivi médical complétée. Pour les 887 autres, seule la fiche d'initiation a été renseignée.

Détail des visites réalisées chez les patients exposés (période-AAP pré-exposition)



- **Initiation du traitement :**

- 1^e administration confirmée pour 1049 patients.
- Voie d'administration (6 DM) :
 - voie IV : 562 patients (53,9 %)
 - voie SC : 481 patients (46,1 %)
- Administration complète pour 1047 patients
Administration incomplète pour 2 patients du fait d'une réaction à la perfusion/hypersensibilité

- **Suivi de traitement n°2 (163 patients)**

Administration du traitement

- 2^e administration confirmée pour 150 patients (93,2%) (2 DM).
- Délai moyen entre la 1^e et la 2^e administration : $29,7 \pm 4,4$ jours (18-60) (19 DM)
Le délai était inférieur à 21 jours (18 jours) pour 1 patient, compris entre 21 et 35 jours pour 121 patients et supérieur à 35 jours pour 9 patients.

- Voie d'administration (4 DM) :
 - voie IV : 47 patients (32,2 %)
 - voie SC : 99 patients (67,8 %)
- Administration complète pour 144 patients (6 DM).
- 11 patients n'ont pas reçu la seconde administration car la sérologie IgG anti-S était considérée par les prescripteurs comme élevée justifiant une absence de seconde administration de Casirivimab et Imdevimab. Pour rappel et conformément au PUT-RD, dans le cadre d'une administration en prophylaxie pré-exposition, le Casirivimab et l'Imdevimab doivent être administrés simultanément et de façon répétée toutes les 4 semaines dès lors qu'il existe un risque d'être exposé au SARS-CoV-2.

Statuts virologiques et immunologiques

- Aucun patient n'est devenu positif au SARS-Cov2 (28 DM).
- Taux d'anticorps anti-S (BAU/mL) moyen avant la seconde administration : $3851,3 \pm 3191,8$ / médian 2546,0 (0 – 16861) (55 DM)
- Taux d'anticorps anti-N (BAU/mL) moyen avant la seconde administration : $556,3 \pm 1702,1$ / médian 0 (0 – 5730) (101 DM)

Symptômes

- Aucun patient devenu symptomatique (17 DM).
- Aucun patient hospitalisé (17 DM).
- Aucun patient n'a eu recours à une oxygénothérapie ou n'a eu une augmentation des besoins en oxygénothérapie du fait de la Covid-19 (16 DM).
- Aucun patient n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19 (17 DM).

● **Suivi de traitement n°3 (6 patients)**

Administration du traitement

- 3^e administration confirmée pour tous les patients.
- Délai moyen entre la 2^e et la 3^e administration : $30,0 \pm 5,9$ (27-42).
Délai [21 - 35] jours pour 5 patients et > 35 jours et pour 1 patient.
- Voie d'administration : voie SC : 6 patients (100,0 %).
- Administration complète pour la totalité des patients.

Statuts virologiques et immunologiques

- Aucun patient n'est devenu positif au SARS-Cov2
- Taux d'anticorps anti-S (BAU/mL) moyen avant la troisième administration : $4846,0 \pm 1227,5$ / médian 4846,0 (3978 -5714) (4 DM)
- Taux d'anticorps anti-N (BAU/mL) moyen avant la troisième administration : $2857,0 \pm 4040,4$ / médian 2857,0 (0 -5714) (4 DM)

Symptômes

- Aucun patient devenu symptomatique
 - Aucun patient n'a été hospitalisé,
 - Aucun patient n'a eu recours à une oxygénothérapie ou n'a eu augmentation des besoins en oxygénothérapie du fait de la Covid-19,
 - Aucun patient n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19.
- **Analyse globale du suivi au cours de la période**

Administration

- nombre médian de doses reçues par les patients est de 1 (1 - 3).
- 901 patients n'ont reçu qu'une seule administration.
- 143 patients ont reçu deux administrations.
- 6 patients ont reçu trois administrations.

Statuts virologiques : Aucun patient n'est devenu positif au SARS-Cov2 (28 DM)

Symptômes

- Aucun patient devenu symptomatique (17 DM)
- Aucun patient n'a été hospitalisé (17 DM)
- Aucun patient n'a eu recours à une oxygénothérapie ou n'a eu une augmentation des besoins en oxygénothérapie du fait de la Covid-19 (16 DM)
- Aucun patient n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19 (17 DM)

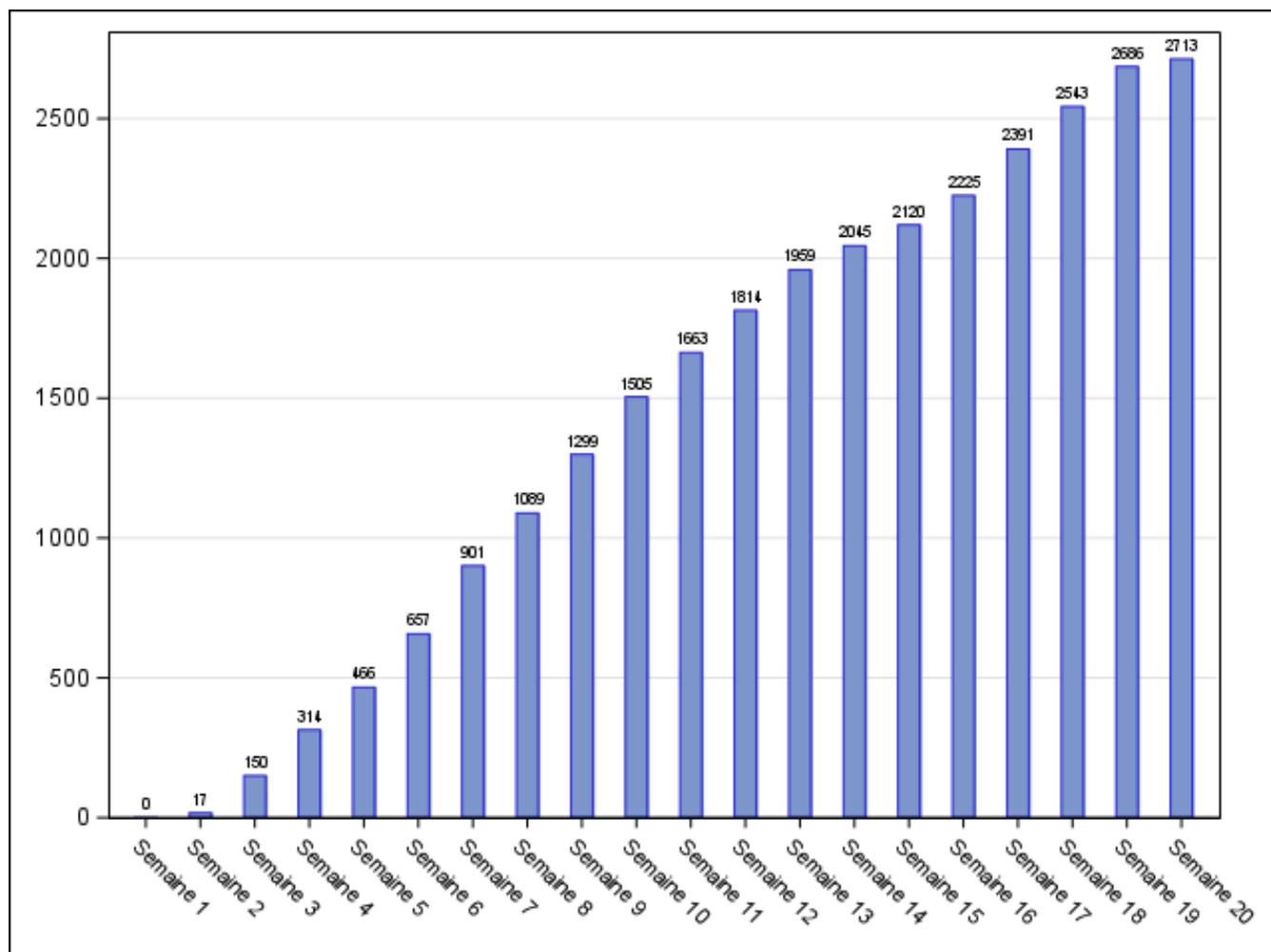
Mortalité : Aucun décès n'a été reporté dans les fiches de suivi (17 DM).

Arrêt définitif de traitement (3 patients exposés)

- Raisons d'arrêt (1 DM) : effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (2 patients).
- Durée du traitement : n'a pas pu être établie car la date de l'arrêt définitif n'a pas été renseignée.

II.1.a/ En cumulé

Depuis le début de l'AAP, 6408 patients ont été inclus dans l'AAP pré-exposition. La dynamique hebdomadaire des inclusions est représentée dans la figure suivante.



L'Île de France (1703 patients ; 26,6 %) et l'Occitanie (891 patients, 13,9 %) sont les régions les plus représentées en nombre de patients en ITT.

Parmi les 6408 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 2713 d'entre eux (42,3 %) malgré les relances effectuées auprès des équipes soignantes.

Caractéristiques principales des patients exposés :

Les caractéristiques principales des **2713 patients exposés** sont les suivantes :

- 1575 hommes (58,1 %) et 1138 femmes (41,9%) ;
- Age médian : 63 ans (15 - 100) ;
- Poids médian : 71 kg (32 – 180) ;
- L'IMC médian : 24,8 kg/m² (14,4 – 55,2) (27 DM).

Statut virologique et immunologique à l'inclusion :

- Test RT-qPCR nasopharyngé de diagnostic de l'infection à SARS-Cov 2 négatif à l'inclusion pour tous les patients.
- 2693 patients exposés (99,3 %) ont reçu au moins une dose de vaccin. 20 patients exposés (0,7 %) étaient non éligibles à la vaccination.
- Taux moyen d'anticorps anti-S : $2,03 \pm 6,26$ BAU/ml / taux médian : 0 (0-131) (8 DM).
- 2697 patients exposés (99,7 %) étaient non répondeurs à la vaccination (taux d'anticorps anti-S ≤ 30 BAU/mL) et 8 patients exposés (0,3 %) étaient faiblement répondeurs à la vaccination (taux d'anticorps anti-S]30 - 260 BAU/mL]) (8 DM).

Facteurs de risque de forme sévère de la COVID-19

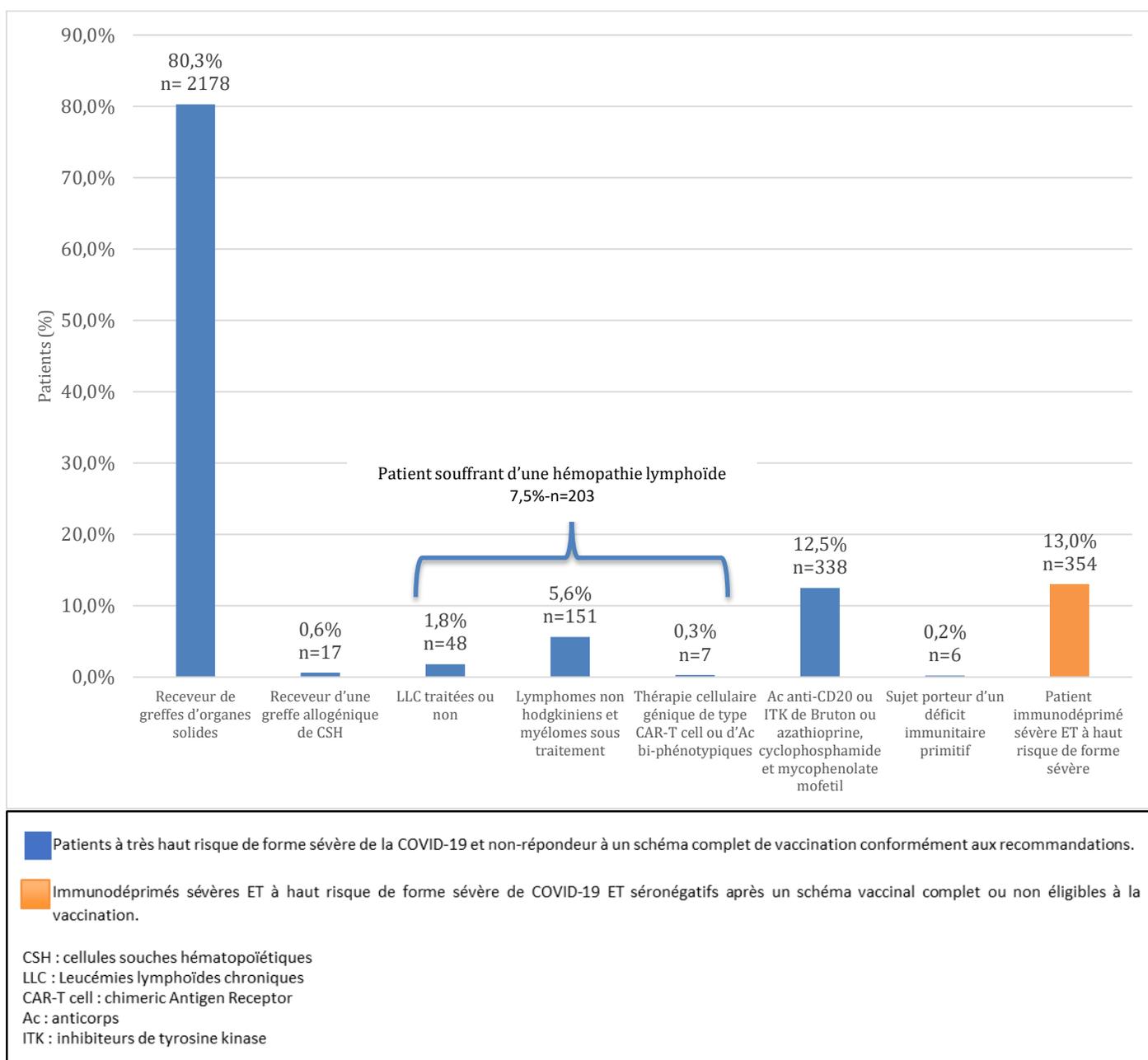
Parmi les 2 catégories de patients à risque de forme sévère de la COVID-19 :

- 2621 patients exposés (96,6 %) à très haut risque de forme sévère de la COVID-19 et non-répondeur à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations (critère n°1).
- 354 patients exposés (13,0 %) immunodéprimés sévères et à haut risque de forme sévère de COVID-19 et séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination (critère n°2).

2359 patients (87,0 %) répondaient uniquement au critère n°1, 92 (3,4 %) répondaient uniquement au critère n°2 et 262 (9,7 %) répondaient aux deux critères.

Il est à noter que la majorité des patients inclus dans l'AAP (80,3 %), présentaient au moins le critère " Receveur de greffes d'organes solides".

Facteurs de risque des patients exposés (cumul-AAP pré-exposition)

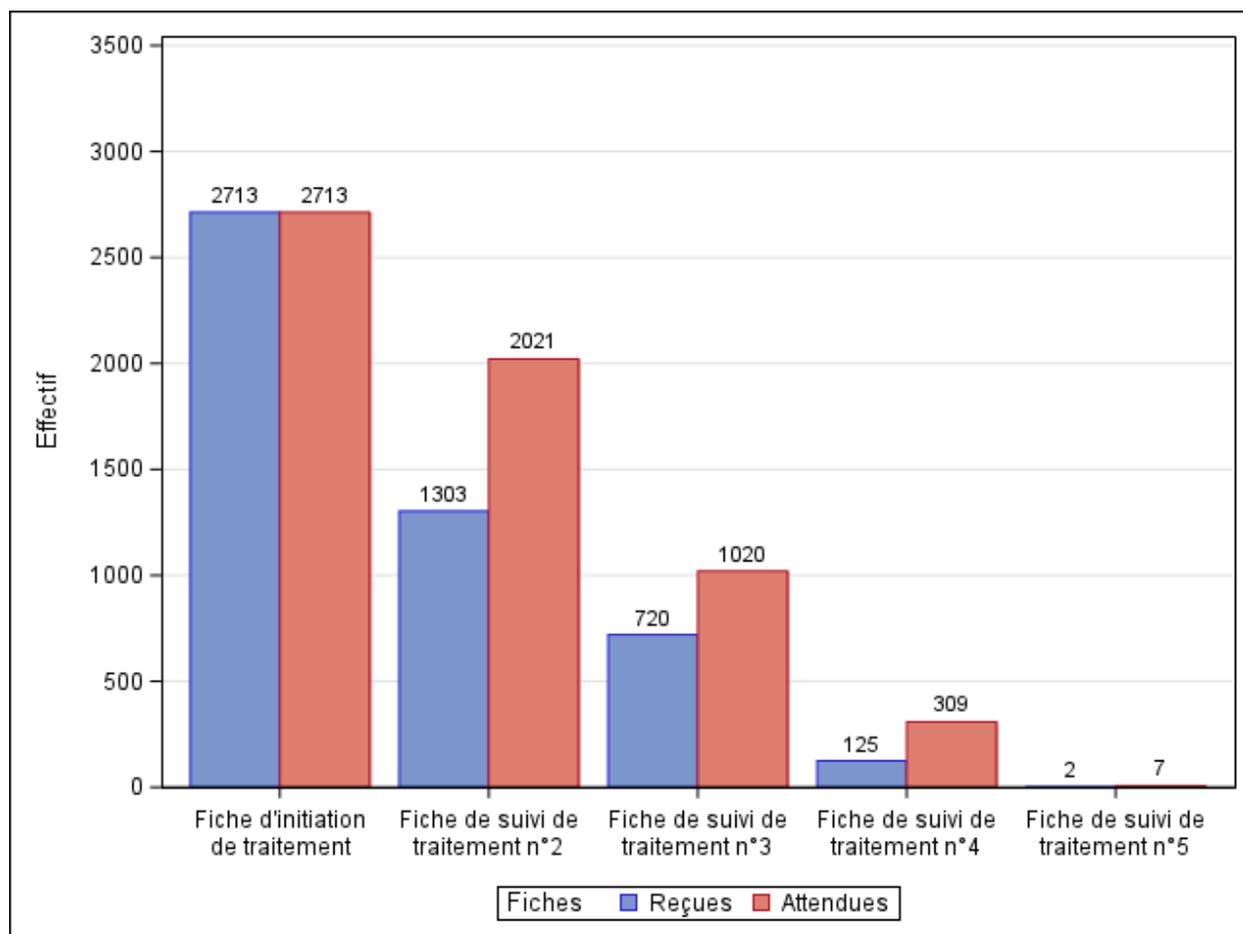


Un même patient pouvait avoir plusieurs facteurs de risque.

Données de suivi :

- Parmi les 2713 patients exposés, au moins une fiche de suivi médical a été renseignée pour 1303 patients. Pour les 1410 autres, seule la fiche d'initiation a été renseignée.
- Durée de suivi médiane : 0,9 mois (0 – 3,9) (23 DM).

Détail des visites réalisées chez les patients exposés (cumul-AAP pré-exposition)



- **Initiation du traitement :**

- 1e administration confirmée pour 2712 patients.
La différence entre les 2713 patients exposés et les 2712 patients pour lesquels l'administration est confirmée dans la fiche d'initiation s'explique par un patient dont l'administration est confirmée au suivi n°2.
- Voie d'administration (31 DM):
 - voie IV : 1250 patients (46,6 %)
 - voie SC : 1431 patients (53,4 %)
- Administration complète pour 2689 patients (23 DM).
Administration incomplète pour 3 patients du fait d'une réaction à la perfusion/hypersensibilité (2 patients) (1 raison non renseignée.)

- **Suivi de traitement n°2 (1303 patients)**

Administration du traitement

- 2^e administration confirmée pour 1249 (96,4 %, 8 DM).
- Délai moyen entre la 1^e et la 2^e administration : 30,0 ± 5,8 jours (16-90) (43 DM).
Le délai était inférieur à 21 jours pour 6 patients, compris entre 21 et 35 jours pour 1118 patients et supérieur à 35 jours pour 82 patients.
- Voie d'administration (4 DM):
 - voie IV : 277 patients (22,2 %)
 - voie SC : 968 patients (77,8 %)
- Administration complète pour 1241 patients (8 DM).
- 46 patients n'ont pas reçu la seconde administration :
 - 2 patients sont devenus positifs au SARS-CoV-2 (test RT-qPCR) ou symptomatique ;
 - Pour 39 patients, la sérologie IgG anti-S était considérée par les prescripteurs comme élevée justifiant une absence de seconde administration de Casirivimab et Imdevimab. Pour rappel et conformément au PUT-RD, dans le cadre d'une administration en prophylaxie pré-exposition, le Casirivimab et l'Imdevimab doivent être administrés simultanément et de façon répétée toutes les 4 semaines dès lors qu'il existe un risque d'être exposé au SARS-CoV-2.
 - Survenu d'un évènement indésirable pour un patient.
 - post chirurgie difficile, rendez-vous annulé pour un patient
 - Pour 3 patients, la raison n'était pas précisée.

Statuts virologiques et immunologiques

- Deux patients (0,2 %) (65 DM) sont devenus positifs au SARS-CoV-2 dans le mois suivant la première administration. Il s'agit des patients dont la deuxième administration n'a pas été réalisée.
- Taux d'anticorps anti-S (BAU/mL) moyen avant la seconde administration : 4682,0 ± 3636,2/ médian 5524,0 (0 – 23100) (560 DM)
- Taux d'anticorps anti-N (BAU/mL) moyen avant la seconde administration : 1998,7 ± 7701,9/ médian 0 (0 – 40000) (635 DM)

Symptômes

- 3 patients (0,2 % des patients avec fiche de suivi n°2, 48 DM) sont devenus symptomatiques. Il s'agit de patients dont le délai entre l'administration 1 et 2 était compris entre 21 et 35 jours. Ces 3 patients avaient toutefois un test RT-qPCR négatif. Aucune fiche d'arrêt n'a été complétée pour ces 3 patients.
- Aucun patient hospitalisé (49 DM).
- Aucun patient n'a eu recours à une oxygénothérapie ou n'a eu une augmentation des besoins en oxygénothérapie du fait de la Covid-19 (51 DM).
- Aucun patient n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19 (52 DM).

- **Suivi de traitement n°3 (720 patients)**

Administration du traitement

- 3^e administration confirmée pour 702 patients (97,8 %) (2 DM).
- Délai moyen entre la 2^e et la 3^e administration : 39,1 ± 16,2 jours (21-89) (14 DM).
Le délai était compris entre 21 et 35 jours pour 454 patients et supérieur à 35 jours pour 234 patients.
- Voie d'administration (1DM) :
 - voie IV : 86 patients (12,3 %)
 - voie SC : 615 patients (87,7 %) (1DM)
- Administration complète pour 698 patients (4 DM).
- 16 patients n'ont pas reçu la troisième administration :
 - Pour 13 patients, la sérologie IgG anti-S était considérée par les prescripteurs comme élevée justifiant une absence de seconde administration de Casirivimab et Imdevimab. Pour rappel et conformément au PUT-RD, dans le cadre d'une administration en prophylaxie pré-exposition, le Casirivimab et l'Imdevimab doivent être administrés simultanément et de façon répétée toutes les 4 semaines dès lors qu'il existe un risque d'être exposé au SARS-CoV-2.
 - Altération l'état général avec asthénie, myalgie, pics fébriles pour un patient.
 - Décision en accord avec le patient d'arrêter les perfusions mensuelles d'entretien malgré une très bonne tolérance pour un patient.
 - Pour 2 patients, la raison n'était pas précisée.

Statuts virologiques et immunologiques

- Aucun patient n'est devenu positif au SARS-Cov2 (15 DM)
- Taux d'anticorps anti-S (BAU/mL) moyen : 4858,7 ± 3125,7/ médian : 5608,0 (0 - 19184) (272 DM)
- Taux d'anticorps anti-N (BAU/mL) moyen : 2256,4 ± 7549,4/ médian : 0 (0 - 40000) (350 DM)

Symptômes

- 1 patient est devenu symptomatique (0,1 % des patients avec fiche de suivi n°3, 17 DM). Ce patient avait toutefois un test RT-qPCR négatif. Aucune fiche d'arrêt n'est renseignée pour ce patient.
- Aucun patient n'a été hospitalisé (17 DM).
- Aucun patient n'a eu recours à une oxygénothérapie ou n'a eu une augmentation des besoins en oxygénothérapie du fait de la Covid-19 (19 DM)
- Aucun patient n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19 (18 DM)

- **Suivi de traitement n°4 (125 patients)**

Administration du traitement

- 4e administration confirmée pour 120 patients (96,6 %) (2 DM).
- Délai moyen entre la 3^e et la 4^e administration : $29,1 \pm 4,2$ jours (22-55) (3 DM). Le délai était compris entre 21 et 35 jours pour 111 patients et supérieur à 35 jours pour 6 patients.
- Voie d'administration (1 DM):
 - voie IV : 14 patients (11,7 %)
 - voie SC : 106 patients (88,3 %)
- Administration complète pour la totalité des patients.
- 3 patients n'ont pas reçu la troisième administration car la sérologie IgG anti-S était considérée par les prescripteurs comme élevée justifiant une absence de troisième administration de Casirivimab et Imdevimab. Pour rappel et conformément au PUT-RD, dans le cadre d'une administration en prophylaxie pré-exposition, le Casirivimab et l'Imdevimab doivent être administrés simultanément et de façon répétée toutes les 4 semaines dès lors qu'il existe un risque d'être exposé au SARS-CoV-2.

Statuts virologiques et immunologiques

- Aucun patient n'est devenu positif au SARS-Cov2 (3 DM)
- Taux d'anticorps anti-S (BAU/mL) moyen : $4286,8 \pm 2795,0$ / médian : 5680,0 (0 – 11286,4) (49 DM)
- Taux d'anticorps anti-N (BAU/mL) moyen : $4071,3 \pm 9530,5$ / médian : 0,1 (0 - 40000) (74 DM)

Symptômes

- Aucun patient n'est devenu symptomatique (4 DM)
- Aucun patient n'a été hospitalisé (4 DM).
- Aucun patient n'a eu recours à une oxygénothérapie ou n'a eu une augmentation des besoins en oxygénothérapie du fait de la Covid-19 (4 DM)
- Aucun patient n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19 (5 DM)

- **Suivi de traitement n°5 (2 patients)**

Administration du traitement

- 5^e administration confirmée pour 1 patient (50,0 %)
 - Délai : 27 jours.
 - Administration : voie SC et complète
- 1 patient n'a pas reçu la cinquième administration (raison non précisé)

Statuts virologiques et immunologiques

- Le patient ayant reçu la cinquième administration n'est pas devenu positif au SARS-Cov2. Le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-qPCR nasopharyngé n'a pas été renseigné pour le patient n'ayant pas reçu la cinquième administration.
- Taux d'anticorps anti-S : 5680 BAU/mL (pour le patient ayant reçu sa cinquième administration) (DM pour le patient n'ayant pas reçu sa cinquième administration).
- Le dosage des anticorps anti-N n'a été renseigné sur aucune fiche de suivi n°5.

Symptômes (renseignés uniquement pour le patient ayant reçu une 5e administration).

- Pas de symptôme
- Pas d'hospitalisation
- Pas de recours à une oxygénothérapie ou d'augmentation des besoins en oxygénothérapie du fait de la Covid-19
- Pas d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19

- **Analyse globale (cumul)**

Administration

- nombre médian de doses reçu par les patients est de 1 (1 - 5).
- 1462 patients n'ont reçu qu'une seule administration.
- 551 patients ont reçu deux administrations.
- 581 patients ont reçu trois administrations.
- 118 patients ont reçu quatre administrations.
- 1 patient a reçu cinq administrations.

Statuts virologiques et immunologiques

- 2 patients devenus positifs chez lesquels une seule administration reçue

Le premier patient est devenu positif après sa première administration. Il a donc arrêté définitivement son traitement sans recevoir sa deuxième administration et a été suivi 41 jours dans l'AAP. Sa charge virale était insuffisante et sa valeur de Cycle Threshold (Ct) était de 35. Son taux de d'anticorps anti-S était de 4576 BAU/mL. Son taux d'anticorps anti-N était également de 4576 BAU/mL. Ce patient était toujours asymptomatique et n'a pas reçu d'autres traitements du fait de la Covid-19.

Le deuxième patient est devenu positif après sa première administration. Il a donc arrêté définitivement son traitement sans recevoir sa deuxième administration et a été suivi 28 jours dans l'AAP. Le résultat du criblage n'était pas disponible mais il a été précisé qu'il n'a pas été infecté par la souche sauvage du SARS-CoV-2. Son taux d'anticorps anti-S était de 13000 BAU/mL. Son taux d'anticorps anti-N n'a pas été renseigné. Ce patient était toujours asymptomatique et n'a pas reçu d'autres traitements du fait de la Covid-19.

Symptômes

- 4 (0,3 % des patients pour lesquels au moins une fiche de suivi médical a été renseignée) sont devenus symptomatiques (45 DM). Pour ces patients, le délai entre chaque administration était compris entre 21 et 35 jours. Ces 4 patients avaient toutefois un test RT-qPCR négatif. Aucun patient n'a été hospitalisé (46 DM)
- Aucun patient n'a eu recours à une oxygénothérapie ou n'a eu une augmentation des besoins en oxygénothérapie du fait de la Covid-19 (47 DM)
- Aucun patient n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19 (49 DM)

Mortalité : Aucun décès n'a été reporté dans les fiches de suivi (48 DM).

Arrêt définitif de traitement (25 patients exposés)

- Raisons d'arrêt :
 - décès du patient (7 patients)
 - test RT-qPCR positif au SARS-CoV2 (6 patients)
 - survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (5 patients)
 - souhait du patient d'interrompre le traitement (3 patients)
 - fin de traitement définie dans le RCP (1 patient)
 - effet thérapeutique non satisfaisant (1 patient)
 - vaccination autorisée (1 patient)
 - raison non précisée (1 patient)
- Durée du traitement : $1,4 \pm 0,6$ mois et la durée médiane de 1,2 mois (0,9-2,7) (15 DM).

III. Données recueillies dans le cadre de l'AAP post-exposition*III.1. Données cliniques et démographiques recueillies**III.1.a/ sur la période considérée*

Sur la période du 16 octobre au 15 décembre 2021, 239 patients ont été inclus dans l'AAP post-exposition, ce qui représente une forte augmentation du nombre d'inclusions par rapport à la période précédente (n= 60). L'Île de France (78 patients ; 32,6%) est la région la plus représentée en nombre de patients en intention de traiter (ITT).

Parmi les 239 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 55 d'entre eux (23 %) malgré les relances effectuées auprès des équipes soignantes.

Caractéristiques principales des patients exposés :

Les caractéristiques principales des **55 patients exposés** sont les suivantes :

- 24 hommes (43,6 %) et 31 femmes (56,4 %) ;
- Age médian : 53 ans (18 - 89) ;
- Poids médian : 72 kg (43 - 130) ;
- L'IMC médian : 25,4 kg/m² (15,2 – 39).

Statut virologique et immunologique à l'inclusion :

- Test RT-qPCR nasopharyngé de diagnostic de l'infection à SARS-Cov 2 négatif à l'inclusion pour tous les patients.
- Délai médian entre l'exposition au SARS- Cov 2 et la demande d'accès au traitement : 4 jours (1 – 13)
- 52 patients exposés (94,5 %) ont reçu au moins une dose de vaccin. 3 patients exposés (5,5 %) étaient non éligibles à la vaccination.
- Taux moyen d'anticorps anti-S : 41,24 ± 69,73 BAU/ml / taux médian : 3,63 BAU/ml (0 – 260).
- 38 patients exposés (70,4 %) étaient non répondeurs à la vaccination (taux d'anticorps anti-S ≤ 30 BAU/mL) et 16 patients exposés (29,6 %) étaient faiblement répondeurs à la vaccination (taux d'anticorps anti-S]30 - 260 BAU/mL]) (1DM).

Caractéristiques du cas index

- Cas index identifié et confirmé chez 52 patients (3 DM)
- Résultat du criblage disponible pour 2 patients (3,9 %) (4 DM) sans précision de la souche virale
- Charge virale insuffisante pour réaliser le criblage pour un patient.

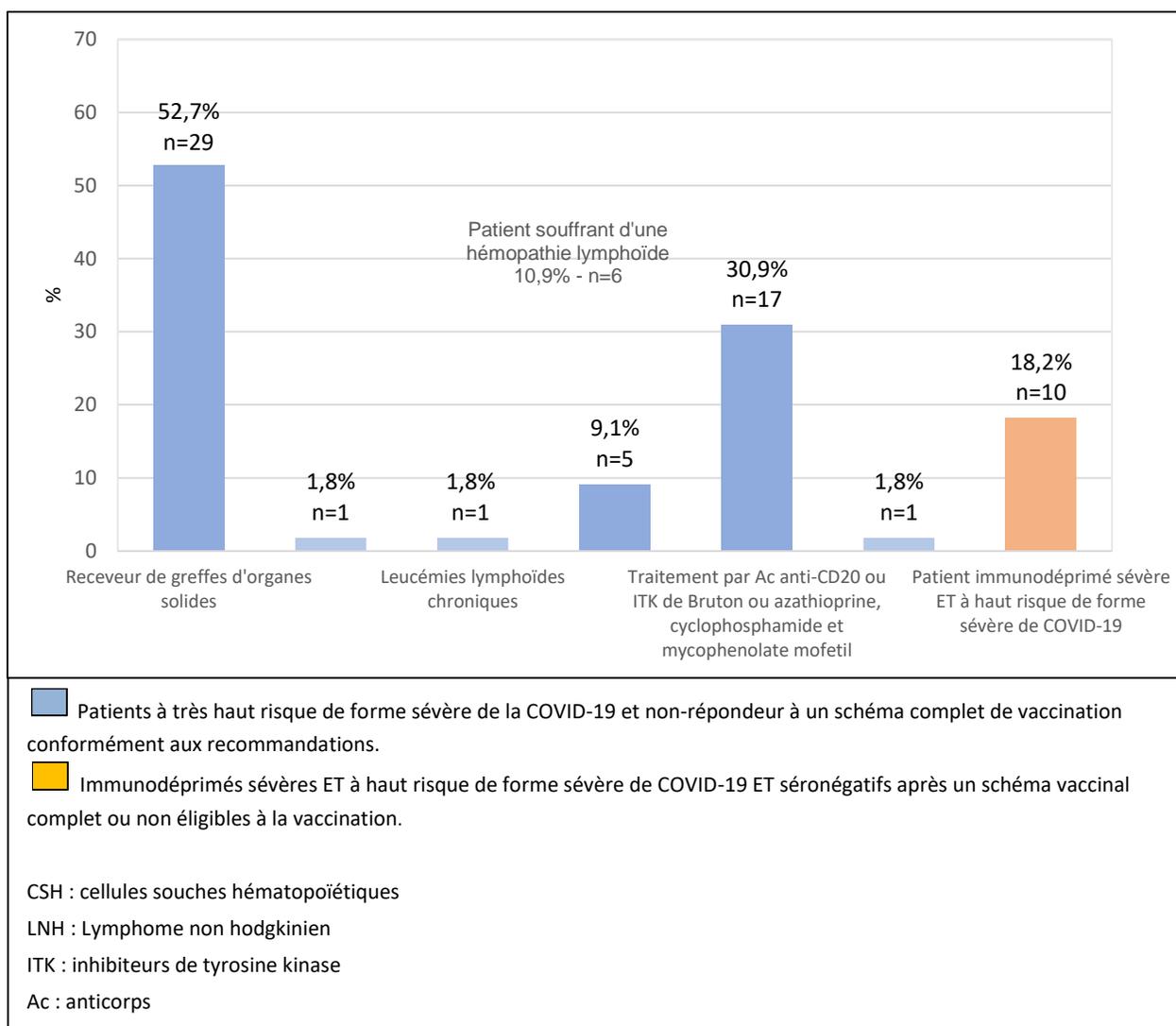
Facteurs de risque de forme sévère de la COVID-19

Parmi les 2 catégories de patients à risque de forme sévère de la COVID-19 :

- 47 patients exposés (85,5 %) à très haut risque de forme sévère de la COVID-19 et non-répondeurs ou faiblement répondeurs à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations (critère n°1)
- 10 patients exposés (18,2 %) immunodéprimés sévères ET à haut risque de forme sévère de COVID-19 ET séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination (critère n°2)

43 patients (78,2 %) répondaient uniquement au critère n°1, 6 (10,9 %) répondaient uniquement au critère n°2 et 4 (7,3 %) répondaient aux deux critères.

Facteurs de risque des patients exposés (période-AAP post-exposition)



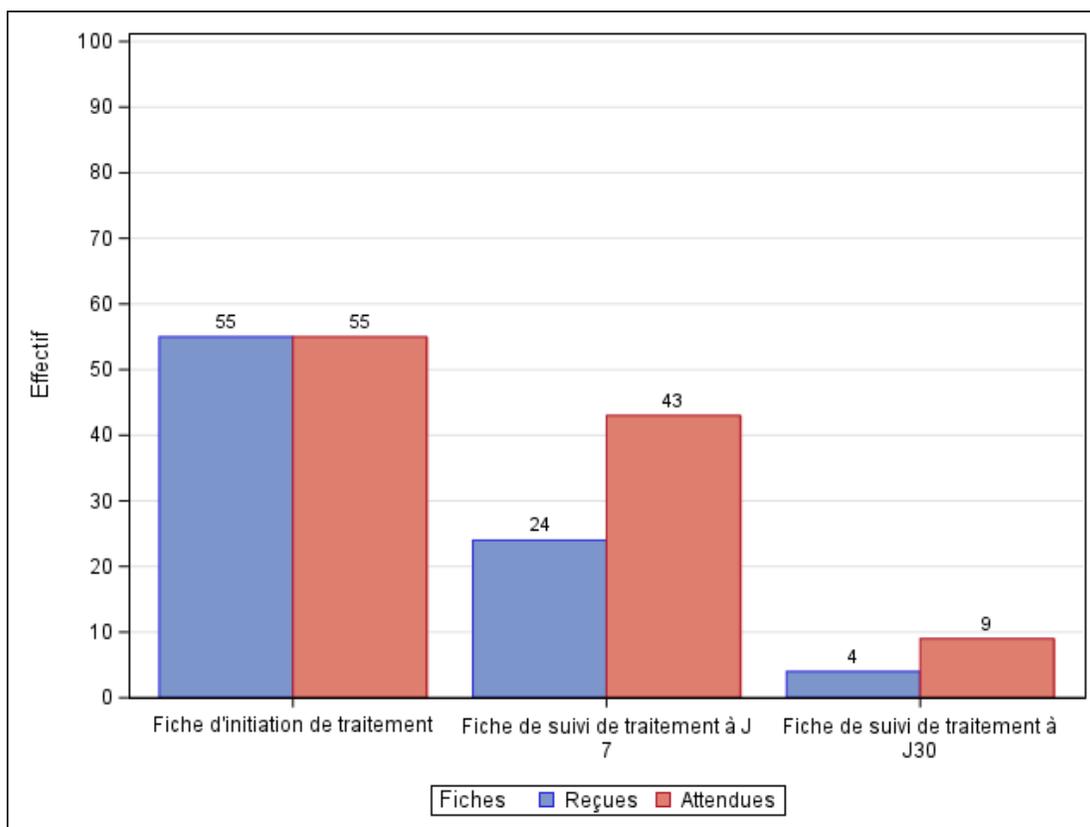
Un même patient pouvait avoir plusieurs facteurs de risque.

Le contexte d'urgence concernait 2 patients (3,6 %). Ils étaient à très haut risque de forme sévère de la Covid-19 (receveurs de greffes d'organes solides).

Données de suivi :

Parmi les 55 patients exposés, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 24 patients. Pour les 31 autres, seule la fiche d'initiation a été renseignée.

Détail des visites réalisées chez les patients exposés (période-AAP post-exposition)



Information sur l'administration du traitement :

- Délai médian entre l'exposition au SARS-Cov-2 et l'administration du traitement chez les 55 patients exposés : 4 jours (1 – 8) (1 DM).
- Voie d'administration (1 DM) :
 - Voie IV : 47 patients (87 %)
 - Voie SC : 7 patients (13 %)
- Administration du traitement complète pour 52 patients traités (2 DM).
- Administration du traitement incomplète pour 1 patient en raison d'une erreur de posologie.

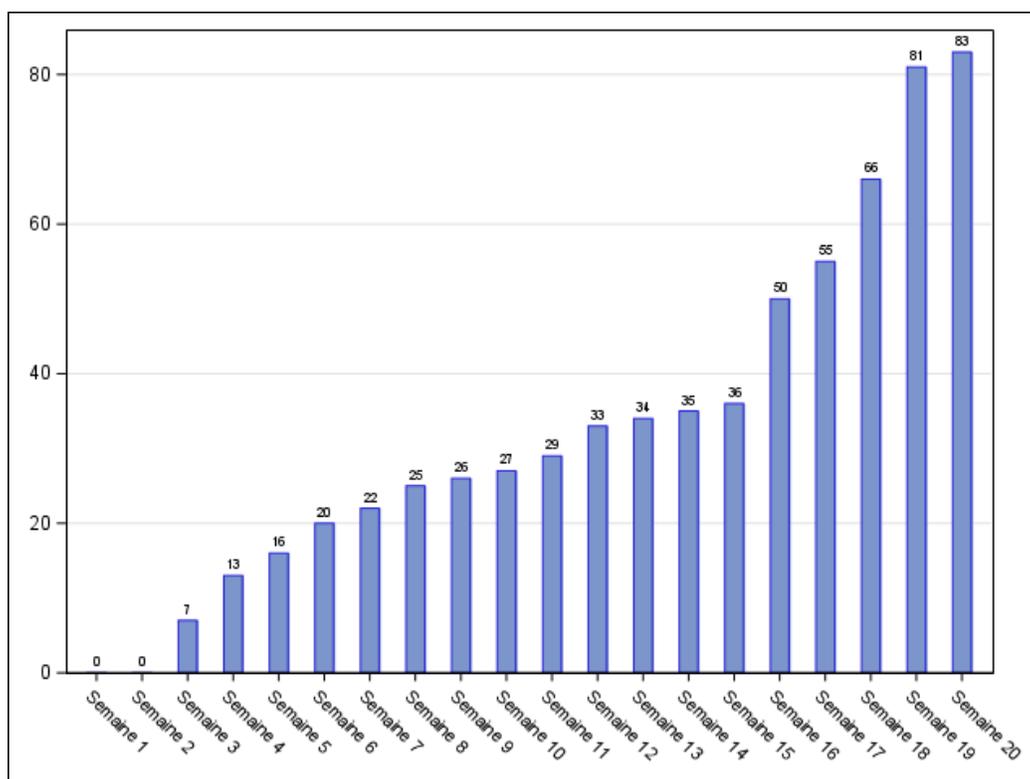
Analyse globale du suivi :

- Parmi les 24 patients exposés pour lesquels au moins une fiche de suivi a été renseignée, seulement 1 patient est devenu positif au SARS-CoV-2 (RT-qPCR) au cours du suivi à J7
- Le résultat du criblage non disponible pour ce patient en raison d'une charge virale insuffisante
- Sur le plan clinique, ce patient était asymptomatique à J7.
- Les données de suivi à J30 pour ce patient n'étaient pas disponibles au moment de la rédaction de ce rapport.

- Sur le plan clinique, 2 patients sont devenus symptomatiques au cours suivi :
 - 1 patient avec un test RT-qPCR négatif
 - 1 patient décédé un jour après l'administration du traitement et le début des symptômes. Le résultat du test RT-qPCR n'était pas documenté. Le décès est considéré non relié au traitement.
- Aucun patient n'a été hospitalisé ou pris en charge en soins intensifs/réanimation.
- Aucun patient n'a eu recours à une oxygénothérapie et aucun n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19.
- Un seul décès a été enregistré sur cette période :
 - Patient de 70 ans, receveur d'une greffe d'organes solides, non répondeur à un schéma vaccinal complet.
 - Traitement par l'association Casirivimab-Imdevimab 8 jours après l'exposition au SARS-Cov2.
 - Patient devenu symptomatique sans confirmation par un test RT-qPCR.
 - Le décès est survenu un jour après le début des symptômes et l'administration du traitement.
 - Le décès n'était pas relié au traitement mais plutôt à un choc septique.

III.1.a/ En cumulé

Depuis le début de l'AAP, 299 patients ont été inclus dans l'AAP post-exposition. La dynamique hebdomadaire des inclusions est représentée dans la figure suivante.



L'Île de France (104 patients ; 34,8 %) est la région la plus représentée en nombre de patients en intention de traiter.

Parmi les 299 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 83 d'entre eux (27,8 %) malgré les relances effectuées auprès des équipes soignantes.

Caractéristiques principales des patients exposés :

Les caractéristiques principales des **83 patients exposés** sont les suivantes :

- 38 hommes (45,8 %) et 45 femmes (54,2 %) ;
- Age médian : 52 ans (17 – 89) ;
- Poids médian : 70,5 kg (43 – 130) ;
- L'IMC médian : 24,95 kg/m² (14,5 – 39) (1 DM).

Statut virologique et immunologique à l'inclusion :

- Test RT-qPCR nasopharyngé de diagnostic de l'infection à SARS-Cov 2 négatif à l'inclusion pour tous les patients.
- 73 patients exposés (88 %) ont reçu au moins une dose de vaccin. 10 patients exposés (12 %) étaient non éligibles à la vaccination.
- Taux moyen d'anticorps anti-S : 36,90 ± 67,98 BAU/ml / taux médian : 1,0 BAU/ml (0 – 260) (6DM).
- 57 patients exposés (74 %) étaient non répondeurs à la vaccination (taux d'anticorps anti-S ≤ 30 BAU/mL) et 20 patients exposés (26 %) étaient faiblement répondeurs à la vaccination (taux d'anticorps anti-S]30 - 260 BAU/mL]).

Caractéristiques du cas index

- Cas index identifié et confirmé chez 74 patients (9 DM)
- Résultat du criblage des cas index disponible pour 6 patients (8,2 %) (10 DM)
- Charge virale insuffisante pour réaliser le criblage pour un patient.
- Pour 6 patients, le cas index était infecté par le variant Delta.
- Séquençage NGS disponible pour 3 patients : mutation L452R retrouvée pour les 3 patients, en cohérence avec l'infection par le variant Delta.

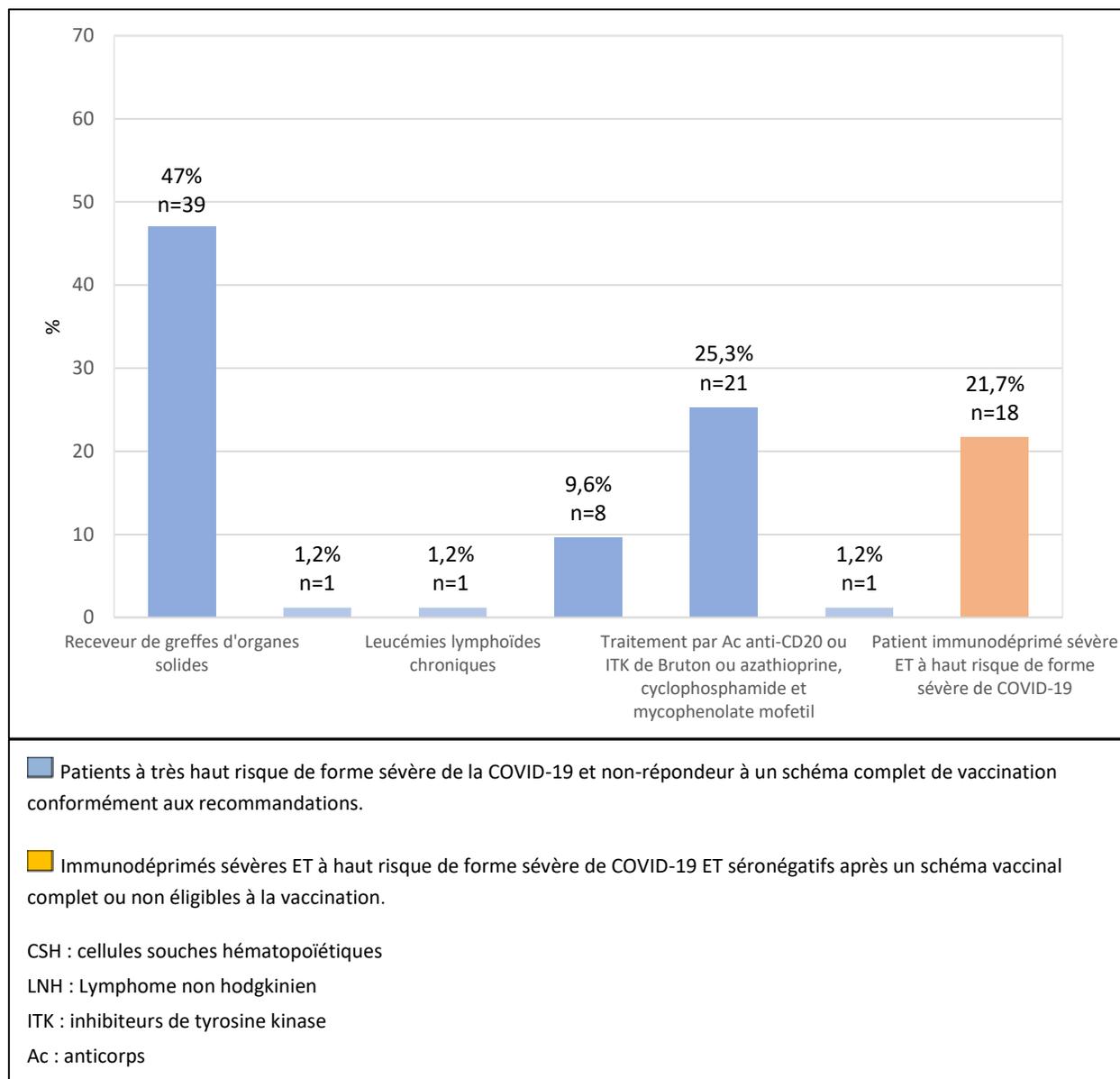
Facteurs de risque de forme sévère de la COVID-19

Parmi les 2 catégories de patients à risque de forme sévère de la COVID-19 :

- 63 patients exposés (75,9 %) à très haut risque de forme sévère de la COVID-19 et non-répondeur à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations (critère n°1).
- 18 patients exposés (21,7 %) immunodéprimés sévères et à haut risque de forme sévère de COVID-19 et séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination (critère n°2).

59 patients (71,1 %) répondaient uniquement au critère n°1, 14 (16,9 %) répondaient uniquement au critère n°2 et 4 (4,8 %) répondaient aux deux critères.

Facteurs de risque des patients exposés (cumul-AAP post-exposition)

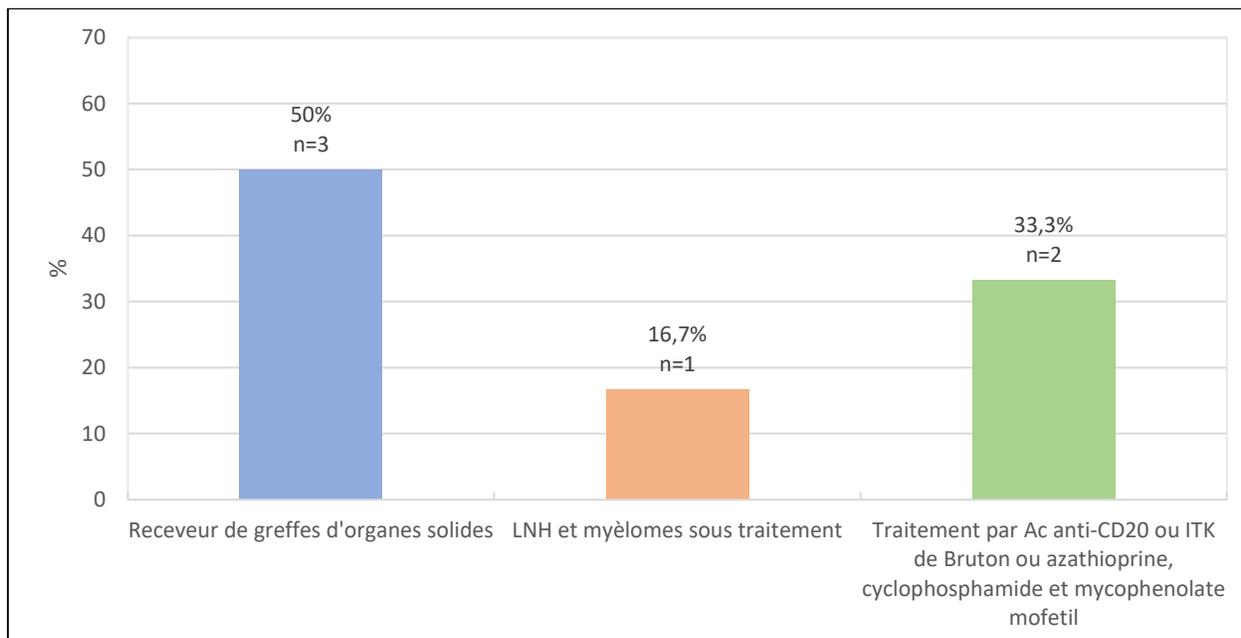


Un même patient pouvait avoir plusieurs facteurs de risque.

Le contexte d'urgence concernait 6 patients (7,2%). Ces patients étaient à très haut risque de forme sévère de la COVID -19.

Le détail des facteurs de risque des patients inclus en contexte d'urgence est présenté dans la figure suivante.

Facteurs de risque des patients exposés en contexte d'urgence (cumul-AAP post-exposition)



■ Patients à très haut risque de forme sévère de la COVID-19 et non-répondeur à un schéma complet de vaccination conformément aux recommandations.

■ Immunodéprimés sévères ET à haut risque de forme sévère de COVID-19 ET séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination.

LNH : Lymphome non hodgkinien

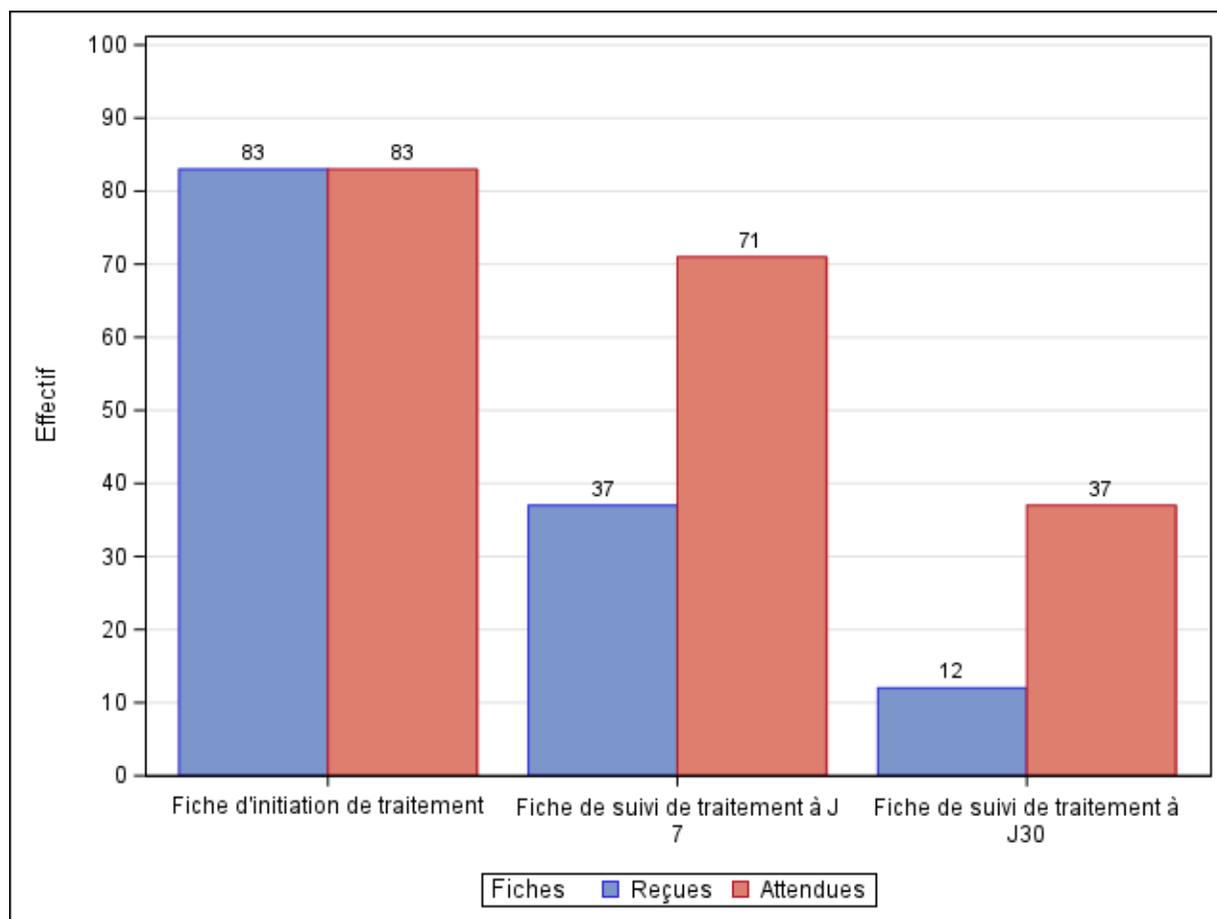
ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase

Ac : anticorps

Données de suivi :

- Parmi les 83 patients exposés, au moins une fiche de suivi médical a été renseignée pour 37 patients. Pour les 46 autres, seule la fiche d'initiation a été renseignée.
- Durée de suivi médiane : 1 jour (0 - 43) (6 DM).

Détail des visites réalisées chez les patients exposés (cumul-AAP post-exposition)



Information sur l'administration du traitement :

- Délai médian entre l'exposition au SARS-Cov-2 et l'administration du traitement chez les 83 patients exposés: 4 jours (1 – 8) (4 DM).
- Voie d'administration (5 DM) :
 - Voie IV : 70 patients (89,7 %)
 - Voie SC : 8 patients (10,3 %)
- Administration du traitement complète pour 75 patients traités (6 DM).
- Administration du traitement incomplète pour 2 patients en raison d'une erreur d'administration et d'une erreur de posologie.

Analyse globale du suivi :

- Parmi les 37 patients exposés pour lesquels au moins une fiche de suivi a été renseignée, 2 patients sont devenus positifs au SARS-CoV-2 (RT-qPCR) au cours du suivi à J7
- Résultat du criblage disponible pour un patient confirmant une infection par le variant Delta.
- Sur le plan clinique, ces 2 patients étaient asymptomatiques à J7.
- Les données de suivi à J30 pour ce patient n'étaient pas disponibles au moment de la rédaction de ce rapport.

- Sur le plan clinique, 2 patients sont devenus symptomatiques au cours suivi :
 - 1 patient avec un test RT-qPCR négatif
 - 1 patient décédé un jour après l'administration du traitement et le début des symptômes. Le résultat du test RT-qPCR n'était pas documenté. Le décès est considéré non relié au traitement.
- Aucun patient n'a été hospitalisé ou pris en charge en soins intensifs/réanimation.
- Aucun patient n'a eu recours à une oxygénothérapie et aucun n'a reçu d'autres traitements dans le cadre de la Covid-19.
- Un seul décès a été enregistré depuis le début de l'AAP :
 - Patient de 70 ans, receveur d'une greffe d'organes solides, non répondeur à un schéma vaccinal complet.
 - Traitement par l'association Casirivimab-Imdevimab 8 jours après l'exposition au SARS-Cov2.
 - Patient devenu symptomatique sans confirmation par un test RT-qPCR.
 - Le décès est survenu un jour après le début des symptômes et l'administration du traitement.
 - Le décès n'était pas relié au traitement mais plutôt à un choc septique.

III.2. Données de pharmacovigilance

III.2.a / sur la période considérée

101 nouveaux cas de pharmacovigilance (incluant 14 cas graves, dont 8 d'évolution fatale) concernant les patients répondant aux critères des AAP ont été rapportés sur la période du 16 octobre 2021 au 15 décembre 2021.

Il s'agit de :

- 98 cas concernant des patients répondant aux critères de **l'AAP pré-exposition** :
 - Huit cas ayant rapporté 14 EI (dont 2 graves) évocateurs d'une réaction liée à l'administration ou d'une hypersensibilité ; lorsque connue (dans 6 cas/8), l'évolution était favorable.
 - Un cas de réaction anaphylactique, d'évolution favorable après prise en charge adaptée
 - Deux cas d'évolution fatale déclarés via le circuit de notification spontanée vers les CRPV :
 - * Un cas de décès de cause inconnue dans un contexte de survenue de douleurs thoraciques et asthénie chez un patient de 77 ans, avec diabète déséquilibré et en hypokaliémie, à J+16 de son unique administration de l'association casirivimab/imdevimab
 - * Un cas d'accident vasculaire cérébral hémorragique chez un patient de 72 ans, à J+18 de son unique administration de l'association casirivimab/imdevimab
 - Cinq cas d'évolution fatale identifiés dans les fiches de suivi :
 - * Un cas d'infarctus du myocarde chez une patiente de 85 ans, à J+39 de son unique administration de l'association casirivimab/imdevimab
 - * Un cas de défaillance multi-viscérale chez un patient de 51 ans transplanté, à J+14 de son unique administration de casirivimab/imdevimab

- * Un cas de méningo-encéphalite bactérienne chez une patiente de 74 ans, à J+42 de sa dernière administration de l'association casirivimab/imdevimab
 - * Un cas de rechute de cancer du pancréas chez une patiente de 77 ans
 - * Un cas de 'Maladie' sans autre information chez un patient de 79 ans atteint de leucémie lymphoïde chronique
 - Un cas d'occlusion de la veine rétinienne chez un patient de 48 ans, à J+44 du début de la prophylaxie par casirivimab/imdevimab et J+14 de la dernière administration de casirivimab/imdevimab
 - Un cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire chez un patient de 64 ans suite à une primo-administration de casirivimab/imdevimab, en cours de résolution
 - Un cas d'atteinte rénale aiguë, associée à une asthénie, une diarrhée et des vomissements, d'évolution favorable, chez un patient de 71 ans dans la semaine suivant la première administration de casirivimab/imdevimab
 - Un cas de constipation et prise de poids chez une patiente de 63 ans
 - Un cas de poussée d'hypertension artérielle chez un patient de 78 ans hypertendu, à J+3 de sa 3^{ème} administration de casirivimab/imdevimab, en cours de rétablissement
 - Un cas de sigmoïdite chez un homme de 66 ans jugé non relié par le notificateur ; le traitement avait été maintenu
 - Un cas de trouble cardiaque sans autre information et très peu documenté
 - Deux cas de test Covid-19 positifs sans qu'une inefficacité du traitement associée ait été rapportée
 - Six cas non graves très peu documentés ont rapporté respectivement une augmentation de la pression artérielle, une douleur à l'injection, un purpura, une rhinopharyngite, une intensification des épisodes de diarrhées chez une patiente avec diarrhée chronique et un zona associé à une douleur thoracique et musculo-squelettique le long du bras avec douleur aux extrémités
 - Un cas d'exposition maternelle pendant la grossesse sans EI associé
 - Un cas d'erreur médicamenteuse (erreur de dose suite à la lecture de mentions sur le conditionnement extérieur prêtant à confusion)
 - Soixante-cinq cas font référence à une administration du produit erronée volontaire ou non, sans EI associé (mésusage (1) et fréquence d'administration non respectée (64))
- 3 cas concernant les patients inclus dans **l'AAP post-exposition** :
 - Un cas de choc septique d'évolution fatale, chez un patient de 70 ans transplanté, considéré comme non relié à l'administration de l'association casirivimab/imdevimab par le notificateur
 - Deux cas d'erreur médicamenteuse sans EI associé (erreur de dose et erreur d'administration chez une patiente ayant une PCR positive)

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

III.2.b / en cumulé (4 août 2021 au 15 décembre 2021)

Au total, 118 cas ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance internationale de Roche depuis le début de l'AAP prophylaxie pré- et post-exposition **et jusqu'au 15 décembre 2021**.

Parmi ces cas :

- 102 cas concernaient des patients répondant aux critères de l'AAP parmi lesquels :

- 15 étaient graves
- 9 étaient d'évolution fatale
- 67 situations spéciales sans EI associé (64 cas de fréquence d'administration non respectée, 2 erreurs médicamenteuses, 1 cas d'exposition maternelle)

- 16 cas sans EI associé concernaient des patients ayant bénéficié d'un accès à l'association casirivimab/imdevimab à titre dérogatoire (patients décrits dans la section *III.3 situations particulières*)

Ces 118 cas ont rapporté au total 142 EIs et les EI rapportés sont présentés dans le tableau ci-après.

		Fatal Adverse Events		Serious Adverse Events		Total Adverse Events	
System Organ Class	Preferred Term	N	%	N	%	N	%
Infections and infestations	COVID-19	0	0	0	0	1	0,7
	Herpes zoster	0	0	0	0	1	0,7
	Meningoencephalitis bacterial	1	10	1	5,9	1	0,7
	Nasopharyngitis	0	0	0	0	1	0,7
	Septic shock	1	10	1	5,9	1	0,7
Total Inf		2	20	2	11,8	5	3,5
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Pancreatic carcinoma	1	10	1	5,9	1	0,7
Total Neopl		1	10	1	5,9	1	0,7
Immune system disorders	Anaphylactic reaction	0	0	1	5,9	1	0,7
	Hypersensitivity	0	0	0	0	2	1,4
	Infusion related hypersensitivity reaction	0	0	0	0	1	0,7
Total Imm		0	0	1	5,9	4	2,8
Nervous system disorders	Dizziness	0	0	0	0	1	0,7
	Haemorrhagic stroke	1	10	1	5,9	1	0,7
	Headache	0	0	0	0	1	0,7
	Hyperaesthesia	0	0	0	0	1	0,7
	Syncope	0	0	1	5,9	1	0,7
	Tremor	0	0	0	0	1	0,7

		Fatal Adverse Events		Serious Adverse Events		Total Adverse Events	
System Organ Class	Preferred Term	N	%	N	%	N	%
Total Nerv		1	10	2	11,8	6	4,2
Cardiac disorders	Cardiac disorder	0	0	1	5,9	1	0,7
	Myocardial infarction	1	10	1	5,9	1	0,7
Total Card		1	10	2	11,8	2	1,4
Vascular disorders	Hot flush	0	0	0	0	1	0,7
	Hypertension	0	0	1	5,9	1	0,7
Total Vasc		0	0	1	5,9	2	1,4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Lung disorder	1	10	1	5,9	1	0,7
Total Resp		1	10	1	5,9	1	0,7
Gastrointestinal disorders	Constipation	0	0	1	5,9	1	0,7
	Diarrhoea	0	0	0	0	2	1,4
	Vomiting	0	0	0	0	1	0,7
Total Gastr		0	0	1	5,9	4	2,8
Skin and subcutaneous tissue disorders	Erythema	0	0	0	0	1	0,7
	Purpura	0	0	0	0	1	0,7
Total Skin		0	0	0	0	2	1,4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal pain	0	0	0	0	1	0,7
	Musculoskeletal stiffness	0	0	0	0	1	0,7
	Pain in extremity	0	0	0	0	1	0,7
Total Musk		0	0	0	0	3	2,1
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	0	0	1	5,9	1	0,7
Total Renal		0	0	1	5,9	1	0,7
General disorders and administration site conditions	Asthenia	1	10	1	5,9	2	1,4
	Chest pain	1	10	1	5,9	2	1,4
	Ill-defined disorder	1	10	1	5,9	1	0,7
	Influenza like illness	0	0	0	0	1	0,7
	Injection site erythema	0	0	0	0	2	1,4
	Injection site oedema	0	0	0	0	1	0,7
	Injection site reaction	0	0	0	0	1	0,7
	Multiple organ dysfunction syndrome	1	10	1	5,9	1	0,7
Pain	0	0	0	0	1	0,7	
Total Genrl		4	40	4	23,6	12	8,5
Investigations	SARS-CoV-2 test positive	0	0	0	0	2	1,4

		Fatal Adverse Events		Serious Adverse Events		Total Adverse Events	
System Organ Class	Preferred Term	N	%	N	%	N	%
	Weight increased	0	0	1	5,9	1	0,7
Total Inv		0	0	1	5,9	3	2,1
Injury, poisoning and procedural complications	Inappropriate schedule of product administration	0	0	0	0	3	2,1
	Incorrect dose administered	0	0	0	0	2	1,4
	Infusion related reaction	0	0	0	0	1	0,7
	Intentional product use issue	0	0	0	0	2	1,4
	Maternal exposure during pregnancy	0	0	0	0	1	0,7
	Off label use	0	0	0	0	76	53,5
	Product administration error	0	0	0	0	1	0,7
	Product use in unapproved indication	0	0	0	0	2	1,4
	Product use issue	0	0	0	0	7	4,9
	Wrong product administered	0	0	0	0	1	0,7
Total Inj		0	0	0	0	96	67,6
Total		10	100	17	100	142	100

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 des 2 AAP, 9 cas d'évolution fatale ont été colligés via les fiches de suivi et/ou ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance via le circuit de notification spontanée vers les CRPV

Parmi eux, 2 cas ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance au CRPV :

- Un cas de décès cause inconnue dans un contexte de survenue de douleurs thoraciques et asthénie chez un patient de 77 ans, avec diabète déséquilibré et en hypokaliémie, à J+16 de son unique administration de l'association casirivimab/imdevimab
- Un cas d'accident vasculaire cérébral hémorragique chez un patient de 72 ans, à J+18 de son unique administration de l'association casirivimab/imdevimab

Il n'y a pas eu de signal de pharmacovigilance mis en évidence depuis le début des AAP.

III.3 Situations particulières

Par ailleurs, au 15 décembre et depuis le début des AAP, 16 patients ont reçu à titre dérogatoire l'association casirivimab/imdevimab sans EI rapporté : 13 en pré-exposition et 3 en post-exposition.

Ces cas sont inclus dans les cas comptabilisés dans la section III.2.b.

Conclusion

Les données collectées au cours de cette 2ème période de suivi allant du 16 octobre au 15 décembre 2021 ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de l'association casirivimab/imdevimab dans les indications de l'AAP (prophylaxie pré et post-exposition) qui étaient en vigueur à cette période.

Post-Note :

Depuis le 15 décembre 2021, 3 cas d'œdème aigu du poumon (dont un cas d'évolution fatale) et 4 cas de décès proches de l'injection (délai<24h) ont été notifiés, portant respectivement le total de ces cas à 4 et 6, tous survenus chez des patients traités dans l'indication en curatif. Ces cas et tout autre cas similaire reçu après le 15 décembre font l'objet d'une attention particulière. Ils seront décrits dans le prochain rapport.