

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

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

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°1

Période du 17 mars 2021 au 14 avril 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*
- o *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.

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 17 mars au 14 avril 2021, 171 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte. Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont l'Île-de-France (86 patients ; 50,3%) et le Grand-Est (22 patients ; 12,9%). Parmi les 171 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 111 d'entre eux (64,9%).

Les caractéristiques principales des **111 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 58 hommes (52,3%) et 53 femmes (47,7%) ;
- Age médian : 68 ans (18 – 100) ;
- Poids médian : 73 kg (45 – 132) ;
- Forme de COVID-19 : légère pour 90 patients (81,1%) et modérée pour 21 patients (18,9%) ;
- Valeur Ct disponible chez 30 patients : en moyenne, 21,9 +/- 5,6 cycles et valeur Ct médiane de 21 cycles (15 – 34) ;
- 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 30,6% d'entre eux ;
- 7 patients (6,3%) infectés dans une zone où la circulation de ces variants était supérieure à 10%.

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 96 (86,5%) appartenaient à 1 seule catégorie et 15 (13,5%) appartenaient à 2 catégories.

Ils avaient 1 (81 patients ; 73%), 2 (21 patients ; 18,9%) ou au moins 3 (9 patients ; 8,1%) facteurs de risque. Les facteurs de risque sont présentés dans le tableau suivant.

Facteurs de risque	Total (N=111)
Déficit immunitaire lié à une pathologie ou à des traitements	79 (71.2%)
Chimiothérapie en cours	29 (36.7%)
Transplantation d'organe solide	21 (26.6%)
Traitement immunosuppresseur incluant rituximab	16 (20.3%)
Maladie rénale avec DFG <30 mL/min ou dialyse	13 (16.5%)
Traitement par corticoïde > 10mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 2 semaines	9 (11.4%)
Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur	4 (5.1%)
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	2 (2.5%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients à risque de complications	23 (20.7%)
<i>Quel que soit l'âge</i>	8 (34.8%)
Autres pathologies rares définies par les FSMR	4 (17.4%)
Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes	2 (8.7%)
Fibrose pulmonaire idiopathique	1 (4.3%)
Myopathies avec capacité vitale forcée <70 %	1 (4.3%)
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>	15 (65.2%)
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	7 (46.7%)
Diabète (de type 1 et de type 2)	6 (40%)
Insuffisance cardiaque	4 (26.7%)
BPCO et insuffisance respiratoire chronique	3 (20%)
Hypertension artérielle compliquée	3 (20%)
Insuffisance rénale chronique	3 (20%)
Facteur non connu	0 (0%)
Patients de plus de 80 ans	24 (21.6%)

Le délai médian entre l'apparition des 1^{ers} symptômes et l'administration du traitement chez les 111 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 tous les patients traités (3 DM).

Données de suivi

Parmi les 111 patients exposés, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 44 patients (soit un taux de retour de 39,6%). Le détail de ces fiches est disponible dans le tableau ci-dessous.

Fiches de suivi renseignées	N(%) de patients avec une fiche de suivi renseignée (N=111)
Fiche d'administration J0	111 (100%)
Fiche de suivi n°1	44 (39.6%)
Fiche de suivi n°2	1 (0.9%)

Parmi les 44 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 39 d'entre eux (88,6%). 14 patients (31,8%) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 dont 1 avec prise en charge en soins intensifs ou réanimation. Au cours de la période, un décès a été rapporté (selon un cas de pharmacovigilance).

Parmi les 44 visites de suivi n°1 renseignées, 42 sont considérées à J7 car elles ont eu lieu entre 6 et 9 jours après l'administration du traitement.

A J7, 25 patients (64,1%) avaient un statut virologique SARS-CoV-2 positif par test RT-PCR nasopharyngé et 14 (35,9%) avaient un statut virologique SARS-CoV-2 négatif (3 DM). Parmi les patients positifs à J7, 21 patients (100%) (4 DM) avait une valeur de Ct disponible dont la valeur médiane était de 30 cycles (24 – 38) et la valeur moyenne de 30,6 cycles \pm 3,9. Douze (57,1%) (4 DM) avait une valeur de Ct inférieur à 31. Les résultats de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS à J7 étaient disponibles pour 17 des 25 patients positifs : le SARS-CoV-2 était de type sauvage pour 3 patients et le variant anglais a été identifié pour 6 patients. La charge virale n'était pas suffisante pour 3 patients et pour un patient, le résultat était en cours. Le résultat était inexploitable pour 4 patients.

Le seul patient ayant eu une visite supplémentaire avait un statut virologique SARS-CoV-2 positif par test RT-PCR nasopharyngé à J16. La valeur du Ct était de 30 cycles (même valeur à la demande d'accès et à J7). Le résultat de la RT-PCR de criblage et du séquençage NGS à J16 était inexploitable.

II.1.b/ en cumulé

NA

II.2. Données de pharmacovigilance

Quatre cas d'effets indésirables (3 cas graves et 1 cas non grave) ont été rapportés sur la période du 17 mars au 14 avril dans le cadre de l'ATU de cohorte : 2 cas de réactions liées à la perfusion (EI décrit dans le RCP), un cas de rash maculo-papuleux et un cas de décès survenu 12h après administration de l'association Casirivimab/Imdevimab chez un patient de 75 ans préalablement admis en décompensation d'une fibrillation auriculaire connue et en détresse respiratoire dont

la cause du décès semble être une défaillance cardiaque et non relié à l'administration de l'association Casirivimab/Imdevimab.

Il n'y a pas eu de signal de pharmacovigilance mis en évidence dans le cadre de l'ATU sur la période considérée.

II.3 Situations particulières

Par ailleurs, 3 patients pédiatriques âgés de 4, 7 et 11 ans et porteurs du syndrome APECED ont reçu à titre dérogatoire l'association Casirivimab/Imdevimab. Il n'y a pas eu d'effet indésirable rapporté chez ces patients.

Conclusion

Les données collectées au cours de cette 1^{ère} période allant du 17 mars au 14 avril 2021 ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de l'association casirivimab/imdevimab dans l'indication de l'ATU de cohorte.