
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [EVUSHELD – tixagévimab / cilgavimab]

Rapport n° 2 Période du 16 janvier 2022 au 15 février 2022

1- Introduction

Le 09/12/2021, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament EVUSHELD® (Tixagévimab 150 mg, solution injectable / Cilgavimab 150 mg, solution injectable) administré par voie Intra-Musculaire dans l'indication : Prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus : • Insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-MIE OU • Non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19. L'association de tixagévimab et de cilgavimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2. Cette indication est susceptible d'évoluer en fonction de l'état des connaissances scientifiques et du contexte épidémiologique]

Cet accès précoce a débuté avec l'inclusion du premier patient le 15 décembre 2021.

Le 25 mars 2022, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée pour EVUSHELD® par la Commission Européenne.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Figure 1 : Disposition des patients (Période)

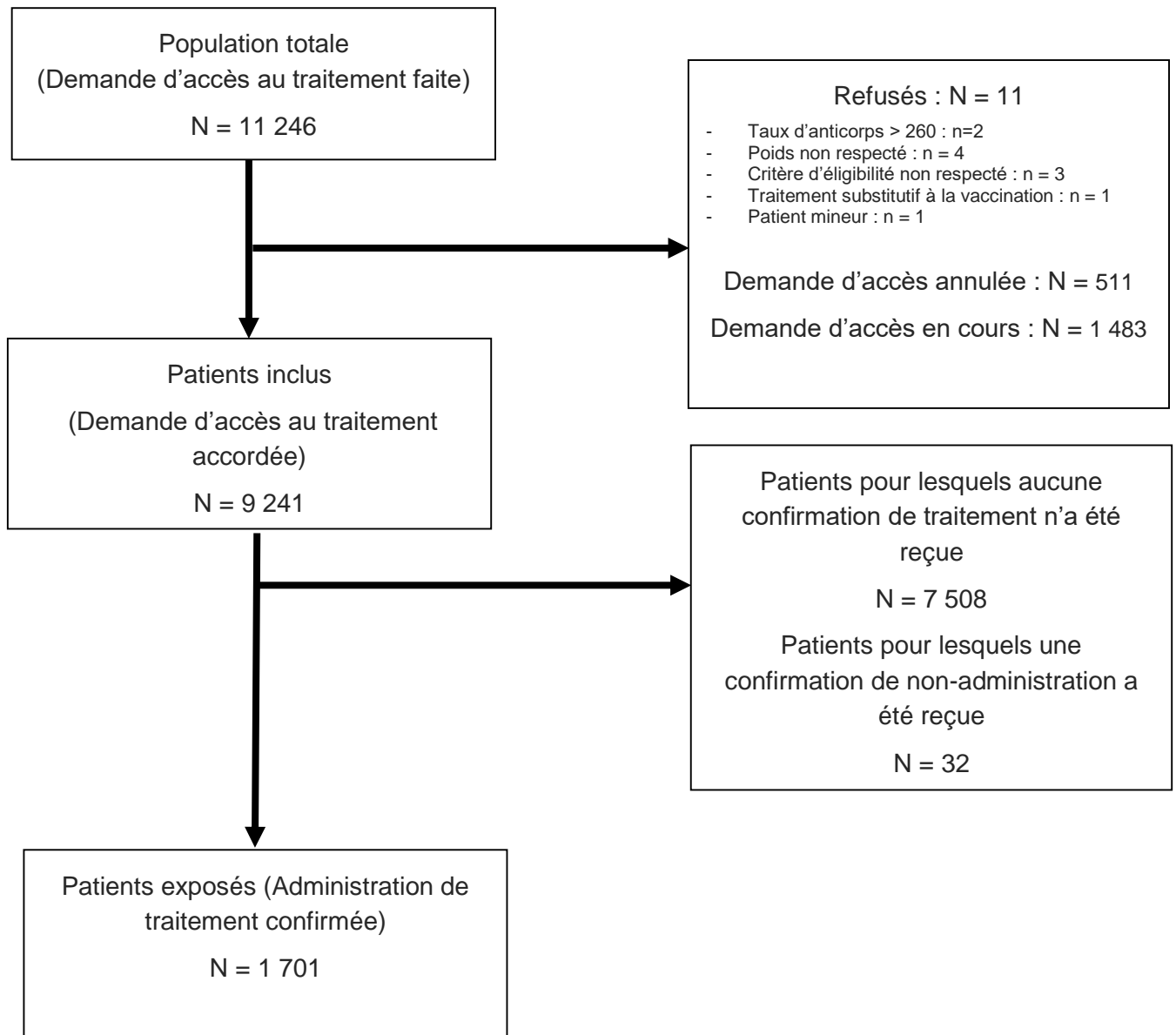


Figure 2 : Disposition des patients (Cumul)

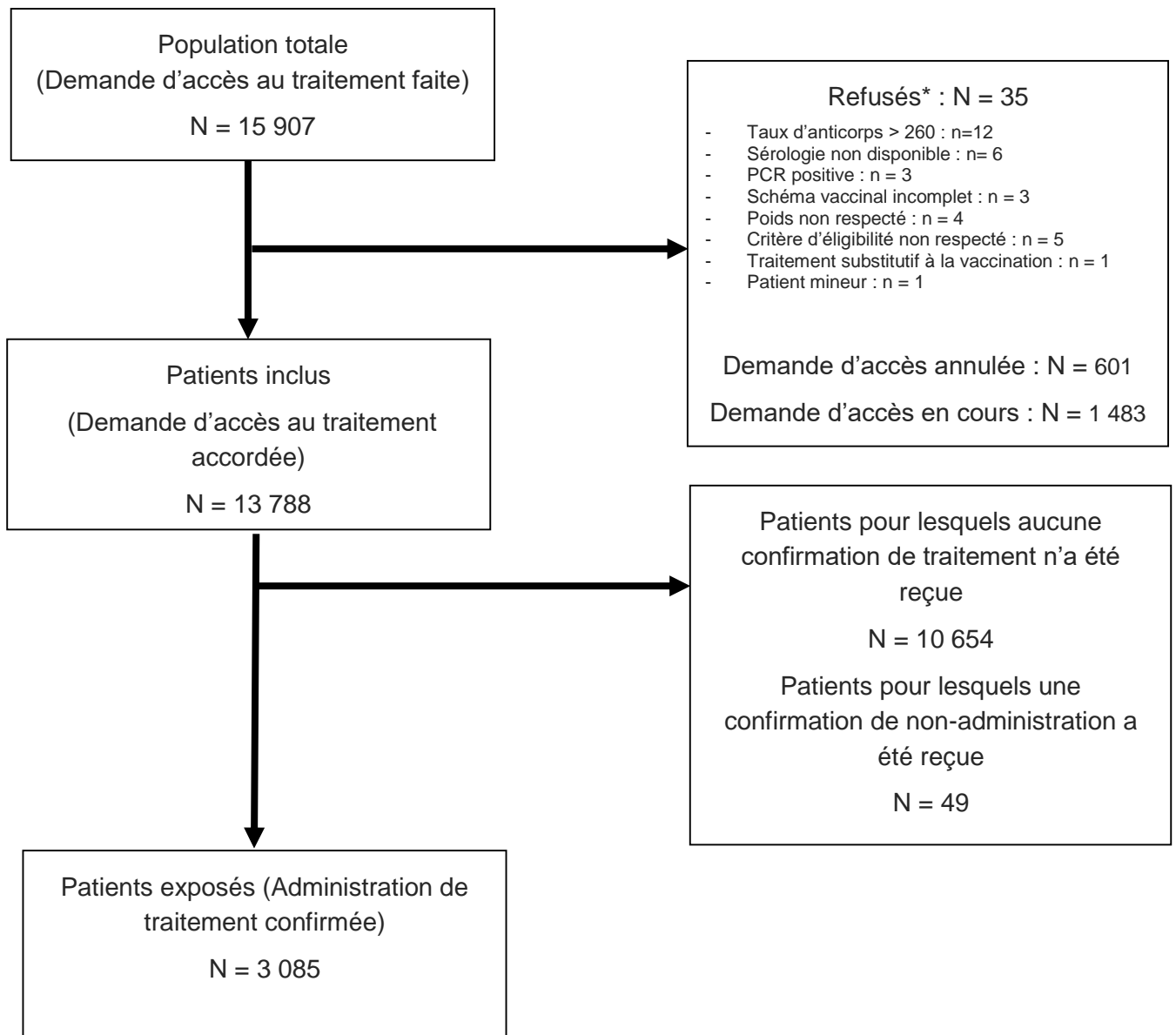


Figure 3 : Inclusions mensuelles des patients inclus depuis le début de l'AP

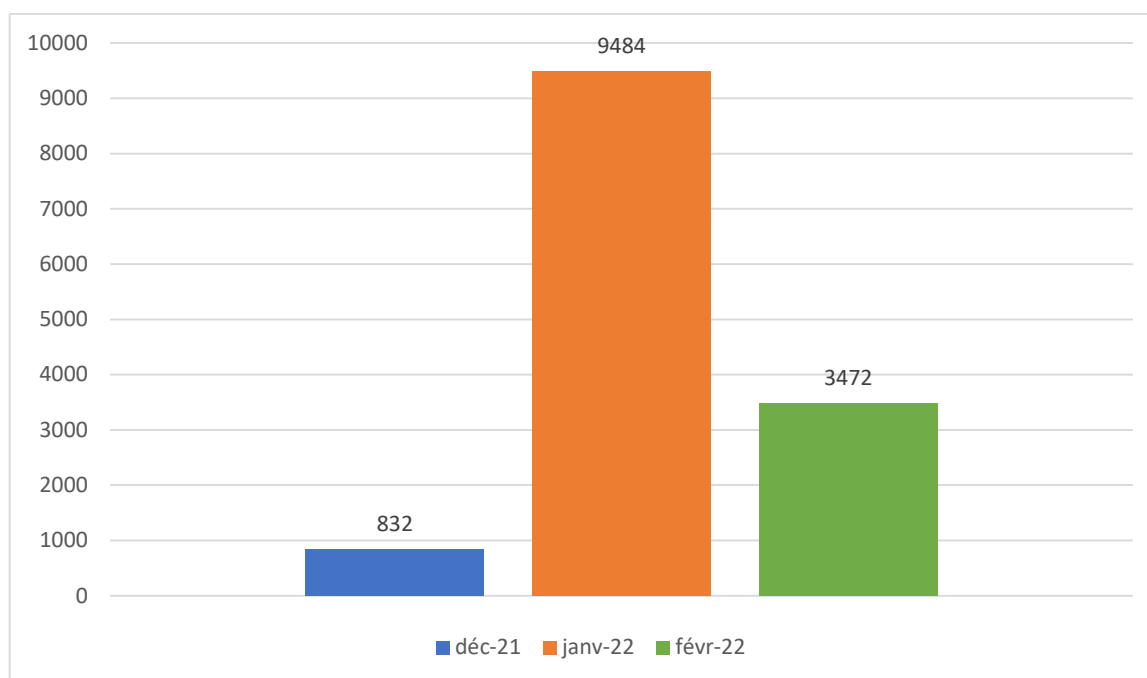
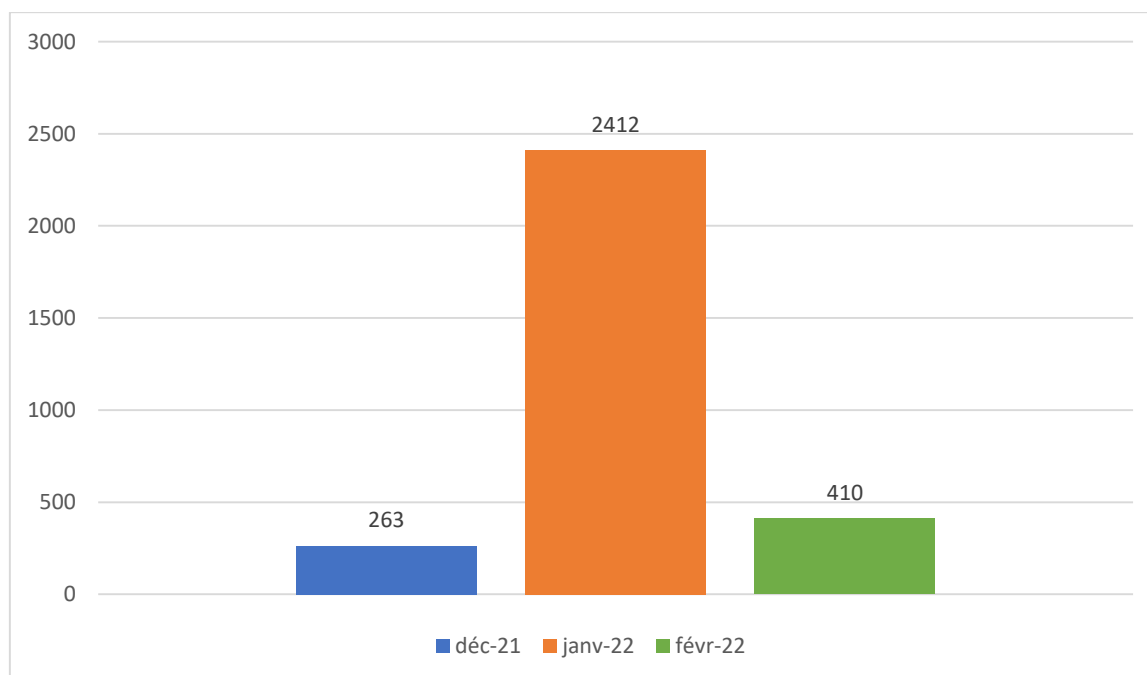


Figure 4 : Inclusions mensuelles des patients exposés depuis le début de l'AP



La durée de suivi médiane des patients exposés était de 0,1 jour (0 – 1,5) (5 DM : 0,2 %).

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/01/2022-15/02/2022 N=1 701	Période cumulée N=3 085
Age (ans)	N	1 701	3 085
	Moyenne ± ET	62.3 ± 13.5	60.6 ± 14.1
	Médiane	64.0	62.0
	Min. ; Max.	18 ; 91	18 ; 100
	Manquant	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Sexe	Femme	775 (45.6%)	1 405 (45.5%)
	Homme	926 (54.4%)	1 680 (54.5%)
	Manquant	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Poids (kg)	Moyenne ± ET	71.8 ± 16.4	71.3 ± 16.4
	Médiane	70.0	70.0
	Min. ; Max.	32 ; 145	32 ; 156
	Manquant	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)

Caractéristiques de la maladie

Tableau 2 : Caractéristiques virologiques et immunologiques des patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/01/2022-15/02/2022 N=1701	Période cumulée N=3085
Test RT-PCR - Résultat du test	Négatif	1 535 (90.2%)	2 855 (92.5%)
	Manquant	166 (9.8%)	230 (7.5%)
Taux d'anticorps anti-S (BAU/mL)	N	1 698	3 081
	Moyenne ± ET	232.8 ± 1371.4	261.1 ± 1761.6
	Médiane	0.0	0.10
	Min. ; Max.	0 ; 40000	0 ; 40000
	Manquant	3 (0.2%)	4 (0.1%)

Tableau 3 : Traitements préalablement reçus par les patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/01/2022-15/02/2022 N=1701	Période cumulée N=3085
Vaccination antérieure contre COVID-19			
Vaccination antérieure contre COVID-19	Non	6 (0.4%)	9 (0.3%)
	Oui	1695 (99.6%)	3076 (99.7%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Association d'anticorps monoclonaux			
Si vaccination antérieure : Schéma vaccinal complet	N	1695	3076
	Non	37 (2.2%)	53 (1.7%)
	Oui	1658 (97.8%)	3023 (98.3%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Antécédent de traitement par association d'anticorps monoclonaux	Non	1 164 (68.4%)	1 970 (63.9%)
	Oui	537 (31.6%)	1 115 (36.1%)
	Manquant	0 (0%)	0 (0%)
Si oui, nom du traitement reçu	N	537	1115
	Roche RONAPREVE®	530 (98.7%)	1 108 (99.4%)
	Manquant	7 (1.3%)	7 (0.6%)

Tableau 4 : Comorbidités des patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/01/2022-15/02/2022 N=1 701	Période cumulée N=3 085
Patient présentant des comorbidités exposant à un risque majoré de développer une forme sévère	Non	42 (2.5%)	58 (1.9%)
	Oui	1 659 (97.5%)	3 027 (98.1%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Comorbidités les plus fréquentes			
	Traitement immunosuppresseur	1 252 (73.6%)	2 420 (78.4%)
	Maladie rénale chronique	512 (30.1%)	1 166 (37.8%)
	Hypertension	498 (29.3%)	1 011 (32.8%)
	Cancer	407 (23.9%)	574 (18.6%)
	Diabète	183 (10.8%)	371 (12.0%)
	Obésité (IMC>30kg/m ²)	156 (9.2%)	284 (9.2%)
	Maladie cardiovasculaire	119 (7.0%)	237 (7.7%)
Nombre de facteurs de risques cardiovasculaires	≥2 facteurs de risque cardiovasculaire	408 (24.0%)	753 (24.4%)

Figure 5 : Facteurs de risque des formes sévère de la COVID-19 des patients exposés (Période)

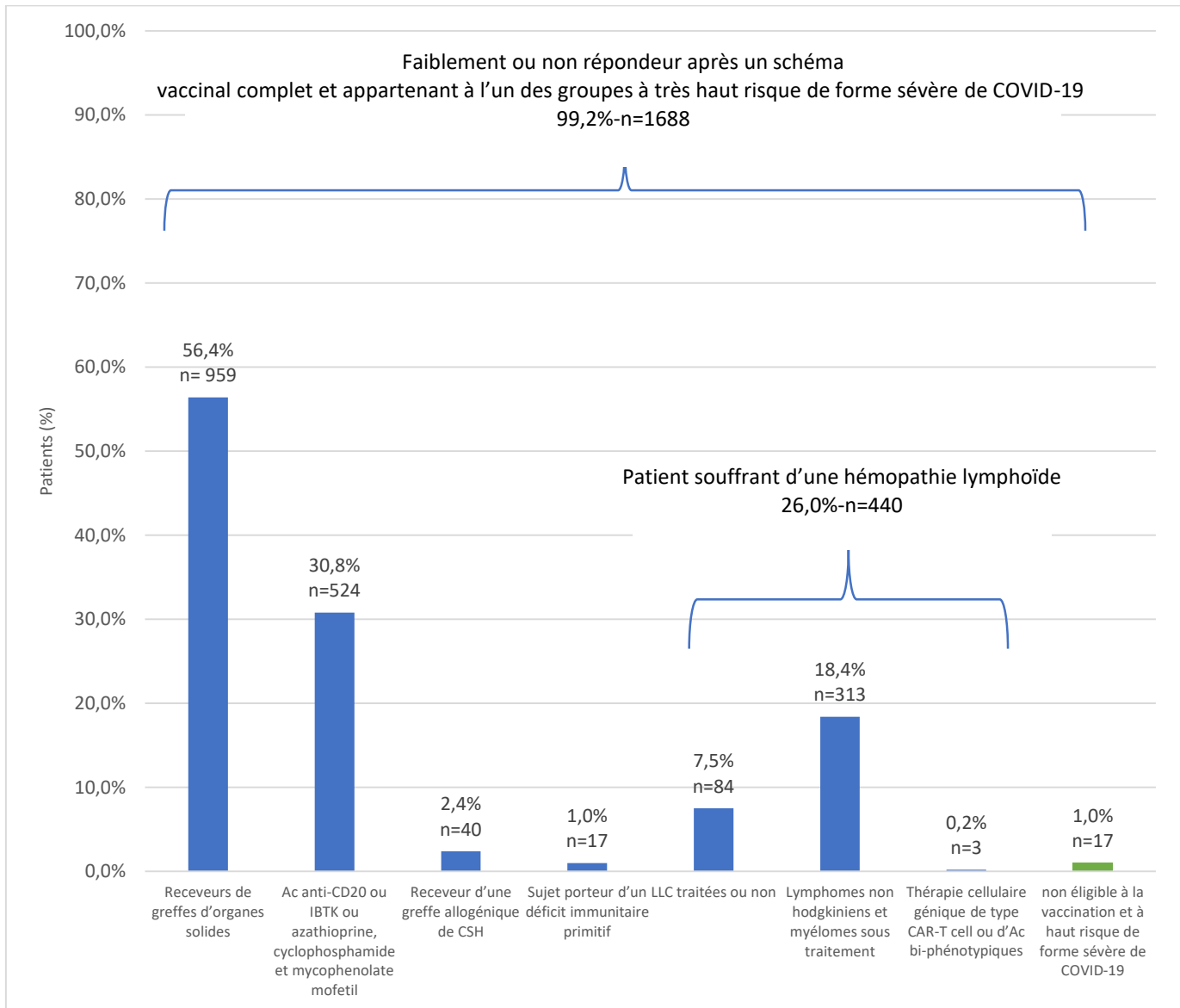
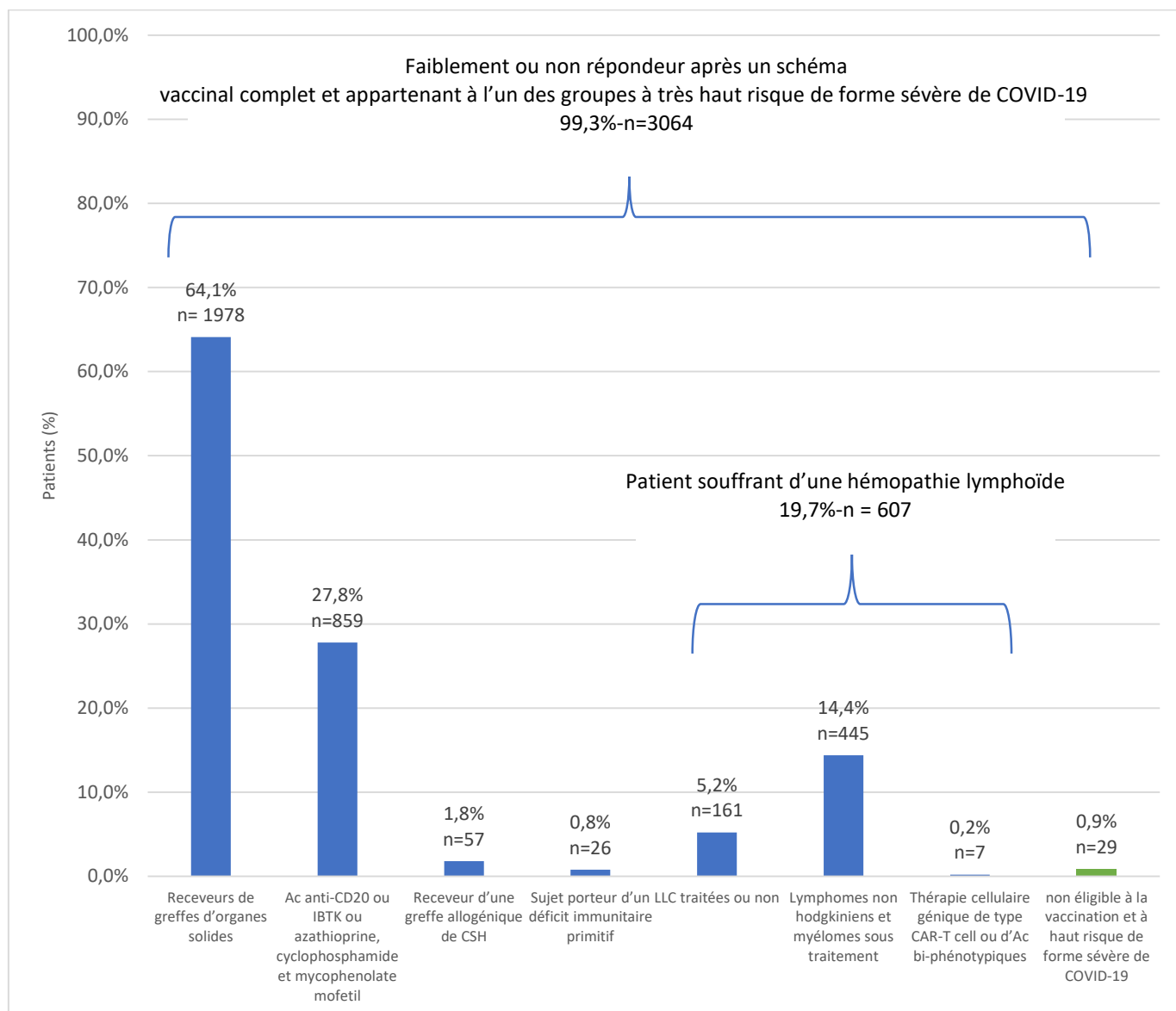


Figure 6 : Facteurs de risque des formes sévère de la COVID-19 des patients exposés (Cumul)



Un même patient pouvait appartenir à plusieurs sous-catégories du critère n°1. Au cours de la période, 4 patients (0.2%) répondaient aux critères 1 et 2. Depuis le début de l'AP, 8 patients (0.3%) répondaient aux critères 1 et 2.

Caractéristiques des prescripteurs

Période

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 254 médecins ont eu au moins un patient inclus dans l'AP. Ces médecins exerçaient principalement en service d'oncologie/hématologie (355 médecins, 28,3 %), de néphrologie (306 médecins ; 24,4 %) et de médecine interne (182 médecins ; 14,5 %) (8,6 % de données manquantes).

Figure 7 : Description des médecins demandeurs (Période)

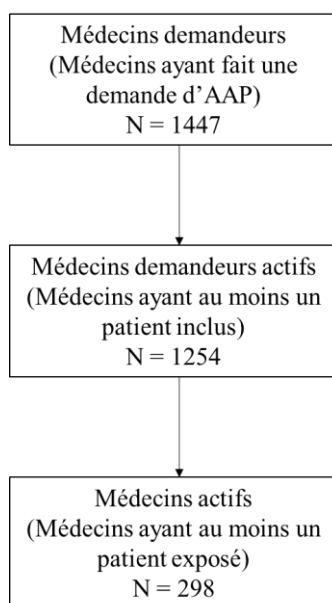


Tableau 5 : Répartition géographique des médecins et des patients (Période)

Région	Nb de médecins (N=1254)	Nb de patients inclus (N=9241)	Nb de médecins avec au moins un patient exposé (N=298)	Nb de patients exposés (N=1701)
Île-de-France	221	1967	37	230
Auvergne-Rhône-Alpes	165	982	46	203
Nouvelle-Aquitaine	162	1393	38	312
Grand-Est	115	816	42	288
Occitanie	99	863	27	216
Pays de la Loire	89	608	13	27
Hauts-de-France	81	268	17	38
Provence-Alpes-Côte d'Azur	71	448	18	101
Bourgogne-Franche-Comté	68	566	20	92
Bretagne	51	286	8	25
Normandie	50	456	16	29
Centre-Val de Loire	48	400	6	91
La Réunion	24	118	5	35
Martinique	5	24	5	14
Corse	4	14	.	.
Guadeloupe	1	32	.	.

Cumul

Depuis le début de l'AP, 1 390 médecins ont eu au moins un patient inclus dans l'AP. Ces médecins exerçaient principalement en service d'oncologie/hématologie (370 médecins, 26,6 %), de néphrologie (328 médecins ; 23,6 %) et de médecine interne (217 médecins ; 15,6 %) (9,0 % de données manquantes).

Figure 8 : Description des médecins demandeurs (Cumul)

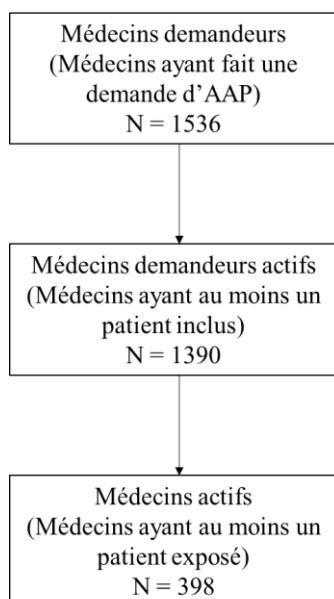


Tableau 6 : Répartition géographique des médecins et des patients (Cumul)

Région	Nb de médecins (N=1390)	Nb de patients inclus (N=13788)	Nb de médecins avec au moins un patient exposé (N=398)	Nb de patients exposés (N=3085)
Île-de-France	249	2940	51	419
Auvergne-Rhône-Alpes	183	1458	60	378
Nouvelle-Aquitaine	171	2218	48	603
Grand-Est	133	1297	57	572
Occitanie	110	1370	38	337
Pays de la Loire	98	892	22	89
Hauts-de-France	90	382	23	67
Provence-Alpes-Côte d'Azur	81	744	24	229
Bourgogne-Franche-Comté	77	700	25	138
Bretagne	57	414	10	30
Normandie	55	624	19	33
Centre-Val de Loire	51	491	9	137
La Réunion	25	170	7	37
Martinique	5	26	5	16
Corse	4	24	.	.
Guadeloupe	1	38	.	.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Tableau 7 : Conditions d'administration

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/01/2022-15/02/2022 N=1 701	Période cumulée N=3 085
Administration	Manquant	52 (3.1%)	81 (2.6%)
	Administration complète	1642 (96.5%)	2997 (97.1%)
	Administration incomplète	7 (0.4%)	7 (0.2%)
	Raison d'administration incomplète	- Non renseigné pour 6 patients - Changement d'avis d'un patient	- Non renseigné pour 6 patients - Changement d'avis d'un patient
Co-prescriptions	Non applicable dans le cadre de cet AP		
Durée médiane de traitement	L'association tixagévimab/ cilgavimab est injectée au cours d'administration unique. De ce fait, il n'est pas possible de déterminer la durée médiane de traitement.		
Modifications de posologie	Non applicable : aucune modification n'est possible avec l'association tixagévimab/ cilgavimab.		
Données recueillies à M3 ou lors d'une visite intercurrente			
Nombre de fiches	N	3	5
Deuxièmes administrations	Manquant	1 (33.3%)	2 (40.0%)
	Non	2 (66.7%)	3 (60.0%)
	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Interruption/arrêt temporaires	Manquant	2 (66.7%)	4 (80.0%)
	Non	1 (33.3%)	1 (20.0%)
	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Données recueillies dans les fiches d'arrêt			
Nombre de fiches	N	2	4
Raisons d'arrêt	Décès	0 (0.0%)	1 (25.0%)
	Fin de traitement (définie dans le RCP)	1(50%)	2 (50.0%)
	Souhait du patient d'interrompre le traitement	1 (50%)	1 (25.0%)

c. Données d'efficacité

Sur cette deuxième période, peu de fiches de suivi ont été retournées. Ceci s'explique par le fait que la fiche de suivi doit être complétée à 3 mois ou lors des visites intercurrentes additionnelles. Or, l'AAP n'a commencé que depuis 2 mois. Les données d'efficacité ont donc été recueillies chez peu de patients (3 sur la période et 5 depuis le début de l'AP). Sur la période, un patient a présenté un test positif et a présenté des symptômes du COVID-19. Depuis le début de l'AP, 2 patients ont présenté un test positif et 1 patient a présenté des symptômes du COVID-19. Aucune hospitalisation, aucun recours à une oxygénothérapie, aucun autre traitement pour la prise en charge de la COVID-19 et aucune prise en charge en soins intensifs / réanimation du fait de la COVID-19 n'a été rapporté.

Les données disponibles sont résumées dans le tableau ci-après :

Tableau 8 : Données d'efficacité à M3 ou lors d'une visite intercurrente

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/01/2022-15/02/2022 N=3	Période cumulée N=5
Statut immunologique			
Taux d'anticorps anti-S	Manquant	3 (100 %)	5 (100 %)
Disponibilité du dosage anticorps anti-N	Manquant	3 (100 %)	5 (100 %)
Recherche d'une infection au SARS-CoV-2 depuis la dernière visite de suivi du patient			
Test RT-qPCR	Oui	1 (33.3%)	2 (40.0%)
	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Manquant	2 (66.7%)	3 (60.0%)
Délai entre la dernière administration et la positivité du test (jour)	N	1	2
	Nombre de jours	9	9-15
Résultat du criblage disponible	N	1	2
	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Non	1 (100.0%)	1 (50.0%)
	Charge virale insuffisante	0 (0.0%)	1 (50.0%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Symptômes			

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/01/2022-15/02/2022 N=3	Période cumulée N=5
	Oui	1 (33.3%)	1 (20.0%)
	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Manquant	2 (66.7%)	4 (80.0%)
Si oui, durée entre la 1ère administration du traitement et l'apparition des symptômes (jours)	N	1	1
	Nombre de jours	9	9
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hospitalisation	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Non	1 (33.3%)	1 (20.0%)
	Manquant	2 (66.3%)	4 (80.0%)
Oxygénothérapie	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Ne sait pas	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Manquant	3 (100%)	5 (100%)
Autres traitements dans le cadre de la Covid-19	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Non	1 (33.3%)	1 (20.0%)
	Ne sait pas	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Manquant	2 (66.7%)	4 (80.0%)
Soins intensifs / réanimation	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Non	1 (33.3.0%)	1 (20.0%)
	Ne sait pas	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Manquant	2 (66.7.%)	4 (80.0%)
Mortalité			
	Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Non	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Manquant	3 (100%)	5 (100%)

Données de qualité de vie

Le recueil de la qualité de vie n'est pas prévu dans le PUT-RD.

c. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période couverte par le rapport

46 cas de pharmacovigilance (5 cas graves et 41 cas non graves) ont été rapportés sur la période du 16 janvier 2022 au 15 février 2022 chez 45 patients inclus dans l'autorisation d'accès précoce (AAP) EVUSHELD. Un cas non grave comprenant une situation particulière a été rapporté chez plusieurs patients non identifiés.

Dans les 5 cas graves,

- 3 cas comprenant une suspicion d'effet indésirable dont un cas dévolutif fatal :
 - o Un cas d'évolution fatale correspondant à un AVC hémorragique massif suite à l'administration d'EVUSHELD et Privigen chez un patient de 82 ans sous Eliquis et présentant de multiples comorbidités (notamment lymphome, hypertension artérielle, embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire, hémorragie digestive,...),
 - o Un cas correspondant à une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire chez une patiente âgée de 71 ans aux antécédents de leucémie lymphoïde chronique, cancer du sein, carcinome endométrial et thrombose du membre supérieur,
 - o Un cas correspondant à un accident ischémique transitoire chez une patiente de 86 ans aux antécédents notamment d'hypertension artérielle, de hypercholestérolémie, d'accident ischémique transitoire, de cancer du sein et de greffe rénale sur néphropathie.
- 2 cas comprenant des événements indésirables considérés comme non reliés à EVUSHELD :
 - o 1 cas correspondant à un décès de cause inconnue ;
 - o 1 cas correspondant à une rechute d'un syndrome de Guillain-Barré suite à une infection Covid-19.

Les 41 cas non graves correspondent à 7 cas avec 11 suspicions d'effets indésirables, 11 cas avec 21 événements indésirables considérés comme non reliés à EVUSHELD et 23 situations particulières.

Les 7 cas comprenant les 11 suspicions d'effets indésirables correspondent à :

- o Des douleurs thoraciques,
- o Des maux de tête, des palpitations sporadiques et un effet bénéfique inattendu (décongestion nasale),

Résumé du rapport de synthèse n°2

08/04/2022

AAP tixagévimab / cilgavimab

15/18

- Des maux de tête,
- Une éruption cutanée,
- Un syndrome grippal avec myalgie, frissons, palpitations et une dyspnée légère
- Un hoquet, des éternuements et une légère fatigue,
- Une poussée de tension artérielle,

Les 23 cas de situations particulières correspondent à des erreurs médicamenteuses de préparation ou d'administration d'EVUSHELD sans évènement indésirable rapporté ou à des cas d'administration avant la validation de la demande d'accès précoce.

Durant la période couverte par ce rapport, 3 cas (2 cas graves et 1 cas non grave) ont été rapportés chez 3 patients inclus dans l'autorisation d'accès compassionnel (AAC). Ces 3 cas comprenaient 7 évènements indésirables considérés comme non reliés à EVUSHELD :

- Un cas grave de COVID-19 et d'hémorragie cérébrale d'évolution fatale,
- Un cas grave d'œdème aigu du poumon, chute et la découverte d'une hyperpnésie septale sans valvulopathie.
- Un cas non grave d'œdème du membre supérieur droit (site de la voie veineuse périphérique) avec une sensation de brûlure sans signe d'ischémie,

Il n'y a pas eu de signal de pharmacovigilance mis en évidence sur la période considérée.

En cumulé

Au cours de la période cumulée allant du 15 décembre 2021 au 15 février 2022, 52 cas ont été rapportés dans le cadre de l'AAP dont 7 cas graves et 2 cas d'évolution fatale décrits ci-dessus. Parmi ces 52 cas, 11 cas dont 4 cas graves comprenaient des effets indésirables (n=8) possiblement reliés à EVUSHELD. Les autres cas décrivaient des évènements indésirables (n=49) considérés comme non reliés au traitement ou des situations particulières sans effet indésirable rapporté.

La répartition des effets indésirables graves et non graves rapportés sur la période en cumulée est fournie dans le tableau ci-après :

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Cardiac disorders	0	0	0	1	0	1
Palpitations	0	0	0	1	0	1

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
General disorders and administration site conditions	0	0	0	3	0	3
Chest pain	0	0	0	1	0	1
Fatigue	0	0	0	1	0	1
Therapeutic response unexpected	0	0	0	1	0	1
Immune system disorders	1	0	0	0	1	0
Hypersensitivity	1	0	0	0	1	0
Infections and infestations	0	0	0	1	0	1
Influenza	0	0	0	1	0	1
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	1	0	1
Product use issue	0	0	0	1	0	1
Investigations	0	0	0	1	0	1
Blood pressure increased	0	0	0	1	0	1
Nervous system disorders	0	2	0	2	0	4
Haemorrhagic stroke	0	1	0	1	0	1
Headache	0	0	0	2	0	2
Transient ischaemic attack	0	1	0	1	0	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	2	0	2	0	4
Hiccups	0	0	0	1	0	1
Laryngeal oedema	0	1	0	0	0	1
Pulmonary embolism	0	1	0	0	0	1
Sneezing	0	0	0	1	0	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2	1	0	1	2
Pruritus	0	1	0	0	0	1

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Dermatite allergique	0	1	0	0	0	1
Rash	0	0	1	0	1	0
Vascular disorders	0	1	0	0	0	1
Deep vein thrombosis	0	1	0	0	0	1
TOTAL	1	7	1	11	2	18

2- Conclusion

Ce rapport couvre la période n°2 de l'AAP allant du 16 janvier 2022 au 15 février 2022.

Il est noté un différentiel important entre le nombre de patients inclus dans l'AAP i.e pour lesquels l'autorisation d'accès précoce a été accordée (9241 patients sur la période - 13 788 patients en cumulatif) et le nombre de patients exposés i.e pour lesquels une confirmation de l'administration du traitement a été reçue (1701 patients sur la période et 3085 patients en cumulatif). Ce différentiel s'explique par un taux faible de recueil de fiches d'initiation/suivi (19.3% de retour sur la période et 23.2% depuis le début de l'AAP).

Les critères d'éligibilité ont été respectés pour tous les patients inclus et les caractéristiques des patients exposés correspondent à celles de la population cible proposée dans le dossier de demande d'AP.

De même, les conditions d'utilisation de l'association de tixagévimab et de cilgavimab chez les patients exposés (administration de 150 mg de tixagévimab et de 150 mg de cilgavimab) étaient conformes aux conditions d'utilisation indiquées dans le PUT-RD.

Les données de pharmacovigilance collectées dans le cadre de l'AAP ne remettent pas en cause le profil de risque d'EVUSHELD issu des essais cliniques qui indiquait une disproportion d'événements cardiovasculaires et thromboemboliques en défaveur de la bithérapie par rapport au placebo. Pour rappel, la prudence s'impose avant d'envisager l'administration d'EVUSHELD chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

Par ailleurs, compte-tenu à la fois du taux très faible de retour de fiches de suivi et du peu de recul, les données d'efficacité recueillies à ce stade ne portent que sur un nombre très limité de patients (n=5 depuis le début de l'accès précoce). Cependant, sur ces 5 patients, 2 ont présenté un test positif et 1 patient a présenté des symptômes de la COVID-19 sans critères de gravité rapportés. A cet égard, il est rappelé que les données disponibles montrent une perte partielle de l'activité neutralisante d'EVUSHELD sur le variant Omicron et notamment pour ses sous-variants BA.1 et BA.1.1.