
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [EVUSHELD – tixagévimab / cilgavimab]

Rapport n° 3 Période du 16 février 2022 au 15 mars 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) 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 17 mars 2022, l'accès précoce à EVUSHELD® en prophylaxie pré-exposition a été ouvert à l'ensemble des patients immunodéprimés âgés de 12 ans et plus, pesant plus de 40kg, et faiblement ou non répondeurs à la vaccination.

L'indication de l'AAP validée par l'ANSM et la HAS a ainsi évolué de la façon suivante :

« *L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :*

- Ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement¹ ou non répondeurs² après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ;

- 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. »

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)

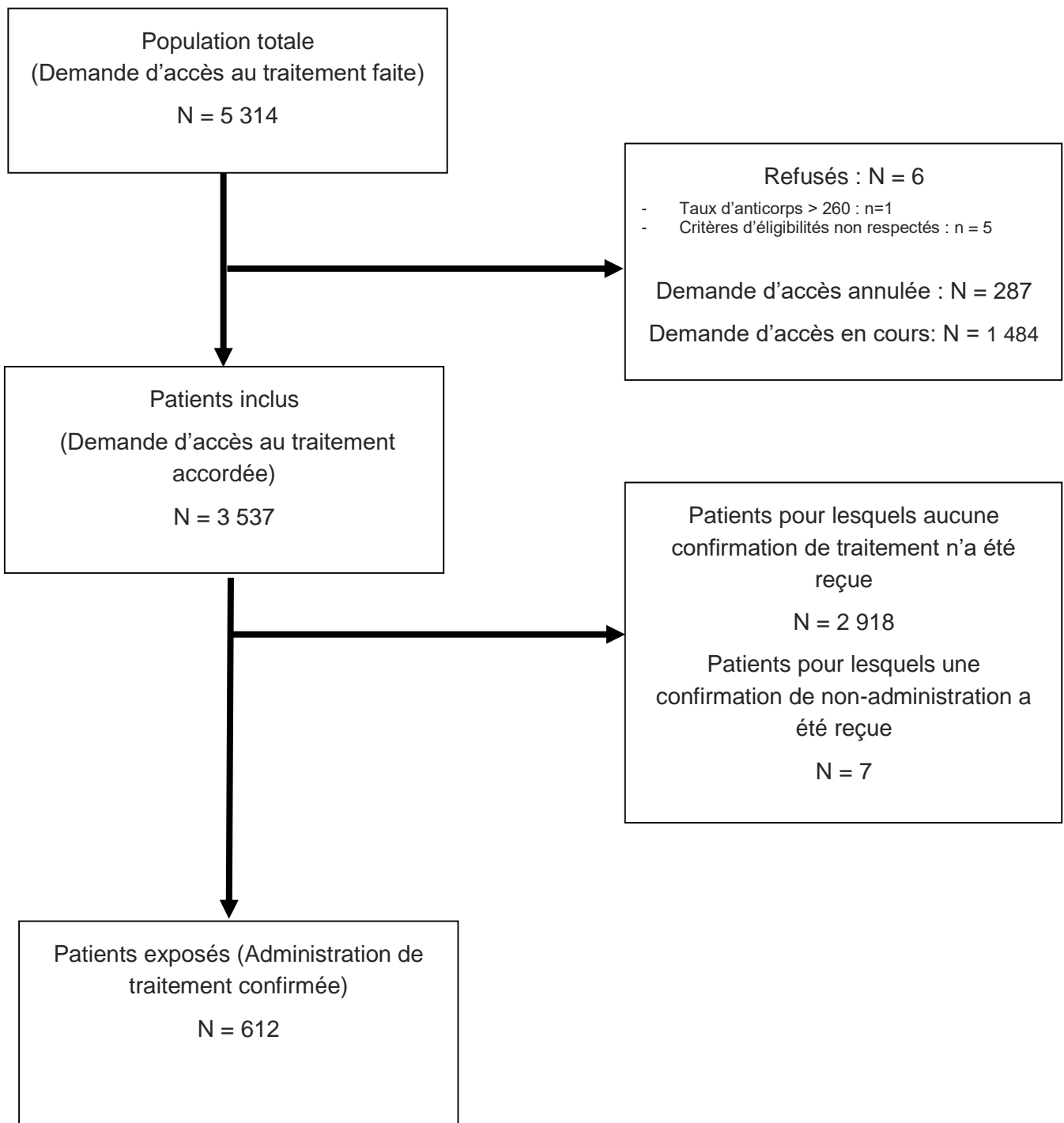


Figure 2 : Disposition des patients (Cumul)

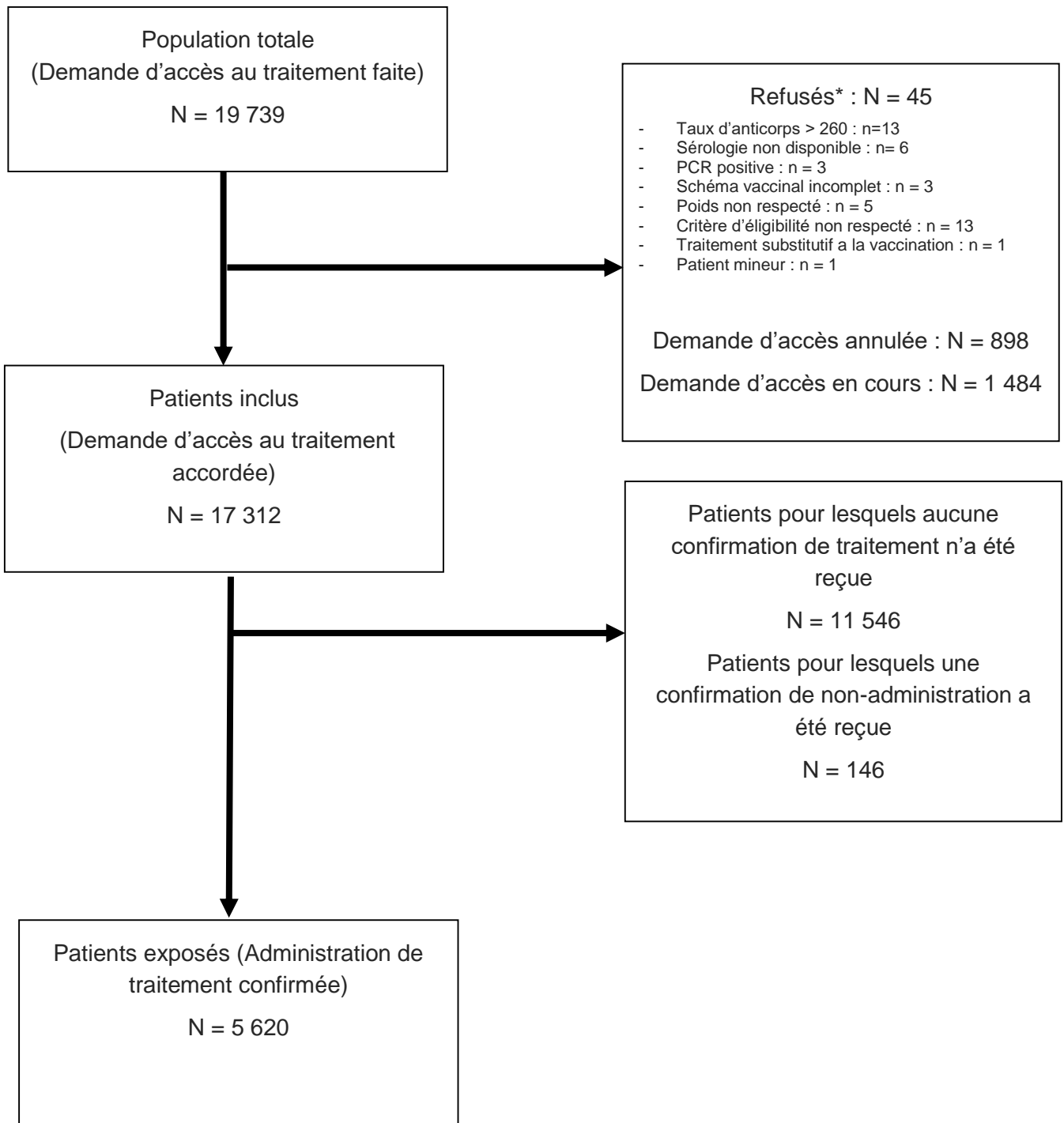


Figure 3 : Inclusions mensuelles des **patients inclus** depuis le début de l'AP

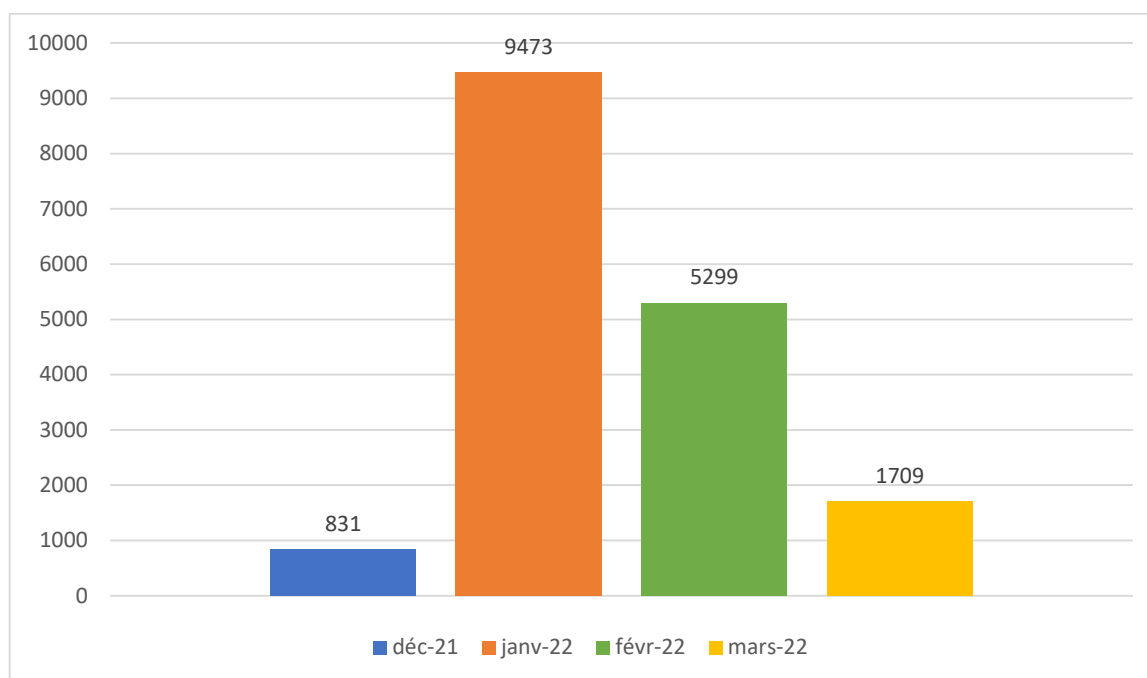
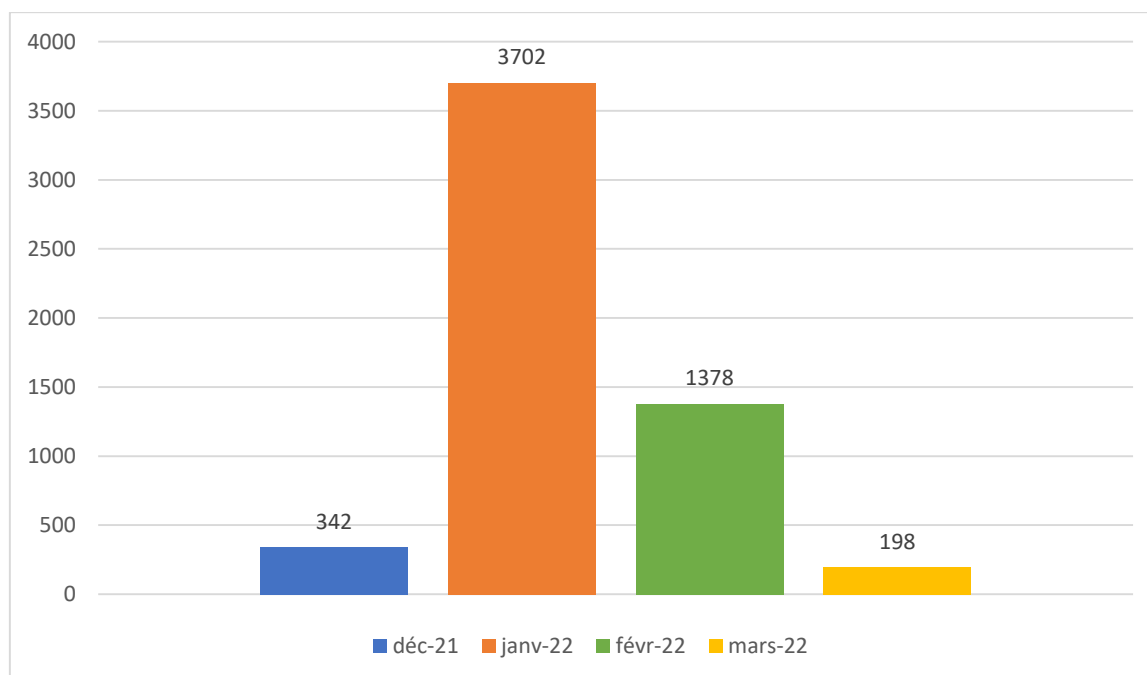


Figure 4 : Inclusions mensuelles des **patients exposés** depuis le début de l'AP



La durée de suivi médiane des patients exposés était de 0,1 mois (0 – 2,4) (6 DM : 0,1 %).

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=612	Période cumulée N=5620
Age (ans)	Moyenne ± ET	62.2 ± 13.6	61.4 ± 13.9
	Médiane	64.0	63.0
	Min. ; Max.	18 ; 95	18 ; 100
	Manquant	0 (0.0%)	1 (0.02%)
Sexe	Femme	268 (43.8%)	2537 (45.1%)
	Homme	344 (56.2%)	3083 (54.9%)
	Manquant	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Poids (kg)	Moyenne ± ET	72.2 ± 15.5	71.4 ± 16.1
	Médiane	70.3	70.0
	Min. ; Max.	32 ; 130	32 ; 156
	Manquant	0 (0.0%)	1 (0.02%)

Caractéristiques de la maladie

Tableau 2 : Caractéristiques virologiques et immunologiques des patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=612	Période cumulée N=5620
Test RT-PCR - Résultat du test	Négatif	581 (94.9%)	5254 (93.5%)
	Manquant	31 (5.1%)	366 (6.5%)
Taux d'anticorps (Ac) anti-S (BAU/mL)	N	612	5615
	Moyenne ± ET	168.410 ± 783.537	229.822 ± 1748.305
	Médiane	3.000	0.400
	Min. ; Max.	0 ; 8438	0 ; 40000
	Manquant	0 (0.0%)	5 (0.1%)

Tableau 3 : Traitements préalablement reçus par les patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=612	Période cumulée N=5620
Vaccination antérieure contre COVID-19			
Vaccination antérieure contre COVID-19	Non	0 (0%)	22 (0.4%)
	Oui	612 (100.0%)	5598 (99.6%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Si vaccination antérieure : Schéma vaccinal complet	N	612	5598
	Non	12 (2.0%)	95 (1.7%)
	Oui	600 (98.0%)	5506 (98.4%)
	Manquant	0 (0.0%)	3 (0.1%)
Si vaccination antérieure : Vaccin reçu	N	612	5598
	Pfizer/BioNtech – Comirnaty®	521 (85.1%)	4756 (85.0%)
	Moderna – Spikevax®	49 (8.0%)	546 (9.8%)
	AstraZeneca – Vaxzevria®	30 (4.9%)	229 (4.1%)
	Janssen – Covid-19 Vaccine Janssen	1 (0.2%)	10 (0.2%)
	Autre (ne sait pas)	0 (0.0%)	2 (0.04%)
	Manquant	2 (0.3%)	15 (0.3%)
Association d'Ac monoclonaux			
Antécédent de traitement par association d'Ac monoclonaux	Non	496 (81%)	3844 (68.4%)
	Oui	116 (19%)	1776 (31.6%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Si oui, nom du traitement reçu	N	116	1776
	Roche – RONAPREVE®	113 (97.4%)	1762 (99.2%)
	Autre	2 (1.7%)	2 (0.1%)
	Manquant	1 (0.9%)	12 (0.7%)

Tableau 4 : Comorbidités des patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=612	Période cumulée N=5620
Patient présentant des comorbidités exposant à un risque majoré de développer une forme sévère	Non	5 (0.8%)	135 (2.4%)
	Oui	607 (99.2%)	5485 (97.6%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Comorbidités les plus fréquentes			
	Traitement immunosuppresseur	429 (70.1%)	4101 (73.0%)
	Maladie rénale chronique	176 (28.8%)	1735 (30.9%)
	Hypertension	182 (29.7%)	1614 (28.7%)
	Cancer	168 (27.5%)	1451 (25.8%)
	Diabète	74 (12.1%)	606 (10.8%)
Nombre de facteurs de risques cardiovasculaires	≥2 facteurs de risque cardiovasculaire	143 (23.4%)	1241 (22.1%)

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

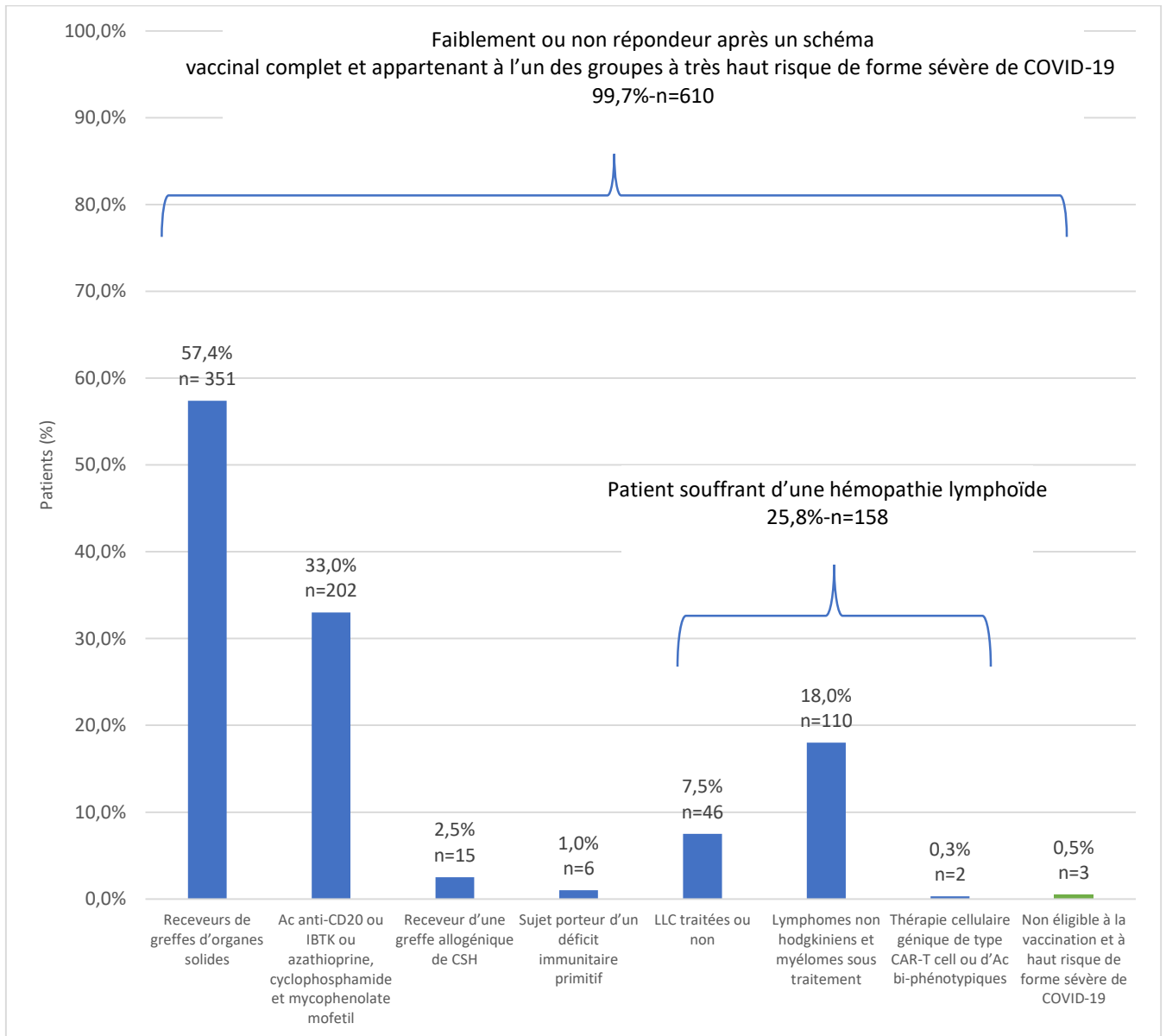
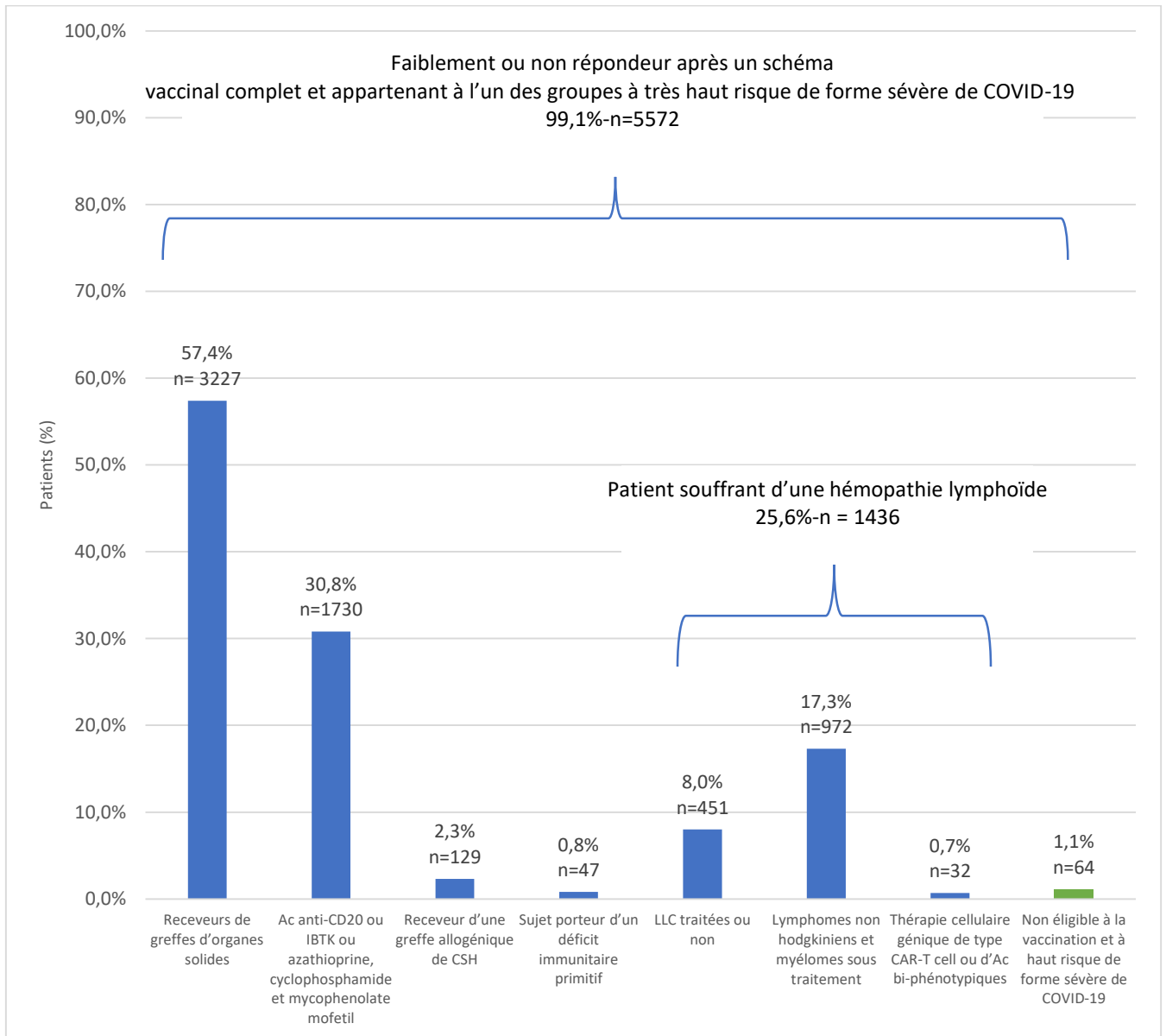


Figure 6 : Facteurs de risque des formes sévère de la COVID-19 des patients exposés (Cumul)



Un même patient pouvait appartenir à plusieurs sous-catégories du critère n°1 (Patient faiblement ou non répondeur après un schéma vaccinal complet et appartenant à l'un des groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-MIE). Au cours de la période, 1 patient (0.2%) répondait aux critères 1 et 2. Depuis le début de l'AP, 16 patients (0.3%) répondaient aux critères 1 et 2.

Caractéristiques des prescripteurs

Période

Au cours de la période couverte par ce rapport, 871 médecins ont eu au moins un patient inclus dans l'AP. Ces médecins exerçaient principalement en service d'oncologie/hématologie (286 médecins, 32,8 %), de néphrologie (186 médecins ; 21,4 %) et de médecine interne (118 médecins ; 13,5 %) (10,1 % de données manquantes).

Figure 7 : Description des médecins demandeurs (Période)

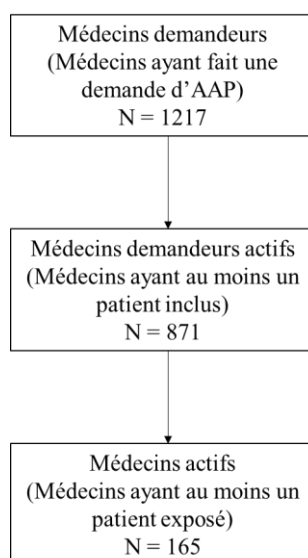


Tableau 5 : Répartition géographique des médecins et des patients (Période)

Région	Nb de médecins (N=871)	Nb de patients en intention de traiter (N=3537)	Nb de médecins avec au moins un patient exposé (N=161)	Nb de patients exposés (N=612)
Île-de-France	161	715	26	156
Nouvelle-Aquitaine	128	730	20	57
Auvergne-Rhône-Alpes	102	300	23	63
Grand-Est	82	307	26	103
Occitanie	68	292	6	25
Pays de la Loire	56	217	4	6
Provence-Alpes-Côte d'Azur	52	155	11	27
Hauts-de-France	51	97	9	11
Bourgogne-Franche-Comté	45	212	12	25
Normandie	37	104	7	11
Bretagne	32	104	4	15
Centre-Val de Loire	30	161	10	57
La Réunion	19	81	2	47
Nouvelle-Calédonie	3	47	1	9
Martinique	2	3	.	.
Corse	2	4	.	.
Guadeloupe	1	8	.	.

Cumul

Depuis le début de l'AP, 1 556 médecins ont eu au moins un patient inclus dans l'AP.

Ces médecins exerçaient principalement en service d'oncologie/hématologie (406 médecins, 26,1 %), de néphrologie (348 médecins ; 22,4 %) et de médecine interne (242 médecins ; 15,6 %) (10,0 % de données manquantes).

Figure 8 : Description des médecins demandeurs (Cumul)

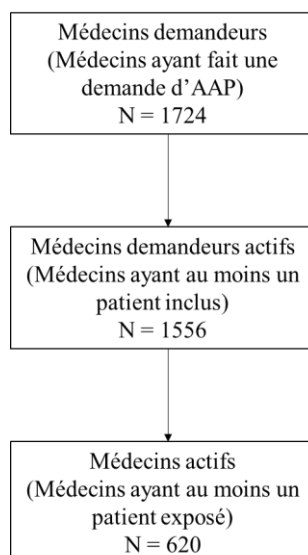


Tableau 6 : Répartition géographique des médecins et des patients (Cumul)

Région	Nb de médecins (N=1556)	Nb de patients en intention de traiter (N=17312)	Nb de médecins avec au moins un patient exposé (N=620)	Nb de patients exposés (N=5620)
Île-de-France	287	3651	88	975
Auvergne-Rhône-Alpes	204	1756	87	705
Nouvelle-Aquitaine	187	2947	86	1041
Grand-Est	146	1603	77	826
Occitanie	118	1661	43	513
Pays de la Loire	106	1108	35	263
Hauts-de-France	99	479	44	169
Provence-Alpes-Côte d'Azur	90	896	34	304
Bourgogne-Franche-Comté	84	911	42	254
Normandie	68	728	26	92
Bretagne	64	518	15	59
Centre-Val de Loire	61	653	25	288
La Réunion	29	251	10	98
Martinique	5	29	5	18
Corse	4	28	2	6
Nouvelle-Calédonie	3	47	1	9
Guadeloupe	1	46	.	.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Tableau 7 : Conditions d'administration

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=612	Période cumulée N=5620
Administration	Manquant	7 (1.1%)	128 (2.3%)
	Administration complète :	605 (98.9%)	5487 (97.6%)
	Administration incomplète	0 (0.0 %)	5 (8.9%)
	Raison d'administration incomplète	Non applicable	Non renseigné
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.		
Données recueillies lors d'une visite intercurrente			
Nombre de fiches	N	0	33
Deuxièmes administrations	Manquant	-	7 (21.2%)
	Non	-	26 (78.8%)
	Oui	-	0 (0.0%)
Interruption/arrêt temporaires	Manquant	-	9 (27.3%)
	Non	-	22 (66.7%)
	Oui	-	3 (9.0%) Raisons : Covid : 3 patients
Données recueillies à M3			
Nombre de fiches	N	0	20
Deuxièmes administrations	Manquant	-	7 (35.0%)
	Non	-	11 (55.0%)
	Oui	-	2 (10.0%)
Interruption/arrêt temporaires	Manquant	-	10 (50.0%)
	Non	-	6 (30.0%)
	Oui	-	4 (20.0%) Raisons : Décès : 1 patient Covid : 1 patient Covid et décès : 1 patient Inconnu : 1 patient
Données recueillies dans les fiches d'arrêt			

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=612	Période cumulée N=5620
Nombre de fiches	N	0	12
Raisons d'arrêt	Décès	0 (0.0%)	3 (25.0%)
	Fin de traitement (définie dans le RCP)	0 (0.0%)	6 (50.0%)
	Ne remplit plus les critères d'éligibilité	0 (0.0%)	2 (16.7%) - pcr positive au COVID à l'inclusion pour 1 patient. - critère inconnu pour l'autre.
	Patient perdu de vue	0 (0.0%)	1 (8.3%)

c. Données d'efficacité

Sur cette troisième période, peu de fiches de suivi ont été retournées (aucune sur la période du présent rapport et 53 depuis le début de l'AAP (33 visites intercurrentes et 20 visites à M3) sur un total de 5 620 fiches d'initiation de traitement soit 0,9%).

Sur la 3^e période, 52 patients ont des données d'efficacité (un patient avait à la fois une fiche de visite intercurrente et une fiche de visite M3).

Sur la base des données complétées dans les fiches de suivi depuis le début de l'AAP, 16 patients ont présenté un test positif (le patient avec 2 fiches était positif aux 2 visites) et 13 patients ont présenté des symptômes du COVID-19. Quatre patients ont été hospitalisés et 3 patients ont eu recours à une oxygénothérapie, 7 patients ont eu un autre traitement pour la prise en charge de la COVID-19 et 1 patient a eu une prise en charge en soins intensifs/réanimation du fait de la COVID-19.

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

Tableau 8 : Données d'efficacité lors d'une visite intercurrente

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=0	Période cumulée N=33
Statut immunologique			
Taux d'anticorps anti-S	N	-	18
	Médiane	-	2748.6
	Min. ; Max.	-	64.0-5680.0

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=0	Période cumulée N=33
	Manquant	-	15 (45.5%)
Taux d'anticorps anti-N (BAU/mL)	N patients avec dosage anticorps anti-N disponible	-	11
	Médiane	-	0.02
	Min. ; Max.	-	0-0.37
	Manquant	-	0 (0.0%)
Recherche d'une infection au SARS-CoV-2 depuis la dernière visite de suivi du patient			
Test RT-qPCR positif	Oui	-	10 (30.3%)
	Non	-	12 (36.4%)
	Manquant	-	11 (33.3%)
Valeur de Ct	N	-	5
	Médiane	-	22
	Min. ; Max.	-	12-26
Variant(s)	N	-	10
	Souche sauvage	-	1 (10.0%)
	Omicron	-	7 (70.0%)
	Manquant	-	3 (30.0%)
Mutation(s)	N	-	10
	K417N	-	6 (60.0%)
<i>Plusieurs mutations pouvaient être retrouvées chez un même patient.</i>	D614G	-	1 (10.0%)
Symptômes			
	Oui	-	6 (18.2%)
	Non	-	5 (15.2%)
	Manquant	-	22 (66.7%)
Hospitalisation	Oui	-	1 (3.0%)
	Non	-	19 (57.6%)
	Ne sait pas	-	1 (3.0%)
	Manquant	-	12 (36.4%)
Oxygénothérapie	Oui	-	2 (6.1%) Ventilation mécanique invasive : 1 patient Manquant : 1 patient
	Non	-	16 (48.5%)
	Ne sait pas	-	0 (0.0%)
	Manquant	-	15 (45.5%)

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=0	Période cumulée N=33
Autres traitements dans le cadre de la Covid-19	Oui	-	4 (12.1%)
	Non	-	16 (48.5%)
	Ne sait pas	-	1 (3.0%)
	Manquant	-	8 (24.2%)
Soins intensifs / réanimation	Oui	-	1 (3.0%)
	Non	-	19 (57.6%)
	Ne sait pas	-	0 (0.0%)
	Manquant	-	13 (39.4%)
Mortalité			
	Oui	-	2 (6.1%)
	Si oui, raison décès	-	Covid 19 : 1 patient Pneumonie Virus respiratoire syncytial: 1 patient
	Non	-	21 (63.7%)
	Manquant	-	10 (30.3%)

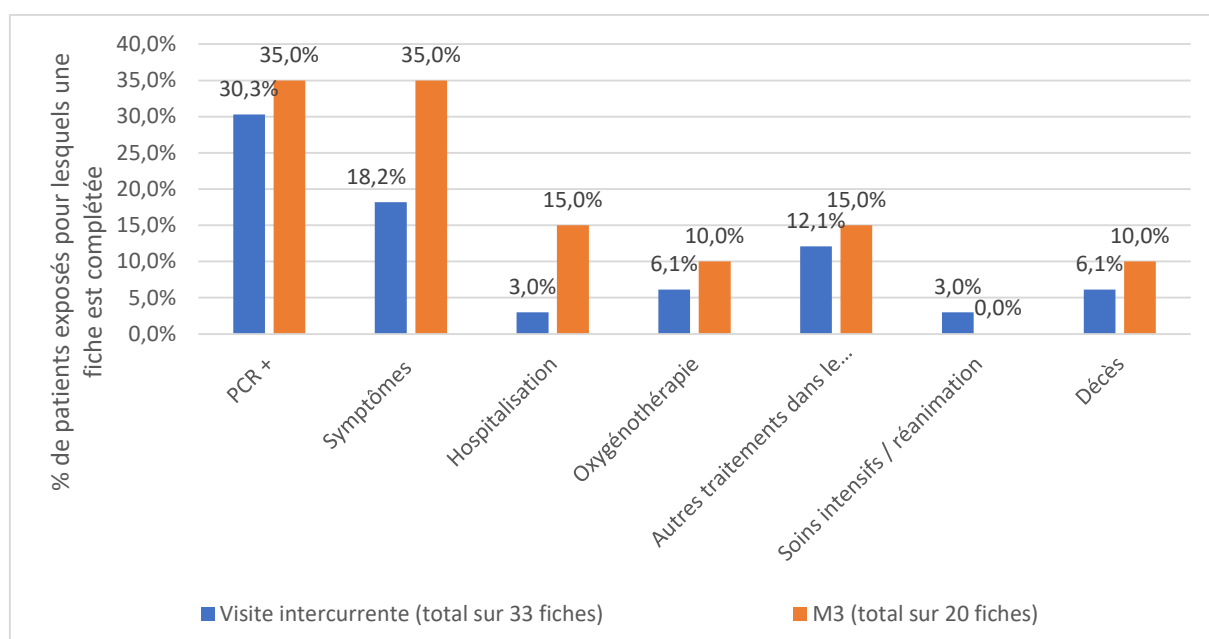
Tableau 9 : Données d'efficacité à M3

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=0	Période cumulée N=20
Statut immunologique			
Taux d'anticorps anti-S	N	-	4
	Médiane	-	1245
	Min. ; Max.	-	73.8 - 7092
	Manquant	-	16 (80.0%)
Taux d'anticorps anti-N (BAU/mL)	N patients avec dosage anticorps anti-N disponible	-	1 (0 BAU/mL)
Recherche d'une infection au SARS-CoV-2 depuis la dernière visite de suivi du patient			
Test RT-qPCR positif	Oui	-	7 (35.0%)
	Non	-	5 (25.0%)

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=0	Période cumulée N=20
	Manquant	-	8 (40.0%)
Valeur de Ct	N	-	2
	Médiane	-	19
	Min. ; Max.	-	13-25
Variant(s)	N	-	10
	Omicron	-	1 (14.3%)
	Manquant	-	6 (85.7%)
Mutation(s)	N	-	7
	Manquant	-	7 (100.0%)
Symptômes			
	Oui	-	7 (35.0%)
	Non	-	2 (28.6%)
	Manquant	-	11 (55.0%)
Hospitalisation	Oui	-	3 (15.0%)
	Non	-	9 (45.0%)
	Ne sait pas	-	0 (0.0%)
	Manquant	-	8 (40.0%)
Oxygénothérapie	Oui	-	2 (10.0%) Ventilation mécanique non invasive faible débit : 1 patient Faible débit : 1 patient
	Non	-	16 (48.5%)
	Ne sait pas	-	0 (0.0%)
	Manquant	-	15 (45.5%)
Autres traitements dans le cadre de la Covid-19	Oui	-	3 (15.0%)
	Non	-	8 (40.0%)
	Ne sait pas	-	0 (0.0%)
	Manquant	-	9 (45.0%)
Soins intensifs / réanimation	Oui	-	0 (0.0%)
	Non	-	11 (55.6%)
	Ne sait pas	-	0 (0.0%)
	Manquant	-	0 (0.0%)
Mortalité			
	Oui	-	2 (10.0%)

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/02/2022-15/03/2022 N=0	Période cumulée N=20
	Si oui, raison décès	-	Covid 19 : 1 patient Manquant : 1 patient
	Non	-	7 (35.0%)
	Manquant	-	11 (55.0%)

Figure 9 Manifestation ou évolution de la COVID-19 chez les patients ayant une fiche de suivi (Cumul)



d. Données de qualité de vie

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

e. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période couverte par le rapport

Soixante-trois cas de pharmacovigilance (21 cas graves et 42 cas non graves) ont été rapportés sur la période du 16 février 2022 au 15 mars 2022 chez 60 patients identifiés et inclus dans l'accès précoce EVUSHELD. Ces 63 cas concernaient des cas d'effets indésirables notifiés directement aux CRPV ou au service de Pharmacovigilance du Laboratoire AstraZeneca ou des cas d'événements indésirables identifiés dans les informations complétées dans les fiches du PUT-RD.

Dans les 21 cas graves,

- 13 cas (dont 1 cas d'évolution fatale) comprenaient 23 suspicions d'effets indésirables :
 - o La suspicion d'effet indésirable grave d'évolution fatale correspondait à une infection au COVID-19 avec une pneumopathie oxygène-requérante chez un patient âgé de 85 ans présentant de multiples comorbidités dont une leucémie lymphoïde chronique et insuffisance respiratoire chronique.

Les autres suspicions d'effets indésirables graves correspondaient à :

- o infection au COVID-19,
- o pneumopathie hypoxémique sévère au COVID-19 avec le variant Omicron,
- o infection asymptomatique au COVID-19, cytolyse hépatique, cholestase
- o hyperglycémie, forte augmentation de l'HbA1c,
- o thrombose veineuse profonde de la suro-poplité fémorale chez un patient aux antécédents d'accident vasculaire cérébral, de transplantation rénale, cardiaque et pulmonaire, d'insuffisance rénale chronique et de cardiopathie congénitale,
- o arythmie complète par fibrillation auriculaire,
- o occlusion de la veine centrale de la rétine de l'œil droit chez un patient aux antécédents de myélome multiple, d'hypertension artérielle, de maladie de Wilson,
- o angor chez un patient aux antécédents notamment de maladie coronarienne, de crise d'angor, d'accident ischémique transitoire et d'hypertension artérielle,
- o thrombose veineuse profonde d'une veine jumelle gauche chez un patient ayant des antécédents d'épisode de thromboses veineuses superficielles et profondes,
- o douleur thoracique, frissons,

- fibrillation auriculaire chez un patient aux antécédents d'hypertension artérielle, de fibrillation auriculaire et de tachycardie,
- agranulocytose chez une patiente sous BACTRIM et IMUREL.
- 8 cas dont 3 cas d'évolution fatale comprenaient 11 évènements indésirables non reliés à EVUSHELD :
 - Les évènements indésirables d'évolution fatale, considérés comme non reliés à EVUSHELD, comprenaient :
 - deux infections au COVID-19 ; une pneumonie au virus respiratoire syncytial.

Dans les 42 cas non graves,

- 9 cas comprenaient 28 suspicions d'effets indésirables.
- 33 cas comprenaient 40 évènements indésirables, considérés comme non reliés à EVUSHELD.

Durant la période couverte par le présent rapport, 6 cas (5 cas graves et 1 cas non grave) ont été rapportés dans le cadre de l'AAC. Ces 6 cas concernaient 6 patients identifiés :

- Les 5 cas graves (dont 1 cas d'évolution fatale et 1 cas de mise en jeu du pronostic vital) comprenaient 6 suspicions d'effets indésirables :
 - Un cas d'évolution fatale comprenant une défaillance multi-viscérale avec une coagulation intravasculaire disséminée et un syndrome hémorragique majeur chez une patiente ayant développé une pneumopathie au COVID-19 décédée suite à une défaillance multi-viscérale avec une septicémie à *Staphylococcus aureus*,
 - Un cas d'encéphalopathie dans un contexte d'infection pulmonaire,
 - Un cas d'accident vasculaire cérébral ischémique chez un patient présentant un cancer de la vessie,
 - Un cas de thrombose veineuse profonde chez un patient présentant un antécédent de thrombose veineuse ophtalmique,
 - Un cas d'aggravation de l'infection au COVID-19.
- Le seul cas non grave comprenait une suspicion d'effets indésirables de céphalées frontales chez un enfant de 4 ans.

En cumulé

Au cours de la période cumulée allant du 15 décembre 2021 au 15 mars 2022, 115 cas ont été rapportés dans le cadre de l'AAP dont 28 cas graves et 6 cas d'évolution fatale (2 cas avec 3 effets indésirables et 4 cas avec 6 évènements non reliés à EVUSHELD ou situations particulières).

Parmi ces 115 cas, 30 cas dont 14 cas graves comprenaient des effets indésirables possiblement reliés à EVUSHELD. Les autres cas décrivaient des évènements indésirables

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
Blood and lymphatic system disorders		1				1
Agranulocytosis		1				1
Cardiac disorders		3		1		4
Angina pectoris		1				1
Arrhythmia		1				1
Atrial fibrillation		1				1
Palpitations				1		1
Ear and labyrinth disorders				1		1
Vertigo				1		1
Eye disorders		1		1		2
Eye oedema				1		1
Retinal vein occlusion		1				1
Gastrointestinal disorders				6		6
Abdominal distension				1		1
Abdominal pain				2		2
Diarrhoea				1		1
Nausea				1		1
Vomiting				1		1
General disorders and administration site conditions		4		9		13
Asthenia				1		1
Chest pain		1		1		2
Chills				2		2

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
Condition aggravated				1		1
Drug ineffective		3				3
Face oedema				1		1
Fatigue				1		1
Gait disturbance				1		1
Therapeutic response unexpected				1		1
Hepatobiliary disorders		2				2
Cholestasis		1				1
Hepatic cytolysis		1				1
Immune system disorders	1				1	
Hypersensitivity	1				1	
Infections and infestations		3		4		7
Asymptomatic COVID-19				1		1
COVID-19		3		2		5
Influenza				1		1
Injury, poisoning and procedural complications				7		7
Inappropriate schedule of product administration				1		1
Incorrect route of product administration				1		1
Medication error				1		1
Off label use				3		3
Product use issue				1		1
Investigations		1		1		2
Blood pressure increased				1		1
Glycosylated haemoglobin increased		1				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
Metabolism and nutrition disorders		1				1
Hyperglycaemia		1				1
Musculoskeletal and connective tissue disorders				2		2
Arthralgia				1		1
Pain in extremity				1		1
Nervous system disorders				5		5
Dizziness				1		1
Headache				3		3
Movement disorder				1		1
Psychiatric disorders				1		1
Insomnia				1		1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		1		3		4
Hiccups				1		1
Laryngeal oedema		1				1
Nasal oedema				1		1
Sneezing				1		1
Skin and subcutaneous tissue disorders		2	2	1	2	3
Dermatitis allergic		1				1
Pruritus		1		1		2
Rash			2		2	
Vascular disorders		2				2
Deep vein thrombosis		2				2
TOTAL	1	21	2	42	3	63

Au cours de la période cumulée, du 15 décembre 2021 au 15 mars 2022, 38 cas rapportant un test PCR anti-COVID-19 positif ou une infection COVID-19 ont été rapportés.

Dans ces 38 cas :

- 12 cas mentionnaient une infection au variant Omicron
- 1 cas mentionnaient une infection au variant Delta
- 25 cas mentionnaient une infection à un variant non spécifié

Dans ces 38 cas, il est mentionné :

- Une hospitalisation dans 10 cas
- Un séjour en soins critiques dans 2 cas
- Un décès des suites de la COVID-19 dans 4 cas

3- Conclusion

Ce 3^{ème} rapport couvre la période de l'AAP allant du 16 février 2022 au 15 mars 2022.

Il est noté un différentiel entre le nombre de patients inclus dans l'AAP i.e pour lesquels l'autorisation d'accès précoce a été accordée (3 537 patients sur la période - 17 312 patients en cumulatif) et le nombre de patients exposés i.e pour lesquels une confirmation de l'administration du traitement a été reçue (612 patients sur la période et 5 620 patients en cumulatif). Ce différentiel s'explique par un taux faible de recueil de fiches d'initiation/suivi (18.0 % de retour pour la période et 34.0% depuis le début de l'AP).

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.

Des cas d'inefficacité ont été remontés via les fiches de suivi ou les déclarations aux CRPV. A cet égard, il est rappelé que les données disponibles suggèrent 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. A noter que, le 11 avril 2022, après la date de clôture de ce rapport, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a émis des recommandations concernant l'utilisation d'EVUSHELD en prophylaxie pré-exposition à titre provisoire dans l'attente de données plus robustes¹ :

- pour les patients relevant des indications d' EVUSHELD et recevant une première-dose : le HCSP recommande l'administration d'une dose de 600 mg (300mg de tixagévimab/300mg de cilgavimab),
- pour les patients ayant déjà reçu une injection d'EVUSHELD : le HCSP recommande l'administration d'une deuxième dose de 300 mg (150 mg de tixagévimab/150 mg de cilgavimab) dans la mesure du possible et, le cas échéant, le plus rapidement possible,

¹ <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1176>

Les données de pharmacovigilance disponibles ne remettent pas en cause le profil de risque d'EVUSHELD issu des essais cliniques qui indiquait une disproportion d'évènements 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.