

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

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

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°2

Période du 15 avril 2021 au 15 mai 2021

I. Introduction

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

Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 08/03/2021 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante* : « ***L'association Casirivimab et Imdevimab est indiquée dans le traitement des formes symptomatiques légères à modérées de COVID-19 chez les adultes ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de COVID-19 à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

II.1.a/ sur la période considérée

Sur la période du 15 avril au 15 mai 2021, 195 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, ce qui représente une légère augmentation du nombre d'inclusions par rapport à la période mensuelle précédente (n=171). Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont l'Île-de-France (94 patients ; 48,2%) et la Provence-Alpes-Côtes d'Azur (23 patients ; 11,8%).

Parmi les 195 patients inclus, **des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 110 d'entre eux (56,4%).**

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **110 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 59 femmes (53,6%) et 51 hommes (46,4%) ;
- Age médian : 72 ans (23 – 97) ;
- Poids médian : 70 kg (35,5 – 135) ;

- Forme de COVID-19 : légère pour 94 patients (85,5%) et modérée pour 16 patients (14,5%).

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 104 (94,5%) appartenaient à 1 seule catégorie et 6 (5,5%) appartenaient à 2 catégories.

Ils avaient 1 (89 patients ; 80,9%), 2 (17 patients ; 15,5%) ou au moins 3 (4 patients ; 3,6%) facteurs de risque. Les facteurs de risque sont présentés dans le tableau suivant.

Facteurs de risque	Total (N=110)
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	66 (60%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	20 (30,3%)
Transplantation d'organe solide	19 (28,8%)
Chimiothérapie en cours	16 (24,2%)
Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse	13 (19,7%)
Traitement par corticoïde > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	6 (9,1%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	2 (3%)
Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur	1 (1,5%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients à risque de complications	14 (12,7%)
<i>Quel que soit l'âge</i>	3 (21,4%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	2 (14,3%)
Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes	1 (7,1%)
Fibrose pulmonaire idiopathique	0 (0%)
Myopathies avec capacité vitale forcée <70 %	0 (0%)
Sclérose latérale amyotrophique	0 (0%)
Trisomie 21	0 (0%)
Facteur non connu	0 (0%)
<i>Entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies suivantes</i>	11 (78,6%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	9 (64,3%)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	7 (30,4%)
Insuffisance cardiaque	3 (13,0%)
Hypertension artérielle compliquée	2 (8,7%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	1 (4,3%)
Insuffisance rénale chronique	0 (0%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients de plus de 80 ans	36 (32,7%)

Données sur le statut virologique à l'inclusion :

- Valeur Ct disponible chez 32 patients : en moyenne, 20,6 +/- 6,0 cycles et valeur Ct médiane de 20 cycles (11 – 33) ;
- Criblage de variants porteurs de la mutation E484K (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) réalisé pour l'ensemble des patients – résultat disponible pour 39,1% d'entre eux ;

- **14 patients (12,1%) infectés dans une zone où la circulation de ces variants était supérieure à 10%.**

Information sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 110 patients exposés était de 3 jours (0 – 6) [1 donnée manquante (DM)]. **Un patient a reçu le traitement à J6 de l'apparition des 1^{ers} symptômes sans raison connue.**

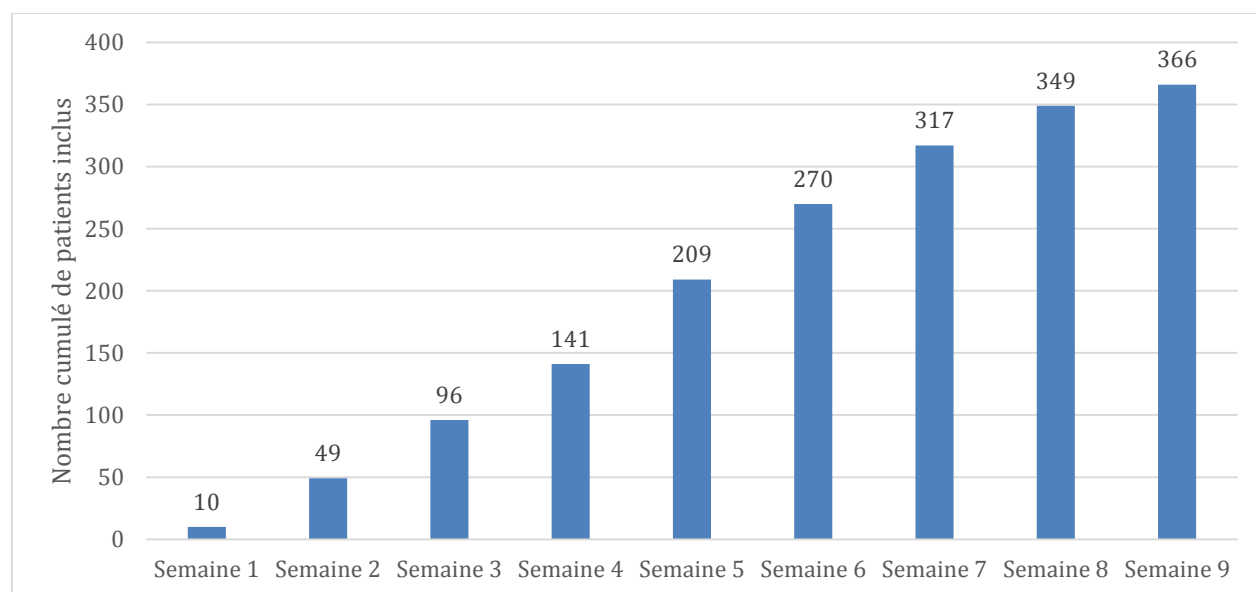
L'administration du traitement a été complète pour 106 patients traités (3 DM). Pour un patient, l'administration était incomplète en raison d'une réaction à la perfusion/hypersensibilité.

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 2021, 366 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte. La dynamique hebdomadaire des inclusions est présente dans la figure suivante.



Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont l'Île-de-France (180 patients ; 49,2%) et le Grand-Est (39 patients ; 10,7%).

Parmi les 366 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 261 d'entre eux (71,3%).

Caractéristiques principales des patients traités :

Les caractéristiques principales des **261 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 138 femmes (52,9%) et 123 hommes (47,1%) ;
 - Age médian : 70 ans (18 – 100) ;
 - Poids médian : 70 kg (35,5 – 135) ;
- Forme de COVID-19 : légère pour 219 patients (83,9%) et modérée pour 42 patients (16,1%).

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 238 (91,2%) appartenait à 1 seule catégorie et 23 (8,8%) appartenait à 2 catégories.

Ils avaient 1 (205 patients ; 78,5%), 2 (43 patients ; 16,5%) ou au moins 3 (13 patients ; 5%) facteurs de risque.

Facteurs de risque	Total (N=261)
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	169 (64.8%)
Chimiothérapie en cours	55 (32.5%)
Transplantation d'organe solide	48 (28.4%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	39 (23.1%)
Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse	28 (16.6%)
Traitement par corticoïde > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	16 (9.5%)
Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur	6 (3.6%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	5 (3%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients à risque de complications	43 (16,5%)
<i>Quel que soit l'âge</i>	14 (32,6%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	7 (16,3%)
Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes	4 (9,3%)
Fibrose pulmonaire idiopathique	2 (4,6%)
Myopathies avec capacité vitale forcée <70 %	1 (2,3%)
Sclérose latérale amyotrophique	0 (0%)
Trisomie 21	0 (0%)
Facteur non connu	0 (0%)
<i>Entre 70 et 80 ans avec au moins une des pathologies suivantes</i>	29 (67,4%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	15 (34,9%)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	15 (34,9%)
Insuffisance cardiaque	7 (16,3%)
Hypertension artérielle compliquée	7 (16,3%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	5 (11,6%)
Insuffisance rénale chronique	3 (7%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients de plus de 80 ans	72 (27,6%)

Données sur le statut virologique à l'inclusion :

- Valeur Ct disponible chez 82 patients : en moyenne, 21,6 +/- 6,5 cycles et valeur Ct médiane de 20 cycles (11 – 39) ;

- Criblage de variants porteurs de la mutation E484K (ou d'autres mutations selon les préconisations des CNR des virus respiratoires) réalisé pour l'ensemble des patients – résultat disponible pour 34,1% d'entre eux ;
- **22 patients (8,5%) infectés dans une zone où la circulation de ces variants était supérieure à 10%.**

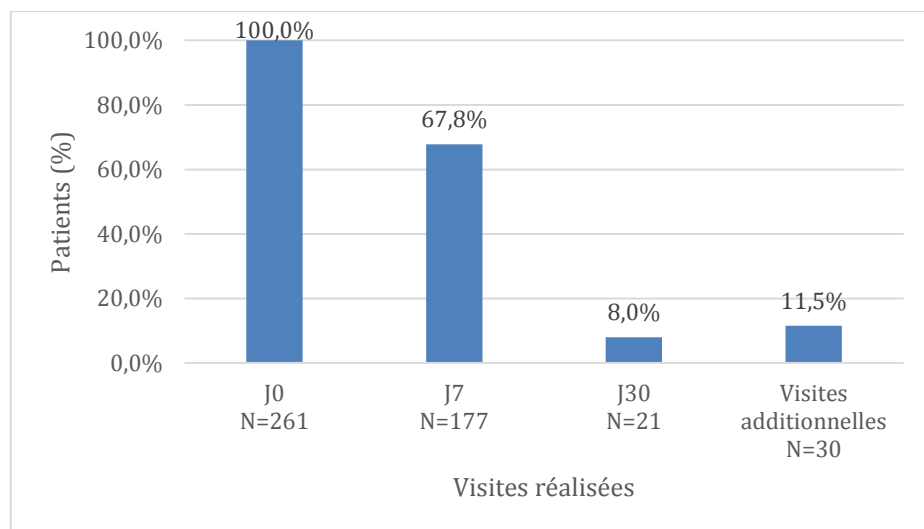
Information sur l'administration du traitement :

Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 261 patients exposés était de 3 jours (0 – 6) (1 DM). **Deux patients ont reçu le traitement à J6 de l'apparition des 1^{ers} symptômes sans raison connue.**

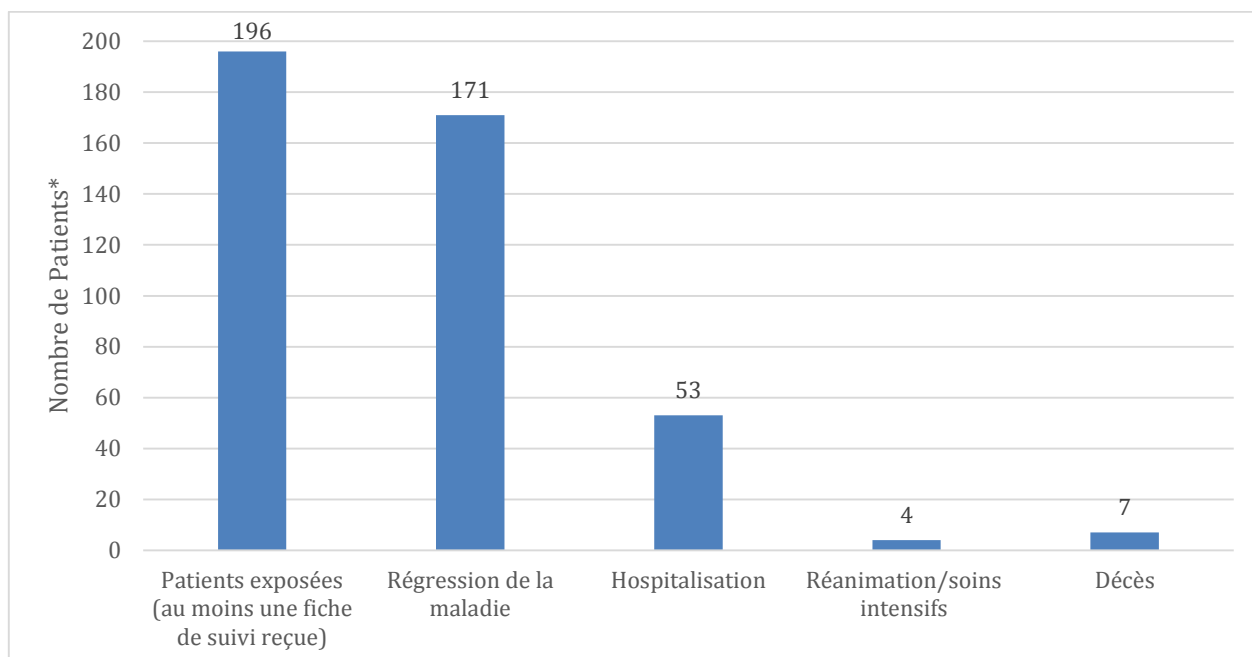
L'administration du traitement était complète pour 253 patients traités (99,2%) (5 DM). Pour 2 patients, l'administration était incomplète en raison d'une réaction à la perfusion / hypersensibilité.

Données de suivi

Parmi les 261 patients exposés, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 196 patients (soit un taux de retour de 75,1%). Pour les 65 autres, seule la fiche d'administration à J0 a été renseignée.



Parmi les 196 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 171 d'entre eux (87,2%). 53 patients (27%) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 dont 4 (2,0%) avec prise en charge en soins intensifs ou réanimation. **Au cours de l'ATU, 7 décès (3,6%) ont été rapportés dont 3 en raison de la COVID-19.**



*Un patient peut figurer dans plusieurs catégories.

Les causes des 7 décès rapportés étaient les suivantes : COVID-19 (3), mort subite / suspicion d'embolie pulmonaire (1), sepsis (1) et hydrothorax sur cirrhose décompensée + COVID-19 sur emphysème (1). Un cas a été rapporté via le CRPV chez un homme de 75 ans dont la cause selon les médecins semble être une défaillance cardiaque non relié à l'administration de l'association casirivimab/imdevimab

Visite à J7 : 177 patients sur les 271 traités (67.8%). A J7, parmi les 115 patients positifs, 92 patients (80%) avaient une valeur de Ct disponible dont la valeur médiane était de 29 cycles (17 – 38) et la valeur moyenne de 29,2 cycles \pm 4,8. Cinquante-sept (62%) avait une valeur de Ct inférieur à 31. Sur les 37 patients avec une valeur de Ct à l'inclusion et à J7, une absence de décroissance de la charge virale était rapportée pour 9 patients (24,3%). Les résultats disponibles de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS étaient les suivants : variant anglais (38), charge virale insuffisante (12), variant sauvage (9), en cours (7), VUM 20A/440K (2) et variant brésilien (1). Pour 23 patients, le résultat n'était pas exploitable.

Visite à J30 : 21 patients sur les 271 traités (8.0%)

A J30, parmi les 6 patients positifs, 5 patients (83,3%) avaient une valeur de Ct disponible dont la valeur médiane était de 31 cycles (28 – 40) et la valeur moyenne de 32,4 cycles \pm 4,8. Deux patients (40%) avait une valeur de Ct inférieur à 31. Sur les 4 patients avec une valeur de Ct à l'inclusion et à J30, une absence de décroissance de la charge virale était rapportée pour 1 patient (25%). Les résultats disponibles de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS étaient les suivants : variant anglais (2) et charge virale insuffisante (2) (2 DM).

II.2. Données de pharmacovigilance

II.2.a / sur la période considérée

Sept cas de pharmacovigilance concernant les patients inclus dans l'ATUc ont été rapportés sur la période du 15 avril 2021 au 15 mai 2021.

Il s'agit de 2 cas de réactions liées à la perfusion/hypersensibilité et un cas d'hypotension aiguë (Effets indésirables décrits dans le RCP), 2 cas d'insuffisance rénale aiguë et diarrhée virale (après documentation auprès du centre concerné, il s'avère que ces deux cas concernaient deux patients traités par l'association bamlanivimab/etesevimab), un cas d'œdème aigu pulmonaire avec détresse respiratoire et un cas ayant rapporté une fièvre, une hypertension, une confusion avec agitation et un état de mal épileptique.

Sur la période, six décès ont été colligés via les fiches de suivi. Aucun n'a fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance par les professionnels de santé.

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 mai 2021)

Onze cas de pharmacovigilance (10 cas graves dont un cas d'évolution fatale) ont été rapportés chez les patients inclus dans l'ATUc sur la période de deux mois depuis le début de l'ATU. Ces cas comprenaient 20 effets indésirables.

Les EI majoritairement rapportés sont attendus dans le RCP et de type réaction à la perfusion/hypersensibilité (correspondant à 5 cas).

SOC MedDRA PT	Nb EI graves		Nb EI non graves		Nb Total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Affections cardiaques						
arrêt cardiaque	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Affections cardiaques"	0	1	0	0	0	1
Affections du système immunitaire						
hypersensibilité	3	0	0	0	3	0
Total SOC "Affections du système immunitaire"	3	0	0	0	3	0
Infections et infestations						
diarrhée virale	0	0	0	2	0	2
Total SOC "Infections et infestations"	0	0	0	2	0	2
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures						
réaction liée à la perfusion	2	0	0	0	2	0
Total SOC "Lésions, intoxications et complications liées aux procédures"	2	0	0	0	2	1

Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
fièvre	1	0	0	0	2	0
Total SOC "Troubles généraux et anomalies au site d'administration"	1	0	0	0	2	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
oedème aigu pulmonaire	0	1	0	0	0	1
détresse respiratoire	2	0	0	0	2	0
Total SOC "Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales"	2	1	0	0	2	1
Affections du système nerveux						
état de mal épileptique	0	1	0	0	0	1
Total SOC "Affections du système nerveux"	0	1	0	0	0	2
Affections psychiatriques						
agitation	0	1	0	0	0	1
état confusionnel	0	1	0	0	0	1
Total SOC « Affections psychiatriques »	0	2	0	0	0	2
Affections rénales et urinaires						
insuffisance rénale aiguë	0	2	0	0	0	2
Total SOC "Affections rénales et urinaires"	0	2	0	0	0	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Rash maculo-papuleux	0	0	1	0	1	0
Total SOC "Affections de la peau et du tissu sous-cutané"	0	0	1	0	1	0
Affections vasculaires						
hypertension	0	1	0	0	0	1
hypotension	1	0	0	0	1	0
Total SOC "Affections vasculaires"	1	1	0	0	1	1
TOTAL	9	8	1	2	10	10

Depuis le début de l'ATUc, sept cas de décès ont été colligés via les fiches de suivi et/ou déclarés par les professionnels de santé au 15 mai 2021. Parmi eux, un cas d'évolution fatale a fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance au CRPV : il s'agit d'un 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 liée à l'administration de l'association casirivimab/imdevimab.

Les autres EI ont été rapportés de façon isolée et l'analyse des cas correspondants n'apporte pas de commentaire particulier.

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

II.3 Situations particulières

Par ailleurs, au 15 mai et depuis le début de l'ATU, 12 patients ont reçu à titre dérogatoire l'association casirivimab/imdevimab.

Trois patients ont présenté des effets indésirables: un cas de fièvre, instabilité hémodynamique et syndrome de détresse respiratoire chez un jeune homme de 18 ans porteur d'un déficit immunitaire combiné sévère, un cas de fracture fémorale secondaire à une chute chez un enfant de 2 ans porteur de la maladie de Pompe et un cas d'anosmie chez une femme de 64 ans. Les autres patients n'ont pas eu d'effet indésirable.

Conclusion

Les données collectées au cours de cette 2nde période allant du 15 avril au 15 mai 2021 ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de l'association casirivimab/imdevimab dans l'indication de l'ATU de cohorte.