
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel [AZD3152]

Rapport n° 2 Période du 15 mars 2024 au 14 juin 2024

En cumulé : Période du 15 décembre 2023 au 14 juin 2024

1- Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a octroyé à compter du 15 décembre 2023 plusieurs Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC) pour la spécialité AstraZeneca anticorps monoclonal Anti-SARS-CoV-2 AZD3152 300 mg, solution injectable (*aussi connu sous la DCI sipavibart*) dans l'indication suivante :

« En prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les sujets adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :

Présentant un déficit immunitaire lié à une pathologie ou induit par un traitement

- Ayant un cancer à tumeur solide et un traitement actif
- Ayant une hémopathie maligne
- Ayant reçu une greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Prenant activement des médicaments immunosuppresseurs ou des agents biologiques immunomodulateurs
- Ayant reçu une thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (chimeric antigen receptor T cell)
- Recevant des thérapies de déplétion des cellules B (par exemple, rituximab, ocrélizumab, ofatumumab, alemtuzumab)
- Présentant une immunodéficience primaire ou secondaire modérée ou sévère (par exemple, maladie rénale chronique, hémodialyse)
- Toute autre condition immunosuppressive sévère jugée pertinente par le médecin

OU non éligible à la vaccination et à haut risque de forme sévère de la COVID-19 ».

AstraZeneca anticorps monoclonal Anti-SARS-CoV-2 AZD3152 n'est pas destiné à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2. L'AZD3152 ne protège pas contre tous les sous-variants du SARS-CoV-2, notamment XBB.1.5.10/EG.5. Voir rubriques 4.4 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

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

La mise à disposition du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel a démarré le 15 décembre 2023.

Ce rapport de synthèse périodique n°2 en date du 31 juillet 2024 couvre les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) chez les patients ayant bénéficié d'une AAC :

- sur la période du 15 mars 2024 au 14 juin 2024 (période du présent rapport) et ;
- sur la période du 15 décembre 2023 au 14 juin 2024, (période cumulée, c'est-à-dire depuis le début de l'AAC).

Au cours de la période couverte par ce rapport de synthèse, AZD3152 (sipavibart) ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients sur la période du rapport (15/03/2024 - 14/06/2024)

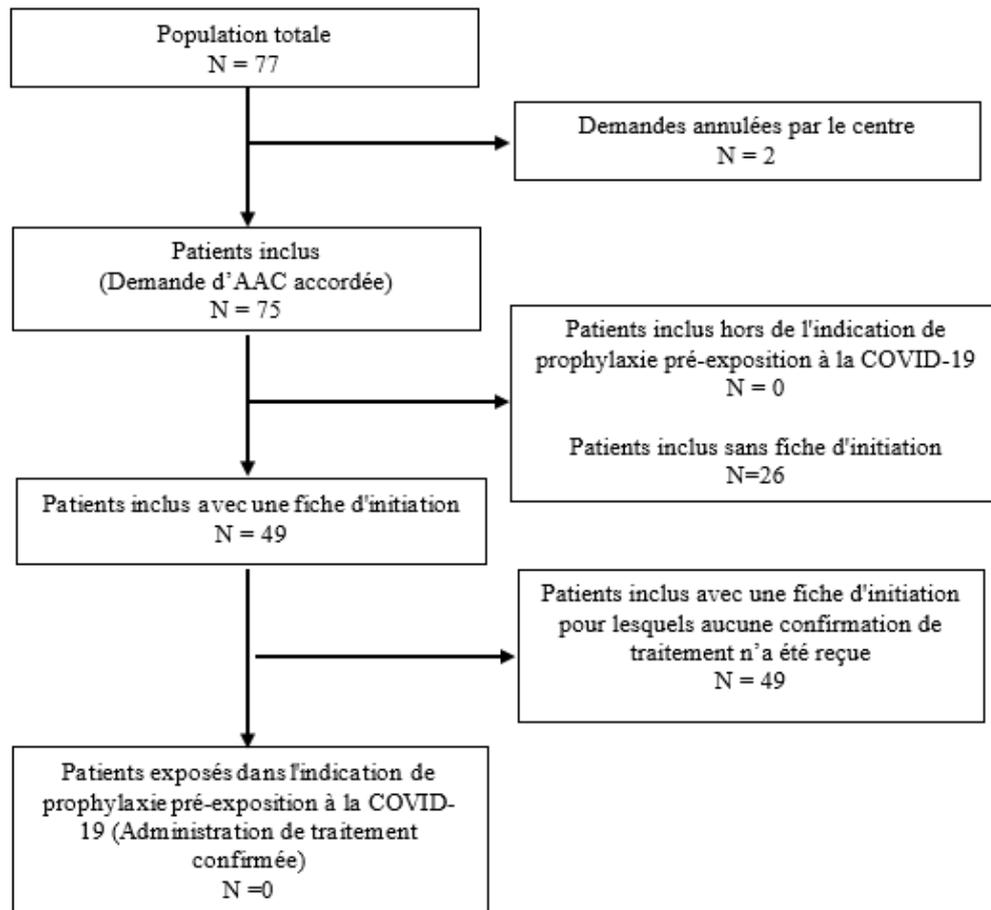
Au cours de la période concernée par ce rapport, l'ANSM a octroyé une autorisation d'accès compassionnel pour 75 patients et 2 demandes ont été annulées par le centre (patients doublons).

Pour rappel, la fiche d'initiation du PUT-SP reprend les caractéristiques du patient et les critères de la demande d'inclusion dans l'Accès Compassionnel (AC), alors que l'information sur l'administration du traitement n'est recueillie que dans les fiches de suivi (1^{er} suivi attendu à partir de M3).

Parmi les 75 patients inclus, des fiches d'initiation de traitement ont été reçues pour 49 patients (soit 65,3%).

Aucune donnée confirmant l'administration du traitement au cours de cette période n'a été renseignée.

Disposition des patients (Période du rapport)

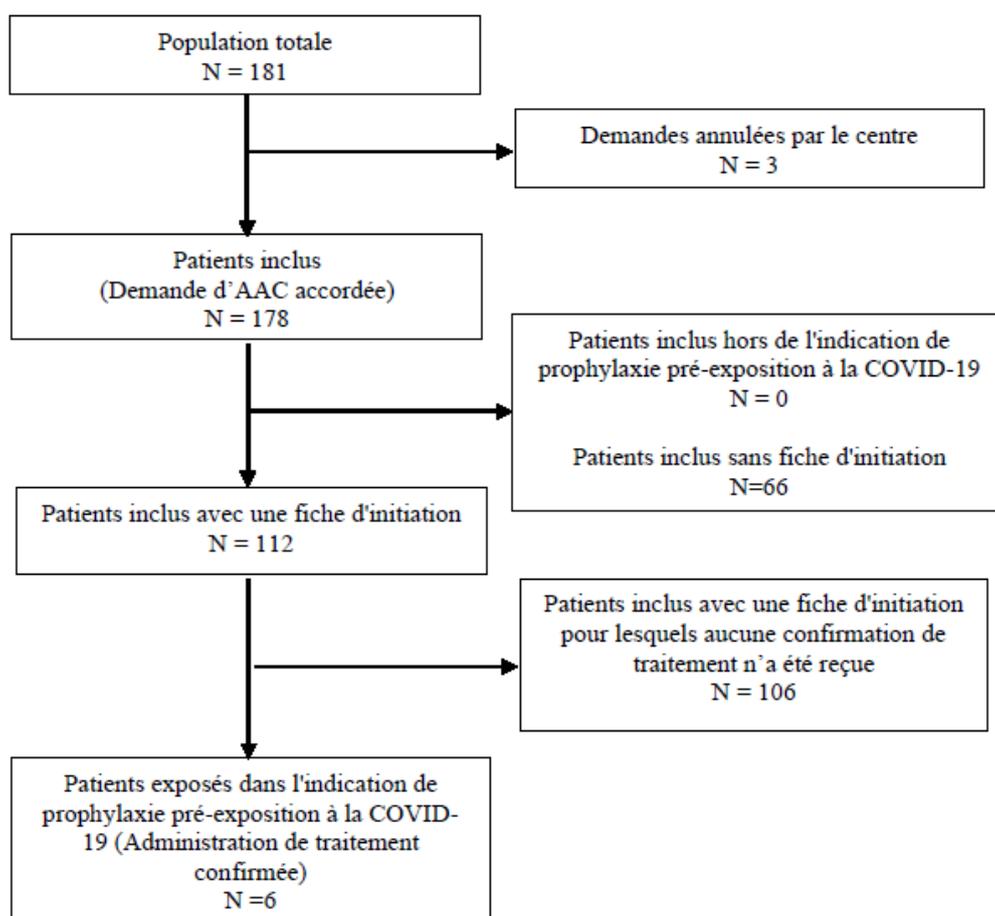


Suivi des patients depuis le début de l'AC (15/12/2023 - 14/06/2024)

Depuis le début de l'AC, l'ANSM a octroyé une autorisation d'accès compassionnel pour 178 patients et 3 demandes ont été annulées par le centre (patients doublons).

Pour 6 patients inclus (soit 3,4%), l'administration du traitement a été confirmée dans l'indication prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 (au moins une fiche de suivi reçue avec administration de traitement confirmée). Les fiches de suivi confirmant l'exposition de ces 6 patients ont été reçues sur la période du rapport n°2 mais la date d'administration renseignée confirmait une exposition des patients antérieure à cette période (période du rapport n°1). Ce décalage s'explique par la périodicité des fiches de suivi qui sont à remplir qu'à partir de la visite M3.

Disposition des patients (Depuis le début de l'AC)



Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques générales des patients inclus pour lesquels une fiche d'initiation a été reçue sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques générales des patients inclus avec une fiche d'initiation reçue

Variables		Période couverte par le rapport N = 49	Depuis le début de l'AC N = 112
Age (ans)	Moyenne ± ET	64.1 ± 11.7	61.6 ± 13.8
	Médiane	65.0	63.5
	Q1 ; Q3	58.0 ; 72.0	56.0 ; 72.0
	Min. ; Max.	20 ; 85	20 ; 89
Age (en classes)	[18;65[22 (44.9%)	57 (50.9%)
	[65;75[19 (38.8%)	37 (33%)
	[75;85[7 (14.3%)	16 (14.3%)

Variables		Période couverte par le rapport N = 49	Depuis le début de l'AC N = 112
	>=85 ans	1 (2%)	2 (1.8%)
Sexe	Féminin	16 (32.7%)	42 (37.5%)
	Masculin	33 (67.3%)	70 (62.5%)
Poids (kg)	Moyenne ± ET	76.49 ± 21.42	72.99 ± 19.88
	Médiane	72.00	69.50
	Q1 ; Q3	62.00 ; 86.00	59.00 ; 82.75
	Min. ; Max.	45 ; 148	45 ; 150

Caractéristiques de la maladie

Le tableau ci-dessous détaille le nombre de patients répondant à chaque critère d'octroi ainsi que le nombre de patients avec au moins un déficit immunitaire lié à une pathologie ou induit par un traitement.

Critères d'éligibilité chez les patients inclus avec une fiche d'initiation reçue

Variables		Période couverte par le rapport N = 49	Depuis le début de l'AC N = 112
Critère(s) d'octroi coché(s)	Présentant un déficit immunitaire lié à une pathologie ou induit par un traitement	48 (100%)	111 (100%)
	Patients non éligibles à la vaccination et à haut risque de forme sévère de COVID-19	0 (0%)	0 (0%)
	Manquant	1	1
Déficit immunitaire*	Greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques	10 (20.8%)	29 (26.1%)
	Greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques + Médicaments immunosuppresseurs ou des agents biologiques immunomodulateurs	14 (29.2%)	28 (25.2%)
	Greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques + Médicaments immunosuppresseurs ou des agents biologiques immunomodulateurs + Immunodéficience primaire ou secondaire modérée ou sévère	1 (2.1%)	5 (4.5%)
	Greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques + Médicaments immunosuppresseurs ou des agents biologiques immunomodulateurs + Thérapies de déplétion des cellules B	1 (2.1%)	1 (0.9%)

Variables		Période couverte par le rapport N = 49	Depuis le début de l'AC N = 112
	Greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques + Thérapies de déplétion des cellules B	0 (0%)	1 (0.9%)
	Hémopathie maligne	13 (27.1%)	14 (12.6%)
	Hémopathie maligne + Greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques + Médicaments immunosuppresseurs ou des agents biologiques immunomodulateurs	0 (0%)	3 (2.7%)
	Hémopathie maligne + Greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques + Thérapies de déplétion des cellules B	0 (0%)	1 (0.9%)
	Hémopathie maligne + Greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques + Thérapies de déplétion des cellules B + Immunodéficience primaire ou secondaire modérée ou sévère	0 (0%)	1 (0.9%)
	Hémopathie maligne + Médicaments immunosuppresseurs ou des agents biologiques immunomodulateurs + Thérapies de déplétion des cellules B	1 (2.1%)	2 (1.8%)
	Hémopathie maligne + Thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell	0 (0%)	1 (0.9%)
	Hémopathie maligne + Thérapies de déplétion des cellules B	1 (2.1%)	2 (1.8%)
	Médicaments immunosuppresseurs ou des agents biologiques immunomodulateurs	0 (0%)	4 (3.6%)
	Médicaments immunosuppresseurs ou des agents biologiques immunomodulateurs + Thérapies de déplétion des cellules B	0 (0%)	2 (1.8%)
	Thérapies de déplétion des cellules B	6 (12.5%)	16 (14.4%)
	Thérapies de déplétion des cellules B + Immunodéficience primaire ou secondaire modérée ou sévère	1 (2.1%)	1 (0.9%)

* Combinaison des déficits immunitaires par patient.

Par convention les chiffres présentés ont été arrondis à l'unité supérieure, ce qui explique des totaux différents de 100%.

Les pourcentages sont calculés sur les données connues et n'intègrent pas les données manquantes

Depuis le début de l'AC, la majorité (90,9%) des patients inclus avec une fiche d'initiation étaient vaccinés contre la COVID-19 et 45,0% avaient reçu précédemment un traitement par association d'anticorps monoclonaux.

Traitements antérieurs des patients inclus avec une fiche d'initiation reçue

Variables		Période couverte par le rapport N = 49	Depuis le début de l'AC N = 112
Vaccination antérieure contre COVID-19	Oui	45 (93.8%)	100 (90.9%)
	Non	3 (6.3%)	5 (4.5%)
	Ne sais pas	0 (0%)	5 (4.5%)
	Manquant	1	2
Antécédent de traitement par association d'anticorps monoclonaux	Oui	23 (47.9%)	50 (45%)
	Non	20 (41.7%)	45 (40.5%)
	Ne sais pas	5 (10.4%)	16 (14.4%)
	Manquant	1	1

Par convention les chiffres présentés ont été arrondis à l'unité supérieure, ce qui explique des totaux différents de 100%.
Les pourcentages sont calculés sur les données connues et n'intègrent pas les données manquantes

Parmi les 112 patients inclus depuis le début de l'AC avec une fiche d'initiation reçue, 81 (73%) présentaient des comorbidités exposant à un risque majoré de développer une forme sévère de COVID-19 dont 57,1% de patients avaient plus de deux facteurs de risque cardiovasculaire.

*Comorbidités exposant à un risque majoré de développer une forme sévère de COVID-19
chez les patients inclus avec une fiche d'initiation reçue*

Variables		Période couverte par le rapport N = 49	Depuis le début de l'AC N = 112
Patient présentant des comorbidités exposant à un risque majoré de développer une forme sévère de COVID-19	Oui	32 (66.7%)	81 (73%)
	Non	16 (33.3%)	30 (27%)
	Manquant	1	1
Nombre de facteurs de risques	>= 2 facteurs de risque cardiovasculaire	20 (62.5%)	44 (57.1%)
	Moins de 2 facteurs de risque cardiovasculaire	12 (37.5%)	33 (42.9%)
	Manquant	0	4

Les pourcentages sont calculés sur les données connues et n'intègrent pas les données manquantes

Caractéristiques des prescripteurs sur la période du rapport

Au cours de la période couverte par ce rapport, 24 médecins ont eu au moins un patient pour lequel une AAC a été octroyée. Les régions les plus représentées en nombre de médecins demandeurs sont la Nouvelle-Aquitaine (4 médecins; 28.6%) et l'île de la France (3 médecins; 21.4%). Les spécialités des médecins les plus représentés sont la néphrologie (8 médecins, 33.3%) et la pneumologie (4 médecins ; 16.7%).

Caractéristiques des prescripteurs depuis le début de l'AC

Depuis le début de l'AC, 50 médecins ont eu au moins un patient pour lequel une AAC a été octroyée. Les régions les plus représentées en nombre de médecins demandeurs sont l'Île-de-France (14 médecins ; 28%) et les Pays de la Loire (9 médecins ; 18%). Les spécialités des médecins les plus représentées sont la néphrologie (17 médecins ; 34%), la pneumologie (8 médecins ; 16%) et l'hématologie (7 médecins, 14%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Depuis le début de l'AC, seuls 6 patients inclus (soit 3.4%) ont fait l'objet de l'envoi d'une fiche de suivi (avec confirmation de l'administration). Selon les informations collectées dans ces fiches de suivi, aucun des six patients n'a eu une interruption ou un arrêt définitif de traitement. L'information concernant une seconde éventuelle administration était manquante pour les 6 patients.

c. Données d'efficacité

Selon les informations collectées dans les 6 fiches de suivi reçues depuis le début de l'AC, aucun des six patients n'a eu de test RT-qPCR nasopharyngé ou un test antigénique de diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 positif depuis la dernière visite.

Depuis le début de l'AC, 1 patient est décédé (ce cas est décrit dans la partie données nationales de pharmacovigilance). Le médecin notificateur a considéré ce décès comme non relié à l'AZD3152.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Données recueillies sur la période concernée par le rapport (15/03/2024 - 14/06/2024)

La population de tolérance a été définie comme, tous les patients traités par l'AstraZeneca anticorps monoclonal Anti-SARS-CoV-2 AZD3152, 300 mg solution injectable (*sipavibart*) pour lesquels une autorisation d'accès compassionnel (AAC) a été octroyée par l'ANSM en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 en France, et qui ont présenté un ou plusieurs événement(s)/effet(s) indésirable(s) ou situation(s) particulière(s).

Au cours de la période concernée par le présent rapport et s'étendant du 15 mars 2024 au 14 juin 2024, l'ANSM a octroyé une autorisation d'accès compassionnel pour 75 patients.

Parmi ces patients aucune donnée confirmant l'administration du traitement au cours de cette période n'a été renseignée (l'administration du traitement ne figure qu'à partir de la fiche de suivi à 3 mois).

Au total sur la période concernée, 1 seul cas comprenant 7 événements indésirables graves survenu dans la population de tolérance de l'AAC a été rapporté à AstraZeneca. Ce cas d'évolution fatale concernait un homme de 70 ans atteint d'une hémopathie maligne et recevant des thérapies de déplétion des cellules B. Un mois après l'injection de l'anticorps monoclonal anti-SARS-CoV-2 AZD3152, le patient est décédé à la suite d'un choc septique. Le médecin notificateur n'a pas relié le décès du patient à la prise de l'anticorps monoclonal anti-SARS-CoV-2 AZD3152.

Aucun autre effet(s) indésirable(s) ou situation(s) particulière(s) n'a été rapporté à AstraZeneca sur la période concernée.

Données recueillies sur la période cumulée (15/12/2023 - 14/06/2024)

Au total depuis le début de l'AAC (période du 15 décembre 2023 au 14 juin 2024), 1 seul cas survenu dans la population de tolérance de l'AAC a été rapporté à AstraZeneca. Il s'agit du cas décrit dans le rapport n°2 (présent rapport).

Sur la période concernée par le 1^{er} rapport de l'AAC, aucun cas de pharmacovigilance n'avait été rapporté. Aussi les données sur la période cumulée correspondent à celles du présent rapport.

3- Conclusion

Ce deuxième rapport couvre la période du 15 mars 2024 au 14 juin 2024 ainsi que la période en cumulé depuis le début de l'AC (soit du 15 décembre 2023 au 14 juin 2024).

Depuis le début de l'AC, l'ANSM a octroyé des autorisations d'accès compassionnel pour 178 patients et 3 demandes ont été annulées par le centre (patients doublons). Parmi les 178 patients inclus, des fiches d'initiation de traitement ont été reçues pour 112 patients (soit 62,9%). Pour 6 patients inclus dans l'AC, l'administration du traitement a été confirmée dans l'indication prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 (au moins une fiche de suivi reçue avec administration de traitement confirmée).

L'âge moyen de la population de patients inclus était de 61,6 ans et 50,9 % des patients avaient un âge compris entre 18 et 64 ans.

Tous les patients inclus présentaient un déficit immunitaire lié à une pathologie ou induit par un traitement et 81 patients (73%) présentaient des comorbidités exposant à un risque majoré de développer une forme sévère de COVID-19, dont 57,1 % de patients avaient plus de deux facteurs de risque cardio-vasculaire. Parmi les 112 patients inclus, 90,9% ont au moins reçu

une dose de vaccin contre la COVID-19 et 45% avaient reçu précédemment un traitement par anticorps monoclonaux.

Les données d'efficacité rapportées concernent un nombre très faible de patients et ne peuvent être interprétées.

Aucun effet indésirable en lien avec l'administration de l'anticorps monoclonal Anti-SARS-CoV-2 AZD3152 n'a été signalé sur la période concernée.

En conclusion, les données collectées à ce jour dans cet AC n'apportent pas d'informations supplémentaires sur la balance bénéfices/risques de l'anticorps monoclonal Anti-SARS-CoV-2 AZD3152 dans l'indication du PUT.

Post-note : L'AAC a pris fin le 4 novembre 2024. En effet, l'utilisation de l'AZD3152 n'est plus adaptée dans le contexte épidémiologique actuel, compte-tenu de sa perte d'activité neutralisante sur les variants porteurs de la mutation F456L circulants majoritairement sur le territoire.