

**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°6

Période du 16 octobre 2021 au 15 décembre 2021

I. Introduction

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

Le 08/03/2021, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte a été octroyée par l'ANSM à l'association Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) ou solution pour injection sous cutanée (SC) (RONAPREVE) et encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) pour le traitement des patients atteints de la COVID-19, non oxygénoréquérants et à haut risque d'évolution vers une forme sévère de la maladie.

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

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

Le 3 septembre 2021, l'indication de l'ATU de cohorte a été élargie aux patients hospitalisés et séronégatifs (IgG anti-Spike) nécessitant une oxygénothérapie non invasive.

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 d'infection ou de post-exposition avec le variant Delta. Son utilisation en prophylaxie pré-exposition a été proscrite.

Depuis le 17 février 2022, le cadre d'utilisation de RONAPREVE en accès précoce définie par la HAS est le suivant : « *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.* »

L'ATUc de RONAPREVE a pris fin le 8 mars 2022.

Ce rapport résume les données collectées avec RONAPREVE dans le cadre de l'ATUc pendant la période de suivi allant du 16 octobre au 15 décembre 2021 et en cumulé, 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 d'Accès Précoce (AAP) 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.

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

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 octobre au 15 décembre 2021, 3227 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, 2084 selon l'indication « ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 » et 1143 selon l'indication « hospitalisé du fait de la COVID-19 et séronégatif ».

Chez les patients non oxygénoréquérants

Sur la période du 16 octobre au 15 décembre 2021, 2084 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, ce qui représente une augmentation du nombre d'inclusions de 50% par rapport à la période précédente (n=1028). La région la plus représentée est l'Île-de-France (440 patients inclus ; 21,1 %).

Parmi les 2084 patients inclus, **des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 724 d'entre eux (34,7 %).**

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **724 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

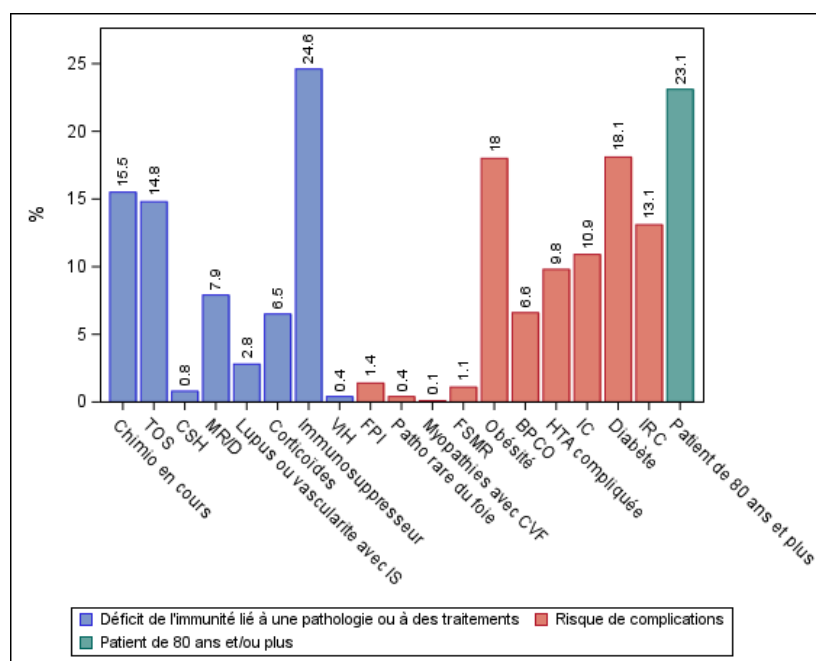
- 386 hommes (53,3 %) et 338 femmes (46,7 %) ;
- Âge médian : 65 ans (15 – 104) ;
- Poids médian : 72 kg (35 – 157) ;
- Forme de COVID-19 : asymptomatique pour 100 patients (13,8 %), légère pour 565 patients (90,7 %), modérée pour 57 patients (9,1 %) et sévère pour 1 patient (0,2 %) (information non connue pour 1 patient) ;
- 180 patients sont des COVID-19 nosocomiaux.

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 440 patients (60,8 %) avaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements, 341 patients (47,1 %) étaient à risque de complications et 167 (23,1 %) étaient âgés de 80 ans et plus.

516 patients (71,3 %) appartenaient à 1 seule catégorie, 192 (26,5 %) appartenaient à 2 catégories et 16 (2,2 %) appartenaient à 3 catégories.

Ils avaient 1 (391 patients ; 54 %), 2 (188 patients ; 26 %) ou au moins 3 facteurs de risque (145 patients ; 20 %).

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



Données sur le statut virologique à l'inclusion :

- Valeur Ct disponible chez 519 patients : en moyenne, 20,8 +/- 6,4 cycles et valeur Ct médiane de 20 cycles (10 – 45) ;
- Criblage de variants porteurs de la mutation en position 484 (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) réalisé chez 697 patients – résultat disponible pour 86 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.
- **318 patients (93.8 %) étaient infectés par un variant porteur de la mutation L452R caractéristique du variant Delta (385 DM)**

Information sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 724 patients exposés était de 3 jours (0 – 94). Pour 19 patients, le délai était supérieur à 5 jours (entre 6 et 94 jours) sans raison connue.

L'administration du traitement était complète pour 700 patients traités [19 données manquantes (DM)]. Elle était incomplète pour 5 patients : réaction à la perfusion / hypersensibilité (2 patients), insuffisance respiratoire aiguë spastique sans autre signe d'hypersensibilité (1 patient), fièvre à 39,7°C avec désaturation au milieu de l'administration du produit ayant nécessité l'arrêt (1 patient) et inconnue (1 patient).

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 octobre au 15 décembre 2021, 1143 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte. Les régions les plus représentées sont l'Auvergne-Rhône-Alpes (261 patients ; 22,8 %) et l'Occitanie (203 patients ; 17,8 %).

Parmi les 1143 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 358 d'entre eux (31,3 %).

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **358 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 202 hommes (56,6 %) et 152 femmes (43,4 %) ;
- Âge médian : 68,5 ans (21 – 98) ;
- Poids médian : 80 kg (27 – 150) ;
- Forme de COVID-19 : légère pour 2 patients (0,6 %), modérée pour 40 patients (11,2 %) et sévère pour 316 patients (88,3 %) ;
- Oxygénothérapie non invasive : conventionnelle pour 262 patients (73,2 %) et haut débit pour 96 patients (26,8 %) ;
- Taux moyen d'IgG anti-Spike : 7,9 ± 28 BAU/mL (21 patients avec un taux > à 31 BAU/mL) ;

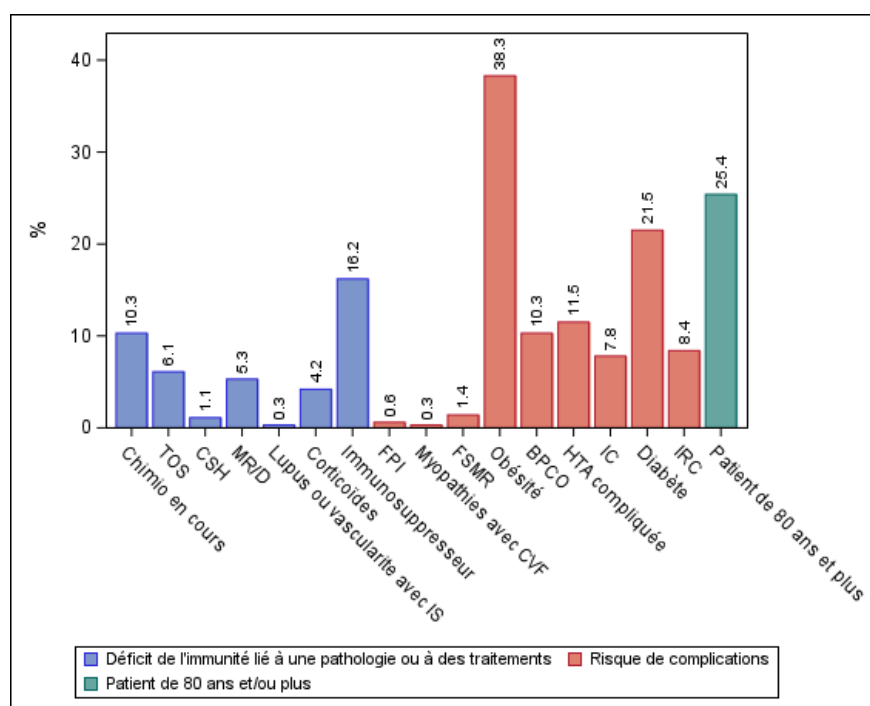
- 29 patients sont des COVID-19 nosocomiaux.

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 232 patients (64,8 %) étaient à risque de complications, 127 (35,5 %) avaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et 91 (25,4 %) étaient âgés de 80 ans et plus.

273 patients (76,6 %) appartenaient à 1 seule catégorie, 78 (21,8 %) appartenaient à 2 catégories et 7 (2 %) appartenaient à 3 catégories.

Ils avaient 1 (210 patients ; 58,7 %), 2 (89 patients ; 24,9 %) ou au moins 3 facteurs de risque (59 patients ; 16,5 %).

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



Données sur le statut virologique à l'inclusion :

- Valeur Ct disponible chez 260 patients : en moyenne, 21,5 +/- 6 cycles et valeur Ct médiane de 21 cycles (4 – 40) ;
- Criblage de variants porteurs de la mutation en position 484 (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) réalisé chez 344 patients – résultat disponible pour 61 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.
- **164 patients (95.3 %) étaient infectés par un variant porteur de la mutation L452R caractéristique du variant Delta (186 DM)**

Information sur l'administration du traitement :

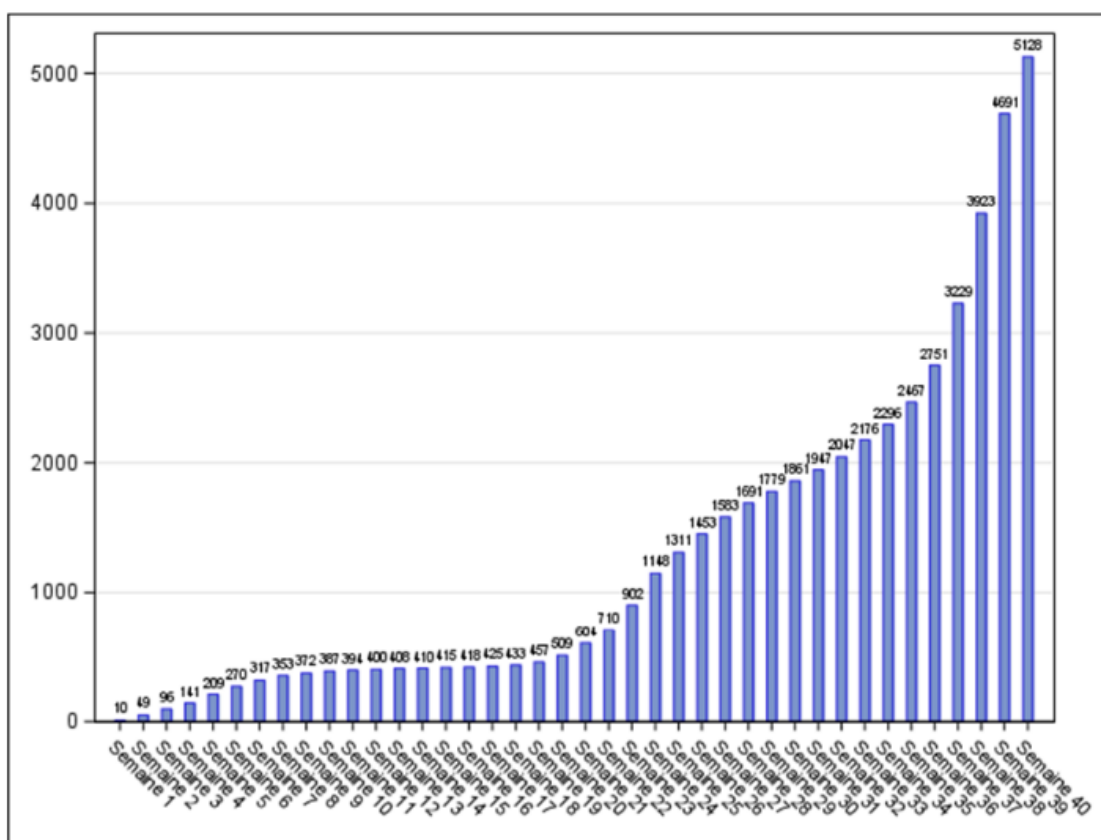
Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 358 patients exposés était de 8 jours (1 – 360). Le délai maximal à 360 jours s'explique chez un patient avec un COVID long.

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, 5128 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, 3798 selon l'indication « ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 » et 1330 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

La région la plus représentée est l'Île-de-France (844 patients inclus ; 22,2 %).

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 **2115 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

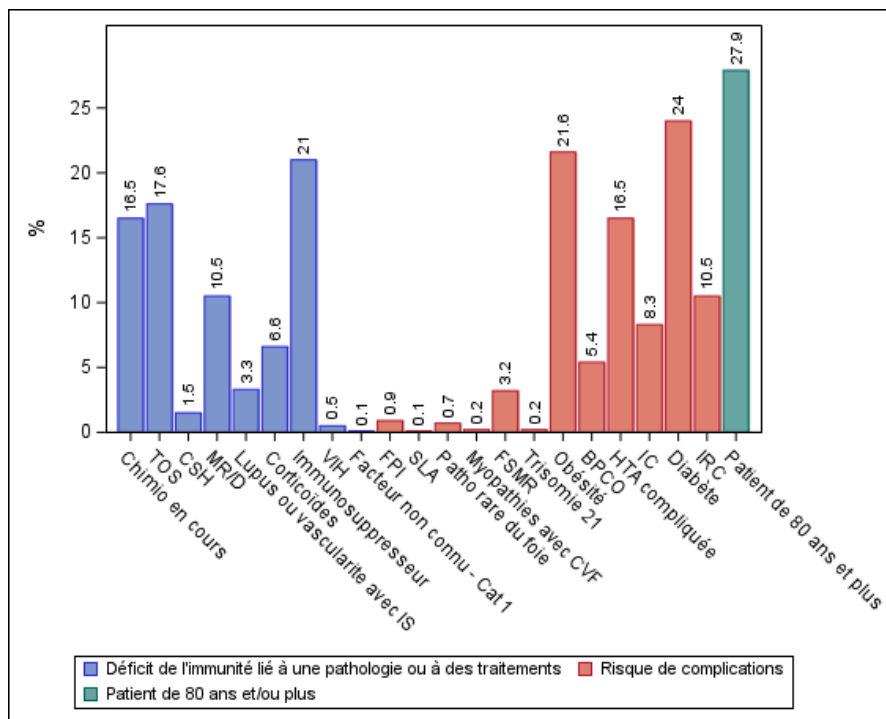
- 1061 femmes (50,2 %) et 1053 hommes (49,8 %) (1 DM) ;
- Age médian : 65 ans (12 – 104) ;
- Poids médian : 73 kg (35 – 157) (11 DM) ;
- Forme de COVID-19 : asymptomatique pour 176 patients (8,3 %), légère pour 1740 patients (89,9 %), modérée pour 193 patients (10 %) et sévère pour 1 patient (0,1 %) (5 DM).
- 297 patients (14 %) 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, 1137 patients (53,8 %) avaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements, 1025 patients (48,5 %) étaient à risque de complications et 492 (23,3 %) étaient âgés de 80 ans et plus.

1612 patients (76,2 %) appartenaient à 1 seule catégorie, 467 (22,1 %) appartenaient à 2 catégories et 36 (1,7 %) appartenaient à 3 catégories.

Ils avaient 1 (1240 patients ; 58,6 %), 2 (537 patients ; 25,4 %) ou au moins 3 (338 patients ; 16 %) 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 1375 patients : en moyenne, 20,6 +/- 6,3 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 2074 patients (98,1 %) – résultat disponible pour 330 d'entre eux au moment de l'inclusion (4 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.
- **904 patients (65,2 %) étaient porteurs du variant Delta et 230 (16,6 %) du variant Alpha (729 DM).**

Information sur l'administration du traitement :

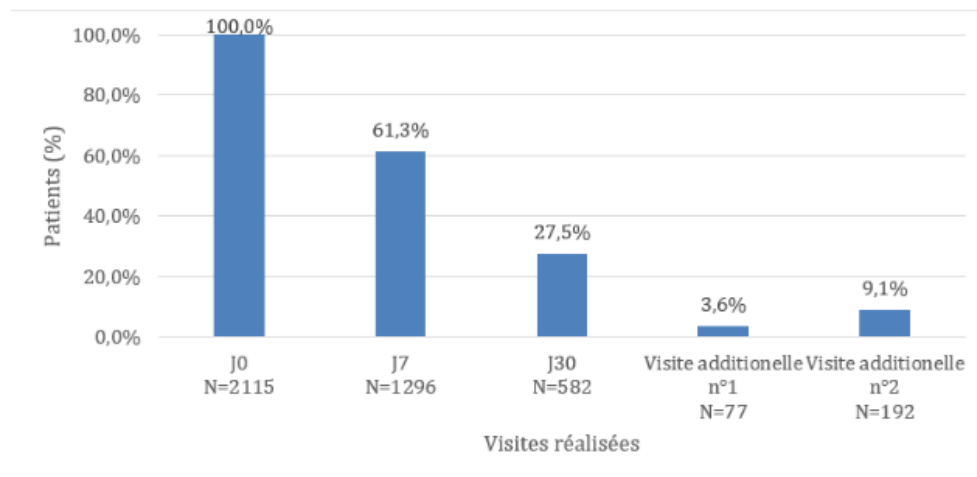
Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 2115 patients exposés était de 3 jours (0 – 94) (206 DM). Pour 32 patients, le délai est supérieur à 5 jours (entre 6 et 94 jours) sans raison connue.

L'administration du traitement était complète pour 2067 patients traités (34 DM). Pour 14 patients, l'administration était incomplète pour les raisons suivantes : réaction à la perfusion / hypersensibilité (6 patients), vomissements (2 patients), insuffisance respiratoire aiguë spastique sans autre signe d'hypersensibilité (1 patient), fièvre à 39,7°C avec désaturation au milieu de l'administration du produit ayant nécessité l'arrêt (1 patient) et allergie (1 patient). Pour 3 patients, la raison n'était pas renseignée.

Données de suivi

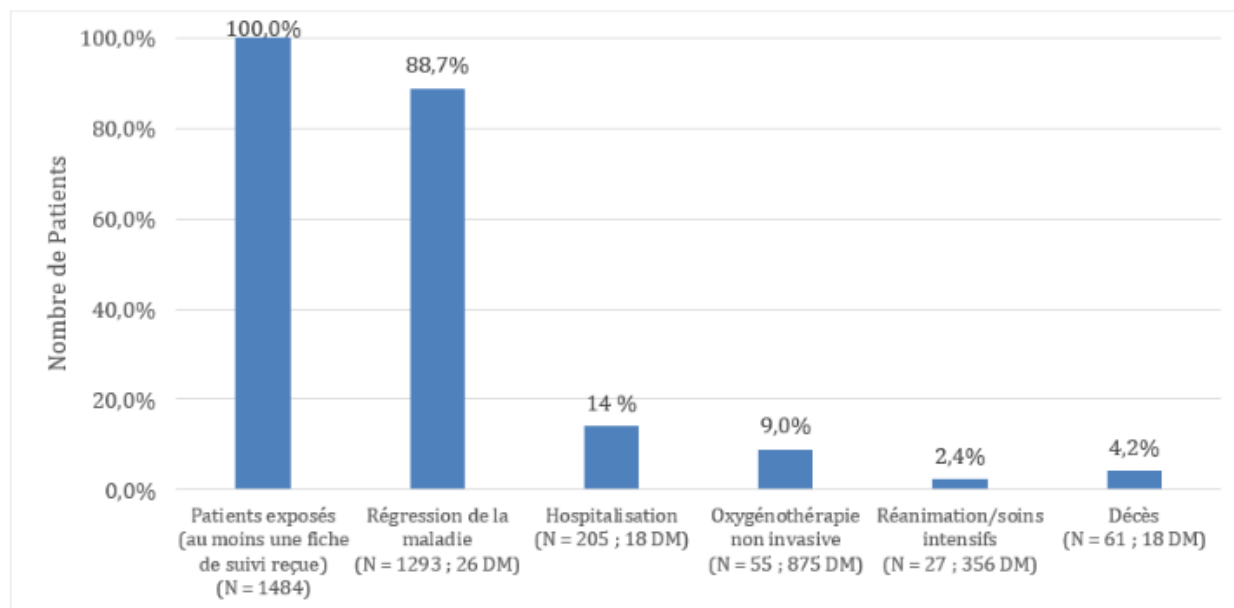
Données cliniques

Parmi les 2115 patients exposés, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 1484 patients (soit un taux de retour de 70,2 %). Pour les 631 autres, seule la fiche d'administration à J0 a été renseignée.



Parmi les 1484 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 1293 d'entre eux (88,7 % ; 26 DM). 205 patients (14 % ; 18 DM) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 dont 27 patients (2,4 % ; 356 DM) ont été pris en charge en soins intensifs ou réanimation. 55 patients (9 % ; 875 DM car donnée recueillie avec le PUT V3) ont nécessité une oxygénothérapie non invasive [45 de type conventionnelle, 8 de type haut débit et les 2 types d'oxygénothérapie non invasive pour 1 patient (1 DM)].

Soixante-et-un décès (4,2 % ; 18 DM), dont 22 du fait du COVID-19, ont été rapportés chez les patients inclus depuis le début de l'ATU. Les 39 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), insuffisance cardiaque majeure (1), COVID-19/bactériémie à Streptocoque (1), COVID-19/cancer ovarien métastatique (1), COVID-19/pneumopathie d'inhalation (1), COVID-19/infection cathéter/cancer endomètre métastatique (1), infarctus (1), infarctus/hémorragie/insuffisance rénale (1) et une raison non renseignée (1). **Aucune n'est considérée comme reliée au traitement.**



**Un patient peut figurer dans plusieurs catégories.*

Données virologiques

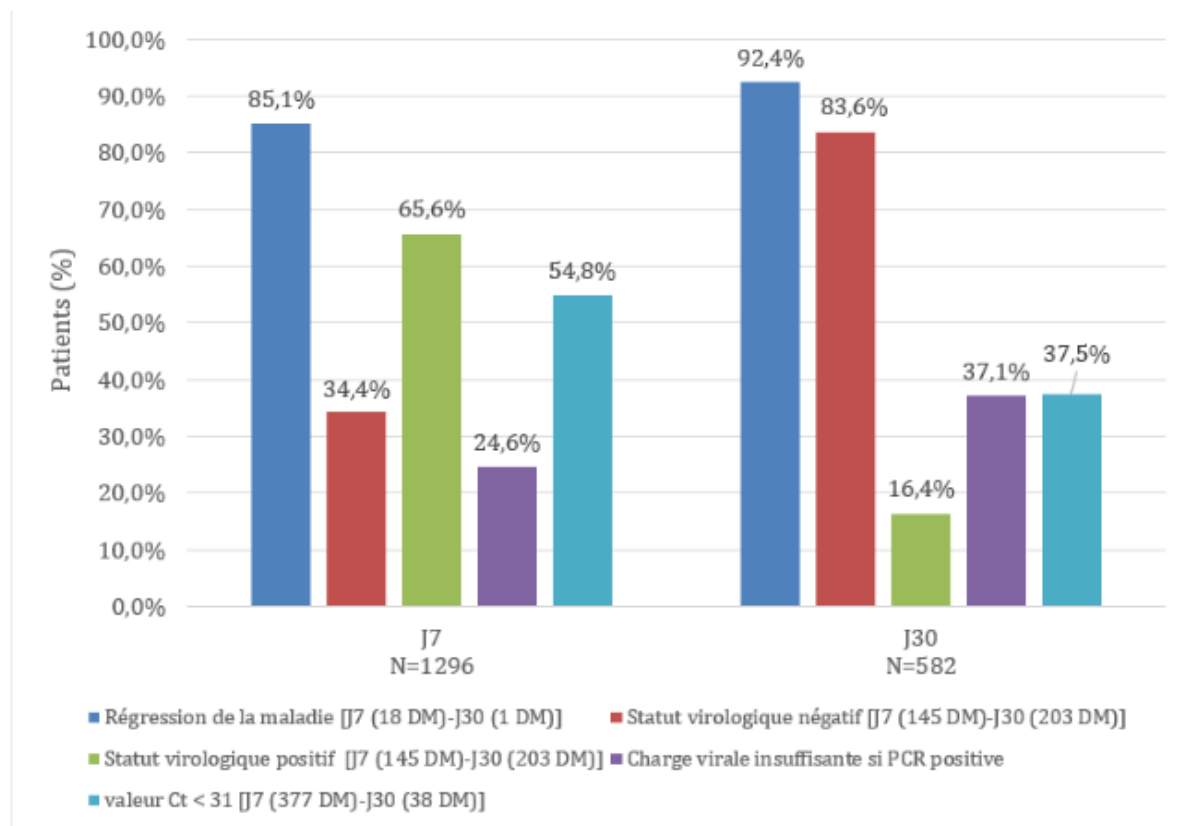
Visites additionnelles avant J7 : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 12 patients (20,7 %) et positif pour 46 patients (79,3 %) (19 DM).

Visite à J7 post-traitement : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 396 patients (34,4 %) et positif pour 755 patients (65,6 %) (145 DM).

Visites additionnelles entre J7 et J30 : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 97 patients (58,4 %) et positif pour 69 patients (41,6 %) (26 DM).

Visite à environ un mois post-traitement : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 317 patients (83,6 %) et positif pour 62 patients (16,4 %) (203 DM).

Une diminution de la charge virale a été observée chez 289 patients à J7 (87 % ; N=332) et chez 21 patients à J30 (91,3 % ; N=23).



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

Depuis le début de l'ATU, 1330 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte dans le cadre de cette indication. Les régions les plus représentées sont l'Auvergne-Rhône-Alpes (283 patients ; 21,3 %), l'Occitanie (223 patients ; 16,8 %) et l'Île-de-France (214 patients ; 16,1 %).

Parmi les 1330 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 490 d'entre eux (36,8 %).

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **490 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 278 hommes (56,9 %) et 211 femmes (43,1 %) ;
- Âge médian : 68 ans (21 – 98) ;
- Poids médian : 80 kg (27 – 150) ;
- Forme de COVID-19 : légère pour 4 patients (0,8 %), modérée pour 52 patients (10,7 %) et sévère pour 431 patients (88,5 %) ;

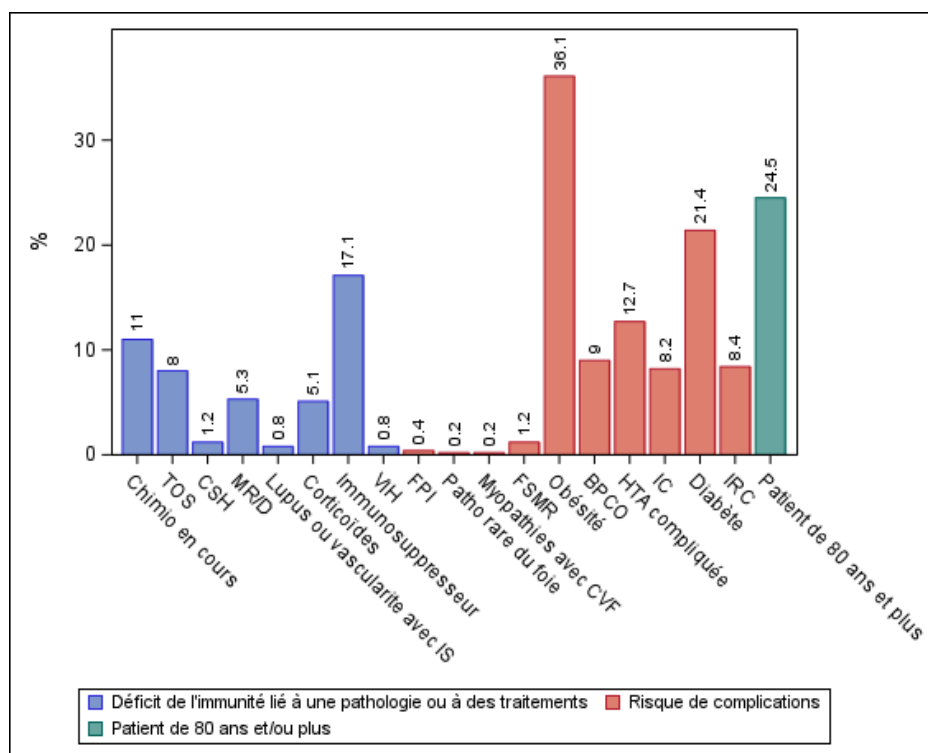
- Oxygénothérapie non invasive : conventionnelle pour 360 patients (74,1 %) et haut débit pour 126 patients (25,9 %) ;
- Taux moyen d'IgG anti-Spike : $7,6 \pm 27,2$ BAU/mL (27 patients avec un taux > à 31 BAU/mL) ;
- 34 patients sont des COVID-19 nosocomiaux.

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 302 patients (61,6 %) étaient à risque de complications, 192 (39,2 %) avaient au moins un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et 120 (24,5 %) étaient âgés de 80 ans et plus.

375 patients (76,5 %) appartenaient à 1 seule catégorie, 106 (21,6 %) appartenaient à 2 catégories et 9 (1,8 %) appartenaient à 3 catégories.

Ils avaient 1 (279 patients ; 56,9 %), 2 (124 patients ; 25,3 %) ou au moins 3 facteurs de risque (87 patients ; 17,8 %).

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



Données sur le statut virologique à l'inclusion :

- Valeur Ct disponible chez 373 patients : en moyenne, 21,9 +/- 5,9 cycles et valeur Ct médiane de 22 cycles (4 – 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 474 patients – résultat disponible pour 92 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.
- **253 patients (96.2 %) étaient infectés par un variant porteur de la mutation L452R caractéristique du variant Delta (227 DM)**

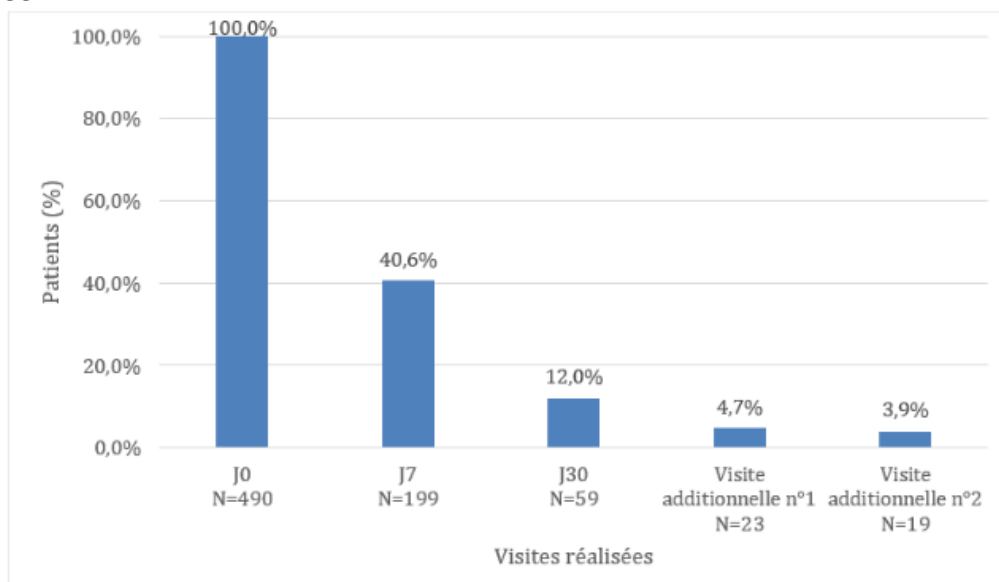
Information sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 490 patients exposés était de 8 jours (1 – 360). Le délai maximal à 360 jours s'explique chez un patient avec un COVID long.

Données de suivi :

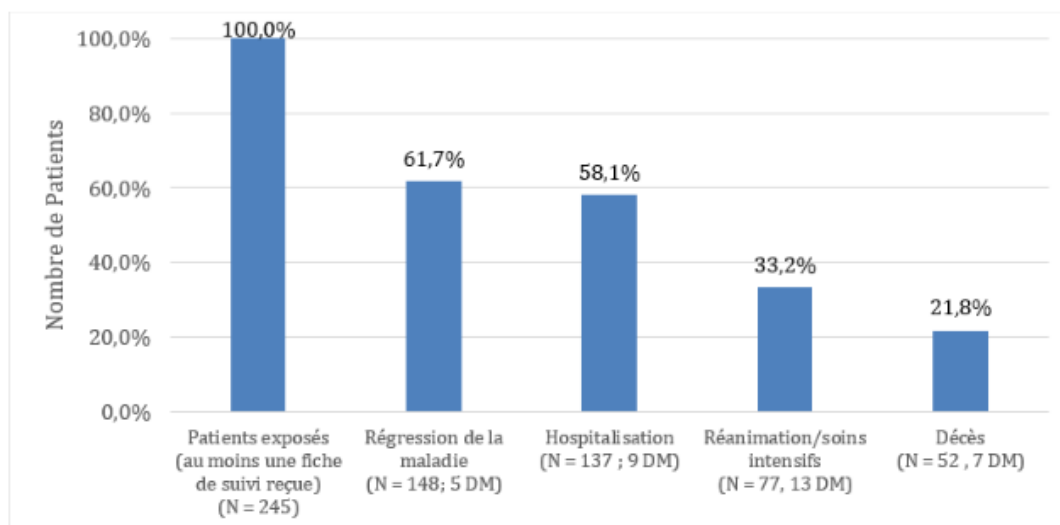
Données cliniques

Parmi les 490 patients exposés, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 245 patients (soit un taux de retour de 50 %). Pour les 245 autres, seule la fiche d'administration à J0 a été renseignée.



Parmi les 245 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 148 d'entre eux (61,7 %) (5 DM). 137 patients (58,1 % ; 9 DM) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 ou de l'aggravation de la COVID-19 dont 77 patients (33,2 % ; 13 DM) ont été pris en charge en soins intensifs ou réanimation. 52 décès (21,8 % ; 7 DM), dont 48 du fait de la COVID-19, ont été rapportés chez les patients inclus depuis le début de l'ATU. Les 4 autres causes de décès sont les suivantes : défaillance multiviscérale (1), cardiomyopathie septique (1), embolie pulmonaire (1) et infarctus (1). La défaillance multiviscérale et l'embolie pulmonaire étaient considérées comme possiblement reliée au traitement.

Concernant l'oxygénothérapie, 77 patients (39,7 %, N=194) n'en nécessitaient plus à J7 et 44 patients (77,2 % ; N=57) à J30.



**Un patient peut figurer dans plusieurs catégories.*

Données virologiques

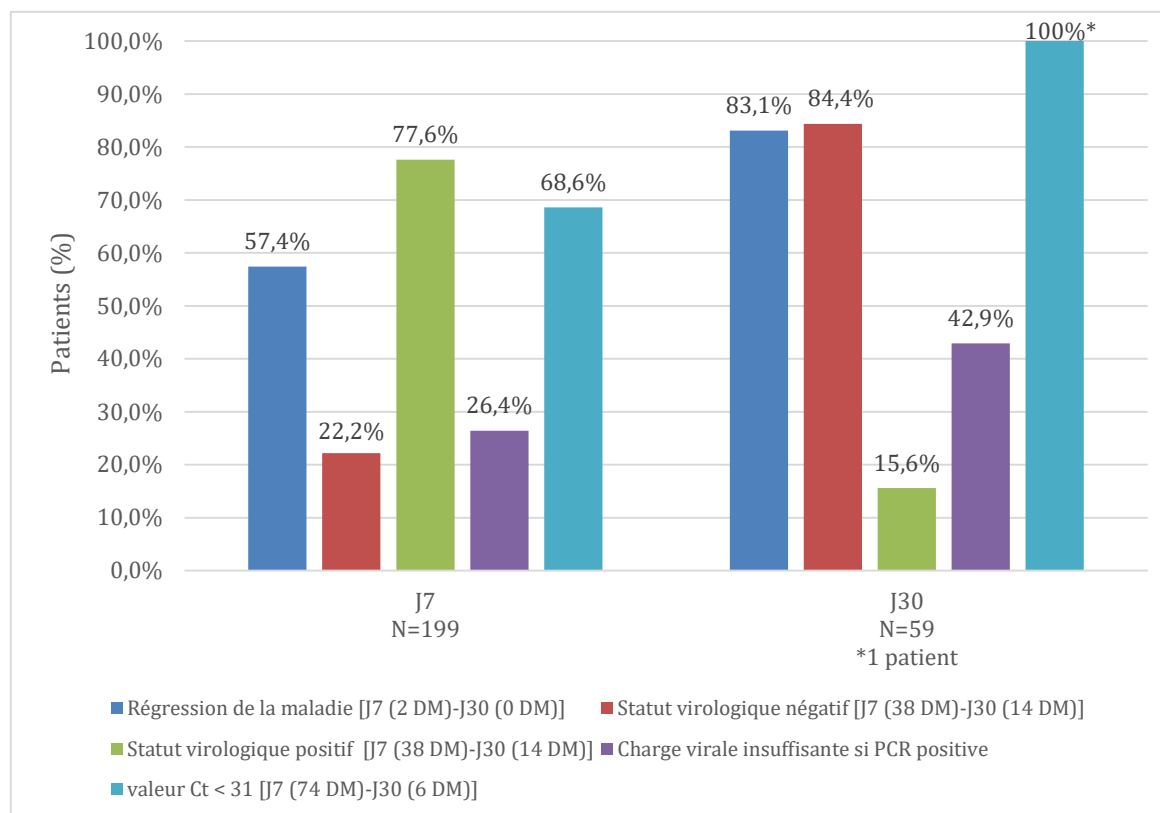
Visites additionnelles avant J7 : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 3 patients (20 %) et positif pour 12 patients (80 %) (8 DM).

Visite à J7 post-traitement : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 36 patients (22,4 %) et positif pour 125 patients (77,6 %) (38 DM).

Visites additionnelles entre J7 et J30 : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 7 patients (46,7 %) et positif pour 8 patients (53,3 %) (4 DM).

Visite à environ un mois post-traitement : le statut virologique SARS-CoV-2 par test RT-PCR nasopharyngé était négatif pour 38 patients (84,4 %) et positif pour 7 patients (15,6 %) (14 DM).

Une diminution de la charge virale a été observée chez 38 patients à J7 (86,4 % ; N=44) et chez 1 patient à J30 (100 % ; N = 1).



Au cours 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.

II.2. Données de pharmacovigilance

II.2.a / sur la période considérée

69 nouveaux cas de pharmacovigilance (incluant 54 cas graves, dont 27 d'évolution fatale) concernant les patients répondant aux critères de l'ATUc ont été rapportés sur la période du 16 octobre 2021 au 15 décembre 2021.

- Dix-sept cas ont rapporté des EI attendus dont la chronologie est évocatrice d'une réaction à la perfusion/hypersensibilité avec, lorsqu'elle est connue (8 cas), une évolution favorable.
- Six cas ont rapporté une inefficacité thérapeutique ou un échec du traitement, dont 3 ont eu une évolution fatale. Parmi ces 3 cas, 2 sont très peu documentés. Selon les informations disponibles, un patient avait une oxygène-requérance avant l'administration de l'association casirivimab/imdevimab (donnée manquante pour 3 patients). Quatre patients ont été traités à la dose de 4000/4000 mg, un patient à la dose de 1200/1200 mg et un patient non oxygène-requérant ayant reçu une dose de 600/600 mg au mois d'août.
- Huit cas d'aggravation de la maladie Covid-19 (dont 2 d'évolution fatale*) ont par ailleurs été rapportés sans que le médecin ait spécifié un lien avec une inefficacité thérapeutique : un

- « Covid 19 aggravé * », une « pneumonie Covid 19 aggravée » (2 cas), un « trouble existant aggravé », une « décompensation respiratoire aiguë » (2 cas), une « dyspnée » et une « affection aggravée, choc cardiogénique avec arrêt cardio-respiratoire* » dans un contexte d'aggravation de la pathologie sous-jacente. Deux patients sur 8 étaient oxygéo-requérants avant l'administration de l'association casirivimab/imdevimab (donnée manquante pour 1 patient). Deux ont été traités à la dose de 4000/4000 mg et 3 patients à la dose de 1200/1200 mg (donnée manquante pour 3 patients).
- 22 autres cas d'issue fatale :
 - Un cas d'arrêt cardio-respiratoire non récupéré chez une femme de 73 ans, survenu 8h après l'administration de l'association casirivimab/imdevimab et considéré possiblement relié.
 - Quatre cas d'évolution fatale déclarés via le circuit de notification spontanée vers les CRPV : un choc cardiogénique dans un contexte de sepsis majeur chez une femme de 39 ans en aplasie, une décompensation cardiaque chez une femme de 93 ans, une insuffisance rénale aiguë oligurique chez une femme de 71 ans greffée rénale, un syndrome coronarien aigu sans sus décalage du ST et bloc auriculo-ventriculaire complet chez une femme de 65 ans tous jugés non reliés par le notificateur.
 - Dix-sept cas d'évolution fatale identifiés dans les fiches de suivi et documentés de manière sollicitée :
 - Deux cas ont été considérés comme reliés à l'administration de l'association casirivimab/imdevimab dont la cause du décès rapportée était respectivement :
 - une défaillance multi-viscérale à J+1 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab chez un homme de 53 ans sans plus d'information sur ses antécédents
 - une embolie pulmonaire à J+2 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab chez un homme de 63 ans sans plus d'information sur ses antécédents.
 - Un cas a rapporté un décès de cause inconnue chez une femme de 86 ans, survenu le jour même de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab pour lequel la relation de causalité ne peut être exclue.
 - Quatorze 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.
 - Un cas d'embolie pulmonaire chez un patient greffé âgé de 71 ans, oxygénoréquant et séronégatif d'évolution favorable.
 - Un cas de trouble de la coagulation chez une femme de 62 ans ayant présenté une altération du bilan d'hémostase à J+10 du traitement par l'association casirivimab et imdevimab. En cours de rétablissement.
 - Un cas de toxidermie à J+11 de l'administration de l'association casirivimab et imdevimab, associée à une hyperleucocytose et à une insuffisance rénale aggravée chez une femme de 74

ans porteuse d'une vascularite à ANCA traitée par rituximab et compliquée d'une insuffisance rénale chronique. En cours de rétablissement.

- Un cas de vomissements, diarrhées et douleurs abdominales chez un homme de 79 ans, survenue le lendemain (> 24h) de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab, le délai et le contexte clinique n'étant pas en faveur d'une réaction à la perfusion.
- Quatre cas très peu documentés ont rapporté respectivement un zona (2 cas), une diarrhée avec vomissements et une extravasation.
- Huit cas ont rapporté des erreurs médicamenteuses sans EI associé.

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)

Au total, 244 cas ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance internationale de Roche depuis le début de l'ATU **et jusqu'au 15 décembre 2021**. Parmi ces cas :

- 131 cas (dont 109 graves et 55 d'évolution fatale) concernaient des patients répondant aux critères de l'ATUc

- 113 cas (dont 2 d'évolution fatale) des patients ayant bénéficié d'un accès à l'association casirivimab/imdevimab à titre dérogatoire (patients décrits dans la section *II.3 situations particulières*)

Ces 244 cas comprenaient 347 EI et les EI rapportés sont présentés dans le tableau ci-après.

System Organ Class	Preferred Term	Fatal adverse events		Serious adverse events		Total adverse events	
		N	%	N	%	N	%
Infections and infestations	COVID-19	6	8,6	10	6,4	10	2,1
	COVID-19 pneumonia	0	0,0	3	1,9	3	0,6
	Herpes zoster	0	0,0	0	0,0	2	0,4
	Pneumonia aspiration	2	2,9	3	1,9	3	0,6
	Pneumonia bacterial	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Sepsis	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Streptococcal sepsis	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Tuberculosis	1	1,4	1	0,6	1	0,2
Total Infec		12	17,1	20	12,8	24	5,1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Endometrial cancer	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Lung neoplasm malignant	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Neoplasm malignant	3	4,3	3	1,9	3	0,6
	Plasma cell myeloma	1	1,4	1	0,6	1	0,2
Total Neopl		6	8,6	6	3,8	6	1,3
Blood and lymphatic system disorders	Blood disorder	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Coagulopathy	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Thrombotic microangiopathy	1	1,4	1	0,6	1	0,2
Total Blood		2	2,9	3	1,9	3	0,6
Immune system disorders	Anaphylactic reaction	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Hypersensitivity	0	0,0	2	1,3	6	1,3
	Immunosuppression	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Infusion related hypersensitivity reaction	0	0,0	1	0,6	2	0,4
Total Immun		1	1,4	5	3,2	10	2,1
Endocrine disorders	Hypopituitarism	1	1,4	1	0,6	1	0,2
Total Endoc		1	1,4	1	0,6	1	0,2

		Fatal adverse events		Serious adverse events		Total adverse events	
Metabolism and nutrition disorders	Failure to thrive	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Malnutrition	1	1,4	1	0,6	1	0,2
Total Metab		1	1,4	2	1,3	2	0,4
Psychiatric disorders	Agitation	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Confusional state	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Mutism	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Total Psych		0	0,0	1	0,6	3	0,6
Nervous system disorders	Anosmia	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Cerebrovascular accident	1	1,4	2	1,3	2	0,4
	Coma	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Dementia Alzheimer's type	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Dizziness	0	0,0	1	0,6	2	0,4
	Haemorrhagic stroke	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Headache	0	0,0	1	0,6	2	0,4
	Loss of consciousness	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Nervous system disorder	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Paraesthesia	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Status epilepticus	0	0,0	1	0,6	1	0,2	
Total Nerv		4	5,7	10	6,4	14	3,0
Cardiac disorders	Acute coronary syndrome	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Atrioventricular block complete	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Bradycardia	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Cardiac arrest	2	2,9	2	1,3	2	0,4
	Cardiac failure	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Cardio-respiratory arrest	2	2,9	2	1,3	2	0,4
	Cardiogenic shock	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Left ventricular dysfunction	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Myocardial infarction	2	2,9	2	1,3	2	0,4
	Pericardial effusion	0	0,0	1	0,6	1	0,2
Total Card		10	14,3	13	8,3	13	2,8
Vascular disorders	Haemodynamic instability	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Haemorrhage	2	2,9	2	1,3	2	0,4
	Hypertension	0	0,0	1	0,6	2	0,4
	Hypotension	0	0,0	2	1,3	3	0,6
	Ischaemia	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Shock haemorrhagic	2	2,9	2	1,3	2	0,4
Total Vasc		5	7,1	9	5,8	11	2,4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Acute pulmonary oedema	1	1,4	2	1,3	2	0,4
	Acute respiratory distress syndrome	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Acute respiratory failure	0	0,0	2	1,3	2	0,4
	Bronchospasm	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Dyspnoea	0	0,0	2	1,3	2	0,4
	Haemoptysis	2	2,9	2	1,3	2	0,4
	Laryngeal dyspnoea	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Lung disorder	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Pleural effusion	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Pulmonary embolism	2	2,9	3	1,9	3	0,6
	Respiratory disorder	0	0,0	2	1,3	2	0,4
	Respiratory distress	2	2,9	6	3,8	6	1,3
Respiratory failure	0	0,0	2	1,3	2	0,4	
Tachypnoea	0	0,0	1	0,6	1	0,2	
Total Resp		8	11,4	27	17,3	27	5,8
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain upper	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Diarrhoea	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Gastrointestinal disorder	0	0,0	2	1,3	2	0,4
	Gastrointestinal haemorrhage	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Melaena	0	0,0	1	0,6	1	0,2

		Fatal adverse events		Serious adverse events		Total adverse events	
	Nausea	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Vomiting	0	0,0	2	1,3	6	1,3
Total Gastr		1	1,4	7	4,5	13	2,8
Skin and subcutaneous tissue disorders	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Rash	0	0,0	0	0,0	2	0,4
	Rash maculo-papular	0	0,0	0	0,0	2	0,4
	Skin necrosis	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Urticaria	0	0,0	0	0,0	2	0,4
Total Skin		1	1,4	2	1,3	8	1,7
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Back pain	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Haematoma muscle	1	1,4	1	0,6	1	0,2
Total Musc		1	1,4	1	0,6	2	0,4
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	2	2,9	6	3,8	6	1,3
	Renal failure	1	1,4	2	1,3	2	0,4
Total Renal		3	4,3	8	5,1	8	1,7
General disorders and administration site conditions	Condition aggravated	2	2,9	5	3,2	5	1,1
	Death	3	4,3	3	1,9	3	0,6
	Disease progression	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Drug ineffective	1	1,4	5	3,2	5	1,1
	Drug interaction	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Extravasation	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	General physical health deterioration	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Multiple organ dysfunction syndrome	1	1,4	1	0,6	1	0,2
	Pyrexia	0	0,0	3	1,9	5	1,1
	Sudden death	2	2,9	2	1,3	2	0,4
	Therapeutic response decreased	0	0,0	1	0,6	1	0,2
Treatment failure	2	2,9	2	1,3	2	0,4	
Total Genl		13	18,6	25	16,0	28	6,0
Investigations	Blood alkaline phosphatase increased	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Immunosuppressant drug level increased	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Inflammatory marker test	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Oxygen saturation decreased	0	0,0	2	1,3	2	0,4
	Red blood cell count decreased	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	SARS-CoV-2 test negative	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Total Inv		0	0,0	5	3,2	7	1,5
Injury, poisoning and procedural complications	Circumstance or information capable of leading to medication error	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Extra dose administered	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Fall	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Femur fracture	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Incorrect dose administered	0	0,0	1	0,6	3	0,6
	Infusion related reaction	0	0,0	6	3,8	12	2,6
	Intentional product use issue	0	0,0	0	0,0	17	3,6
	Intercepted medication error	0	0,0	0	0,0	2	0,4
	Intercepted product storage error	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Maternal exposure during pregnancy	0	0,0	0	0,0	1	0,2	

		Fatal adverse events		Serious adverse events		Total adverse events	
	Medication error	0	0,0	0	0,0	2	0,4
	Off label use*	0	0,0	1	0,6	110	23,6
	Overdose	0	0,0	1	0,6	1	0,2
	Product administration error	0	0,0	0	0,0	4	0,9
	Product confusion	0	0,0	0	0,0	2	0,4
	Product dispensing error	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Product dose omission issue	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Product label confusion	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Product preparation error	0	0,0	0	0,0	1	0,2
	Underdose	0	0,0	0	0,0	2	0,4
	Wrong product administered	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Total Inj&P		0	0,0	10	6,4	166	35,5
Surgical and medical procedures	Prosthesis implantation	1	1,4	1	0,6	1	0,2
Total Surg		1	1,4	1	0,6	1	0,2
Total		70	100,0	156	100,0	347	74,3

*Off label use : Il s'agit essentiellement de cas de patients ayant bénéficié d'une ATU nominative ou d'un accès compassionnel et qui ont par convention fait l'objet d'un enregistrement dans la base de données internationale de pharmacovigilance du laboratoire considérant que l'administration était en dehors des critères du PUT

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, 57 cas d'évolution fatale ont été colligés dans les fiches de suivi et/ou déclarés par les professionnels de santé. Parmi eux, 14 cas ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance via le circuit de notification spontanée vers les 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.
- Patiente de 73 ans dont la cause du décès est un arrêt cardio-respiratoire survenu 8h après l'administration de l'association casirivimab/imdevimab.
- Patient de 84 ans dont la cause du décès est un syndrome de détresse respiratoire aigu dans un contexte de Covid 19 aggravé à J+19 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab et jugé comme un échec au traitement par le notificateur.
- Patiente de 94 ans dont la cause du décès est une inefficacité thérapeutique (contexte de Covid 19 aggravé) à J+1 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab. Il s'agit d'un cas très succinct, peu documenté.
- Patient de 84 ans dont la cause du décès est une inefficacité thérapeutique (contexte de Covid 19 aggravé) à J+1 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab. Il s'agit d'un cas très succinct, peu documenté.
- Patient de 78 ans, aux antécédents cardio-vasculaires lourds dont la cause du décès est un choc cardiogénique avec arrêt cardio-respiratoire et condition aggravée à J+3 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab.
- Patiente de 93 ans ayant une insuffisance cardiaque dont la cause de décès rapportée est une décompensation cardiaque (ayant débutée avant l'administration de l'association casirivimab/imdevimab).
- Patiente de 39 ans, porteuse d'une leucémie aiguë lymphoblastique, en aplasie dont la cause est un choc cardiogénique dans un contexte de sepsis majeur.
- Patiente de 71 ans greffée rénale dont la cause de décès est une insuffisance rénale aiguë oligoanurique à J+9 de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab.
- Patiente de 65 ans en cours de chimiothérapie, dont la cause de décès est un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du ST et bloc auriculo-ventriculaire complet.

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

II.3 Situations particulières

Au 15 décembre et depuis le début de l'ATU, 113 patients ont reçu à titre dérogatoire l'association casirivimab/imdevimab.

Dix 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
- Un cas de réaction à la perfusion survenue une heure après l'administration de l'association casirivimab/imdevimab chez une femme de 81 ans, d'évolution favorable

Pas d'EI rapporté chez les autres patients.

Ces cas sont inclus dans les cas comptabilisés et analysés dans la section *II.2.b*.

Conclusion

Les données collectées au cours de cette 6ème période allant du 16 octobre au 15 décembre 2021 ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de l'association casirivimab/imdevimab dans l'indication de l'ATU de cohorte qui était 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 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.