

## AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

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

#### RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°4

Période du 16 juin 2021 au 15 août 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 16 juin au 15 août 2021, 277 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, ce qui représente une forte augmentation du nombre d'inclusions par rapport à la période mensuelle précédente (n=42).

Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont l'Occitanie (86 patients ; 31,0%) et l'Île-de-France (54 patients ; 19,5%).

Parmi les 277 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 114 d'entre eux (41,2%) (1 inclus selon l'ancienne indication et 113 ont été inclus selon la nouvelle).

*Caractéristiques principales des patients traités :*

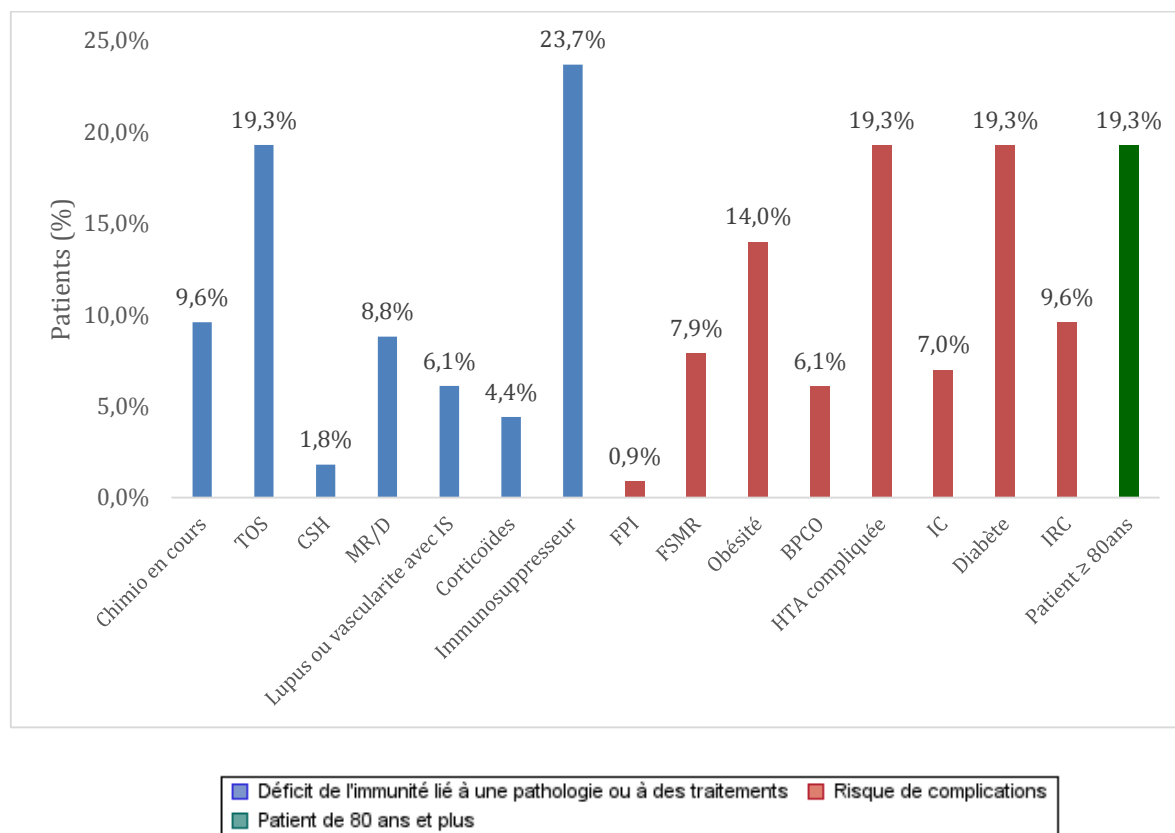
Les caractéristiques principales des **114 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 56 hommes (49,1%) et 58 femmes (50,9%) ;
- Age médian : 57,5 ans (15 – 95) ;
- Poids médian : 70 kg (41,9 – 140) ;
- Forme de COVID-19 : asymptomatique pour 6 patients (5,3 %), légère pour 94 patients (87,0%) et modérée pour 14 patients (13,0%).

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 77 (67,5 %) appartenaient à 1 seule catégorie et 37 (32,5 %) appartenaient à 2 catégories.

Ils avaient 1 (62 patients ; 54,4 %), 2 (29 patients ; 25,4 %) ou au moins 3 facteurs de risque (23 patients ; 20,2 %)

### Catégories et facteurs de risque des patients exposés (période)



TOS : Transplantation d'organe solide

CSH : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

MR/D : Maladie rénale avec DGF<30 mL/min ou dialyse

Lupus ou vascularite avec IS : Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

FSMR : Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares

BPCO : BPCO et insuffisance respiratoire chronique

HTA compliquée : Hypertension artérielle compliquée

IRC : Insuffisance rénale chronique

#### Données sur le statut virologique à l'inclusion :

- Valeur Ct disponible chez 78 patients : en moyenne, 20,9 +/- 7,0 cycles et valeur Ct médiane de 19,0 cycles (11 – 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 112 patients – résultat disponible pour 24 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.
- **55 patients (51,4%) 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<sup>ers</sup> symptômes et l'administration du traitement chez les 114 patients exposés était de 3 jours (0 – 6).

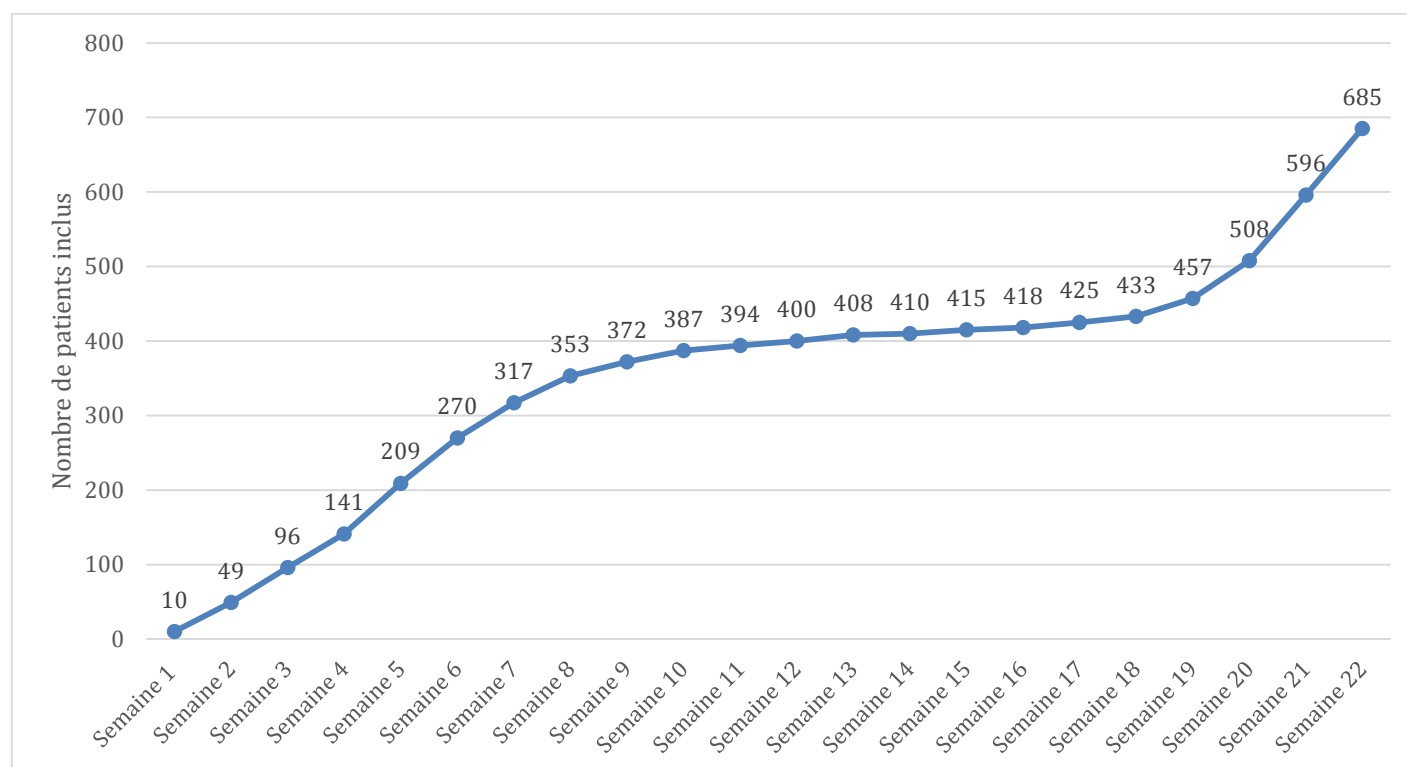
L'administration du traitement était complète pour 111 patients traités (99,1 %) (2 données manquantes (DM), 1 administration incomplète).

#### *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, 685 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte. La dynamique hebdomadaire des inclusions est représentée dans la figure suivante.



Les régions les plus représentées en nombre de patients inclus sont l'Île-de-France (258 patients ; 37,7%) et l'Occitanie (113 patients ; 16,5%).

Parmi les 685 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 456 d'entre eux (66,6%).

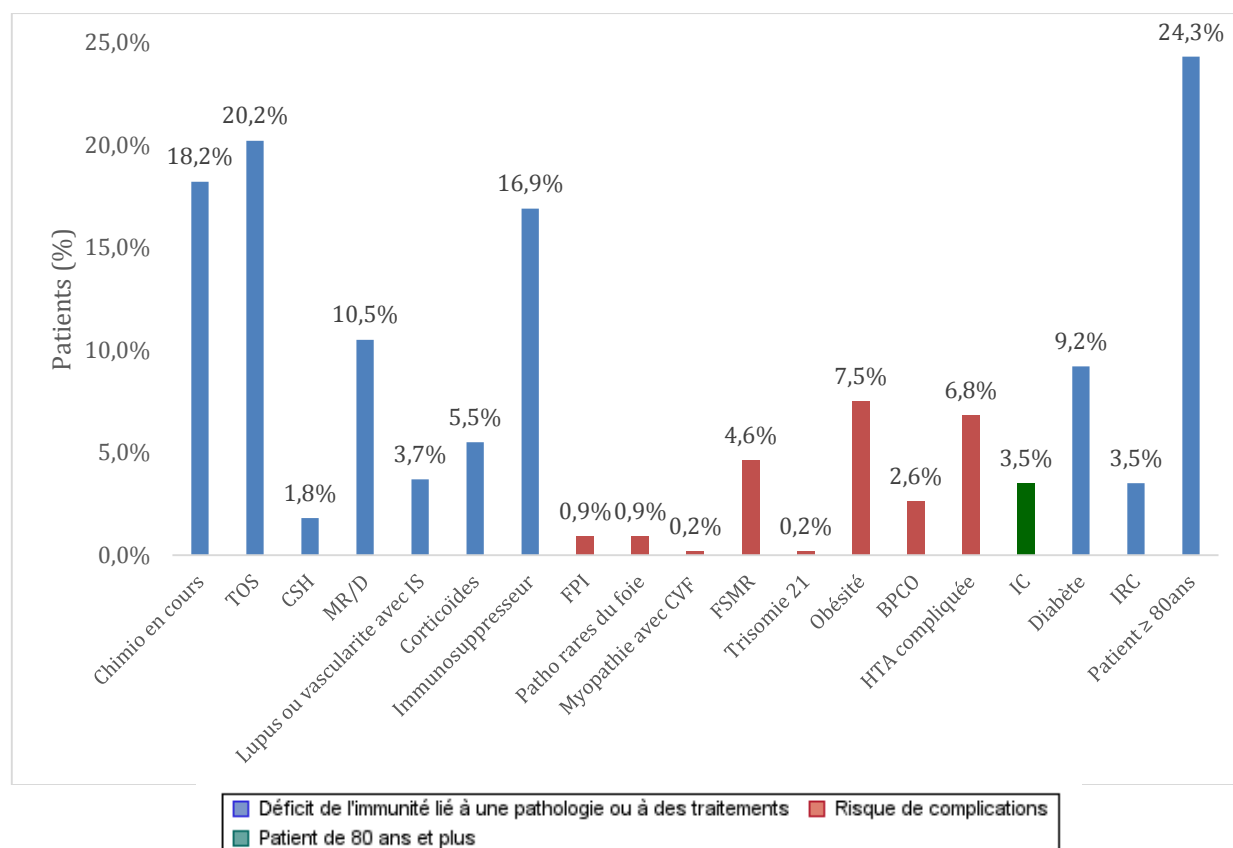
#### *Caractéristiques principales des patients traités :*

Les caractéristiques principales des **456 patients confirmés exposés** sont les suivantes :

- 238 femmes (52,2%) et 218 hommes (47,8%) ;
- Age médian : 66 ans (15 – 100) ;
- Poids médian : 70 kg (35,5 – 207) ;
- Forme de COVID-19 : asymptomatique) pour 8 patients (1,8 %), légère pour 382 patients (85,3%) et modérée pour 66 patients (14,7%).

Parmi les 3 catégories de patients à risque d'évolution vers une forme grave du COVID-19, 387 (84,9 %) appartenaient à 1 seule catégorie et 69 (15,1 %) appartenaient à 2 catégories.

Ils avaient 1 (328 patients ; 71,9,8 %), 2 (88 patients ; 19,3 %) ou au moins 3 (40 patients ; 8,8 %) facteurs de risque.



TOS : Transplantation d'organe solide

CSH : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

MR/D : Maladie rénale avec DGF < 30 mL/min ou dialyse

Lupus ou vascularite avec IS : Lupus systémique ou vascularite avec traitement immunosuppresseur

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

Myopathies avec CVF : Myopathies avec capacité vitale forcée < 70 %

FSMR : Autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

HTA compliquée : Hypertension artérielle compliquée

IC : Insuffisance cardiaque

IRC : Insuffisance rénale chronique

*Données sur le statut virologique à l'inclusion :*

- Valeur Ct disponible chez 266 patients : en moyenne, 20,7 +/- 6,5 cycles et valeur Ct médiane de 19 cycles (7 – 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 454 patients (99,6%) – résultat disponible pour 143 d'entre eux au moment de l'inclusion [3 (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.

**Résultat du criblage chez les patients exposés (cumul)**

Variables	Total (N=456)
Variant	
Manquant	165
Autre	35 (12.1%)
Autre variant porteur de la mutation 484	1 (0.3%)
Souche sauvage	22 (7.6%)
Variant 20A/484Q (Indien)	32 (11%)
Variant 20H/501Y.V2 (Sud Africain)	5 (1.7%)
Variant 20I/501Y.V1 (Britannique)	187 (64.5%)
Variant 20I/501Y.V1 (Britannique) avec mutation 484	6 (2.1%)
Variant 20J/501Y.V3 (Brésilien)	2 (0.7%)
Mutation	
Manquant	356
Autre	10 (10.1%)
E484K	1 (1%)
E484Q	1 (1%)
L452R	51 (51.5%)
L452R + Autre	1 (1%)
N501Y	29 (29.3%)
N501Y + Autre	4 (4%)
N501Y + E484K	1 (1%)
N501Y + E484K + Autre	1 (1%)

- **87 patients (19,6%) infectés dans une zone où la circulation de ces variants était supérieure à 10%.**

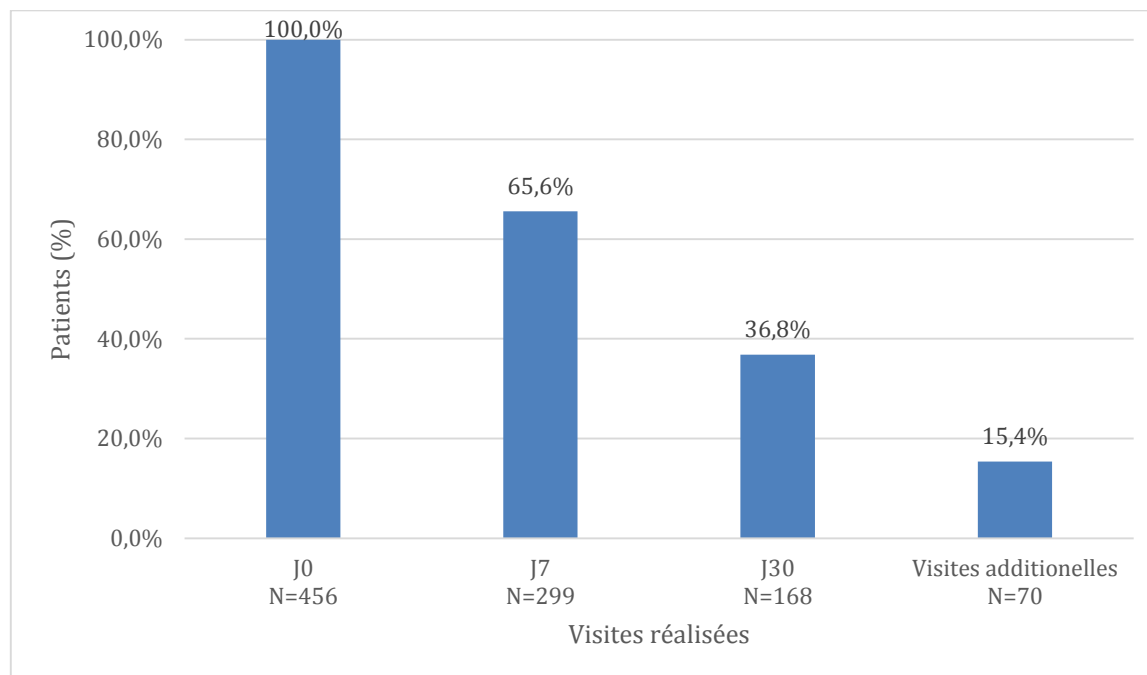
*Information sur l'administration du traitement :*

Le délai médian entre l'apparition des 1<sup>ers</sup> symptômes et l'administration du traitement chez les 456 patients exposés était de 3 jours (0 – 6) (10 DM). **Trois patients ont reçu le traitement à J6 de l'apparition des 1<sup>ers</sup> symptômes sans raison connue.**

L'administration du traitement était complète pour 441 patients traités (99,3%) (12 DM). Pour 3 patients, l'administration était incomplète en raison en raison d'une réaction à la perfusion / hypersensibilité (1) et deux effets indésirables (vomissement en fin de perfusion (1) et allergie (1).

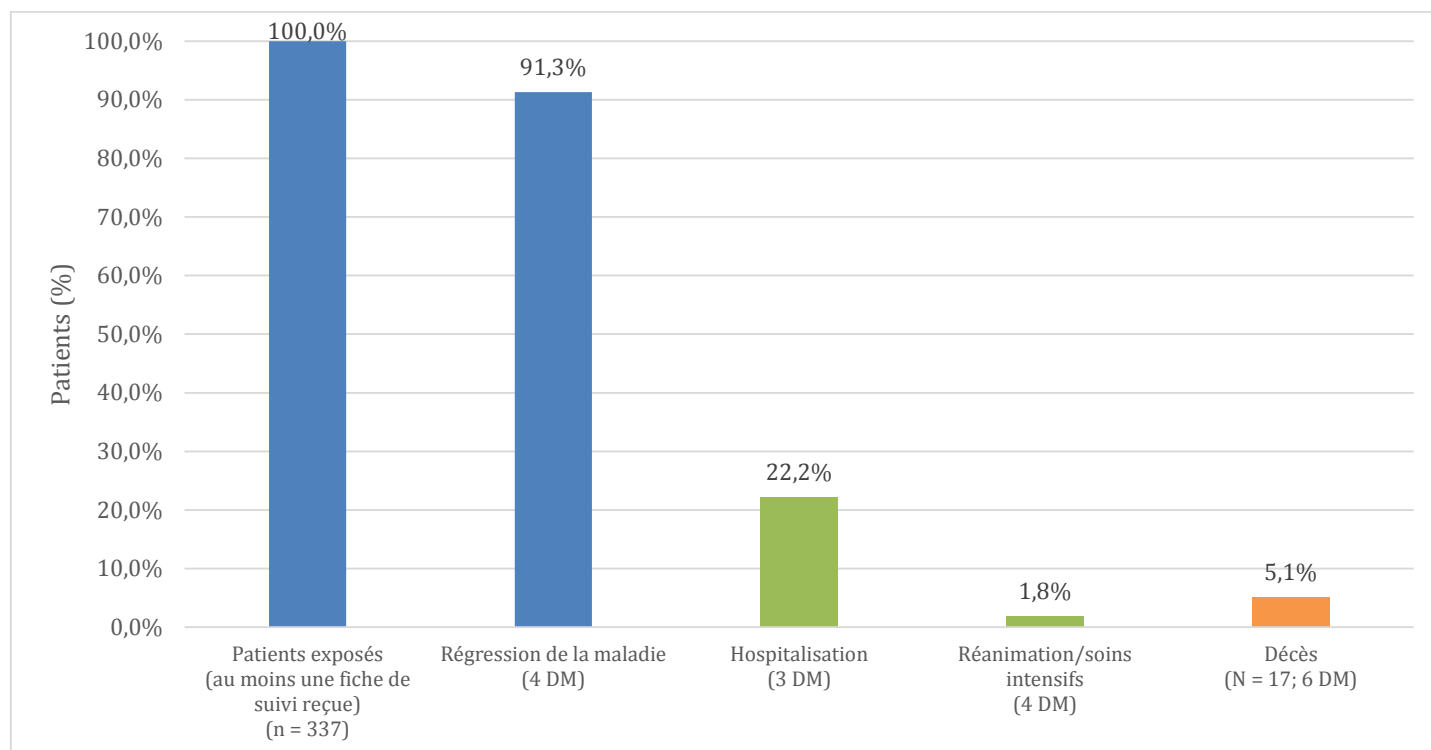
### Données de suivi

Parmi les 456 patients exposés, des fiches de suivi médical ont été renseignées pour 337 patients (soit un taux de retour de 73,9%). Pour les 119 autres, seule la fiche d'administration à J0 a été renseignée.



Parmi les 337 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 304 d'entre eux (91,3 %) (4 DM). 74 patients des patients (22,2 %) (3 DM) ont été hospitalisés du fait de la COVID-19 dont 6 (soit 1,8 % (4 DM) de l'ensemble des patients exposés avec au moins une fiche de suivi) avec prise en charge en soins intensifs ou réanimation. Au cours de l'ATUc, 17 (5, 1 %) décès ont été rapportés dont 3 (0,9%) en raison de la COVID-19.





*\*Un patient peut figurer dans plusieurs catégories.*

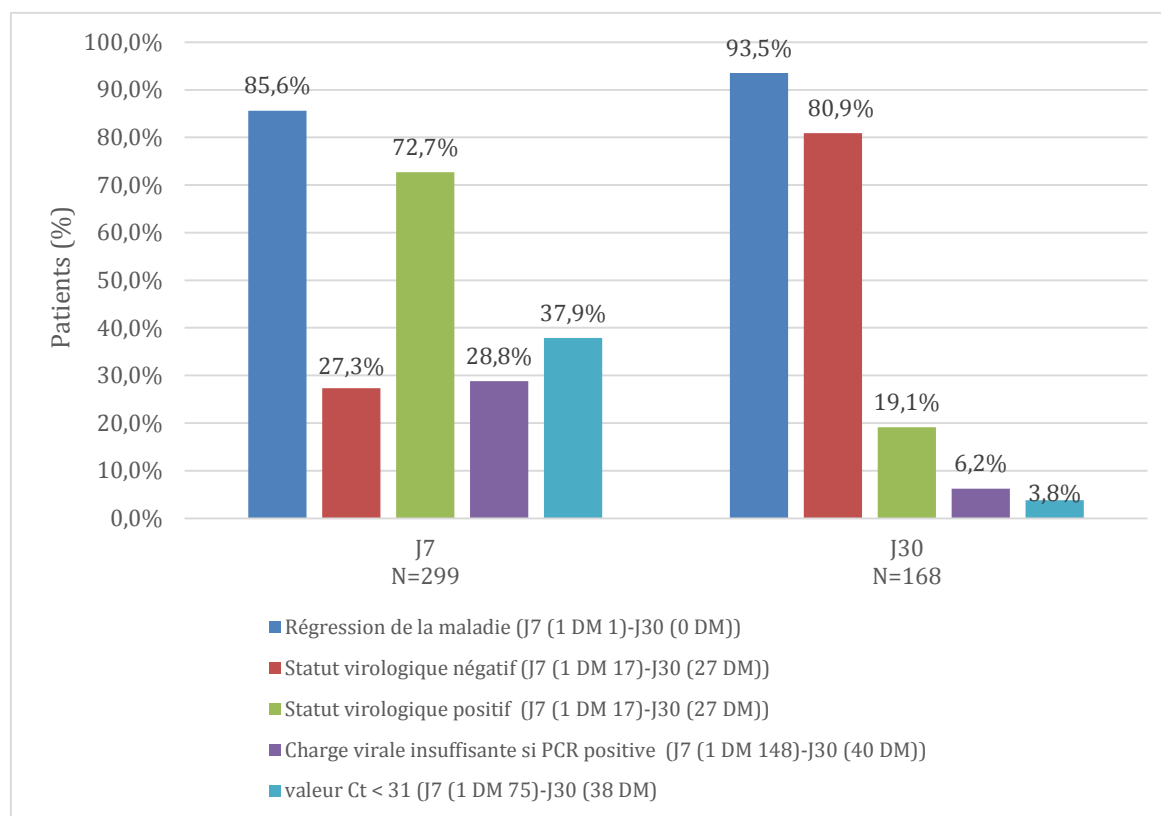
Les causes des 17 décès rapportés étaient les suivantes : la COVID-19 (3), mort subite / suspicion d'embolie pulmonaire (2), sepsis (1), hydrothorax sur cirrhose décompensée + COVID-19 sur emphysème évolué (1), défaillance cardiaque (1), hémorragie digestive (1), choc post-prothèse aortique abdominale (1), cancer (1), échec du traitement (1), pneumopathie d'inhalation (2), dénutrition / altération de l'état général /alzheimer (1), escarre sacrée nécrotique (1) et accident vasculaire cérébrale/ hématome du psoas / ischémie aiguë des membres inférieurs (1).

Visite à J7 : 299 patients sur les 456 exposés (65,6%).

A J7, parmi les 205 patients positifs (72,7 % des patients avec visite J7 (17 DM), 147 patients (71,7%) avaient une valeur de Ct disponible dont la valeur médiane était de 30 cycles (17 – 40) et la valeur moyenne de 29,4 cycles  $\pm$  5. Pour 85 d'entre eux (57,8%, soit 37,9 % des patients avec visite à J7 (75 DM)), la valeur de Ct était inférieure à 31. Parmi les patients positifs, 39 avaient une charge virale insuffisante. Sur les 110 patients avec une valeur de Ct à l'inclusion et à J7, une absence de décroissance de la charge virale était rapportée pour 14 patients (12,7%).

Visite à J30 : 168 patients sur les 456 exposés (36,8%).

A J30, parmi les 27 patients positifs (19,1 % des patients avec visite J30 (27 DM), 16 patients (59,3%) avaient une valeur de Ct disponible dont la valeur médiane était de 32,5 cycles (17 – 41) et la valeur moyenne de 32,2 cycles  $\pm$  6,6. Pour 5 d'entre eux (31,3%, soit 3,8 % des patients avec visites à J30 (38 DM)), la valeur de Ct était inférieure à 31. Parmi les patients positifs, 9 avaient une charge virale insuffisante. Sur les 16 patients avec une valeur de Ct à l'inclusion et à J30, une absence de décroissance de la charge virale a été rapportée pour 1 patient (6,3%).



## II.2. Données de pharmacovigilance

### II.2.a / sur la période considérée

10 nouveaux cas de pharmacovigilance (9 cas graves, dont 6 d'évolution fatale) concernant les patients inclus dans l'ATUc ont été rapportés sur la période du 16 juin 2021 au 15 août 2021 :

- Un cas rapporte un EI attendu (éruption urticarienne) évocateur d'une réaction à la perfusion, résolutive rapidement sous antihistaminiques.
- Un cas rapporte un EI attendu, à savoir une réaction à la perfusion, sans plus de précision.
- Un cas rapporte quatre EI inattendus (dyspnée, épanchement pleural, épanchement péricardique et dysfonction ventriculaire gauche) dans un contexte de lupus érythémateux systémique (atteinte rénale et articulaire). Une possible séquelle de myocardite lupique passée inaperçue est envisagée. Toutefois, au vu du caractère mal expliqué au moment de la notification de la dysfonction cardiaque, le rôle de l'administration de l'association casirivimab/imdevimab ne peut être écarté.
- Un cas rapporte une erreur médicamenteuse (administration de l'association casirivimab/imdevimab chez un patient ayant une PCR SARS COV2 négative)
- Six cas d'évolution fatale à mettre en regard de la mise en place d'alerte sur certains items des fiches de suivi pour documenter de manière sollicités certaines situations dont les décès, et ce de manière rétrospective et prospective. Tous ces 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.

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 août 2021)*

34 cas de pharmacovigilance (30 cas graves dont 17 cas d'évolution fatale) ont été rapportés chez les patients inclus dans l'ATUc sur la période de cinq mois depuis le début de l'ATU. Ces cas comprenaient 55 effets indésirables.

Les EI rapportés sont présentés dans le tableau ci-après.

SOC MedDRA PT	Nb EI graves		Nb EI non graves		Nb Total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
<b>Blood and mediastinal disorders</b>						
thrombotic microangiopathy	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Blood and mediastinal disorders"</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Cardiac disorders</b>						
cardiac arrest	0	1	0	0	0	1
pericardial effusion	0	1	0	0	0	1
left ventricular dysfunction	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Cardiac disorders"</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>						
vomiting	0	0	1	0	1	0
gastrointestinal haemorrhage	0	1	0	0	0	1
melena	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Gastrointestinal disorders"</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>General disorders and administration site conditions</b>						
pyrexia	2	0	0	0	2	0
sudden death	0	3	0	0	0	3
general physical health deterioration	0	1	0	0	0	1
treatment failure	0	1	0	0	0	1
failure to thrive syndrome	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "General disorders and administration site conditions"</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
<b>Immune system disorders</b>						
hypersensitivity	2	0	0	0	2	0
immunosuppression	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Immune system disorders"</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>Infections and infestations</b>						
sepsis	0	1	0	0	0	1
covid 19	0	1	0	0	0	1
tuberculosis	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Infections and infestations"</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>Investigations</b>						
red blood cell count decreased	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Investigations"</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

SOC MedDRA PT	Nb EI graves		Nb EI non graves		Nb Total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>						
infusion related reaction	1	0	0	0	1	0
incorrect dose administrated	0	1	0	0	0	1
product administration error	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Injury, poisoning and procedural complications"</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>						
malnutrition	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Metabolism and nutrition disorders"</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Musculoskeletal and connective disorders</b>						
hematoma muscle	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Musculoskeletal and connective disorders"</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Nervous system disorders</b>						
status epilepticus	0	1	0	0	0	1
dementia Alzheimer's type	0	1	0	0	0	1
cerebrovascular accident	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Nervous system disorders"</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>						
acute pulmonary oedema	0	1	0	0	0	1
respiratory distress	2	0	0	0	2	0
pneumopathy	0	1	0	0	0	1
pulmonary embolism	0	1	0	0	0	1
multifactorial respiratory failure	0	1	0	0	0	1
dyspnea	0	1	0	0	0	1
pleural effusion	0	1	0	0	0	1
aspiration pneumonia	0	2	0	0	0	2
hemoptysis	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Respiratory, thoracic and mediastinal disorders"</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>9</b>
<b>Psychiatric disorders</b>						
agitation	0	1	0	0	0	1
confusional state	0	1	0	0	0	1
mutism	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Psychiatric disorders"</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>						
rash maculo-papular	0	0	1	0	1	0
palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	0	0	1	0	1
urticaria eruption	0	0	1	0	0	1
skin necrosis	0	1	0	0	0	1

SOC MedDRA PT	Nb EI graves		Nb EI non graves		Nb Total d'EI	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
<b>Total SOC "Skin and subcutaneous tissue disorders"</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
<b>Surgical and medical procedures</b>						
medical device change	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Surgical and medical procedures"</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Vascular disorders</b>						
hypertension	0	1	0	0	0	1
hypertension flare	0	1	0	0	0	1
hypotension	2	0	0	0	2	0
shock haemorrhagic	0	1	0	0	0	1
ischemia	0	1	0	0	0	1
<b>Total SOC "Vascular disorders"</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>42</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>44</b>

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 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 de cohorte, 17 cas d'évolution fatale ont été colligés dans les fiches de suivi et/ou déclarés par les professionnels de santé. Parmi eux, 3 cas ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance au 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.

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 août et depuis le début de l'ATU, 24 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. Deux patients sont décédés : la cause rapportée est respectivement une progression de la maladie Covid 19 et une hémoptysie. Pas d'EI rapporté pour les 19 autres patients.

### **Conclusion**

Les données collectées au cours de cette 4ème période allant du 16 juin au 15 août 2021 ne modifient pas le rapport bénéfice/risque de l'association casirivimab/imdevimab dans l'indication de l'ATU de cohorte.