

---

# Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [EVUSHELD – tixagévimab / cilgavimab]

Rapport n° 4 Période du 16 mars 2022 au 15 avril 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 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 faiblement<sup>1</sup> ou non répondeurs<sup>2</sup> 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)

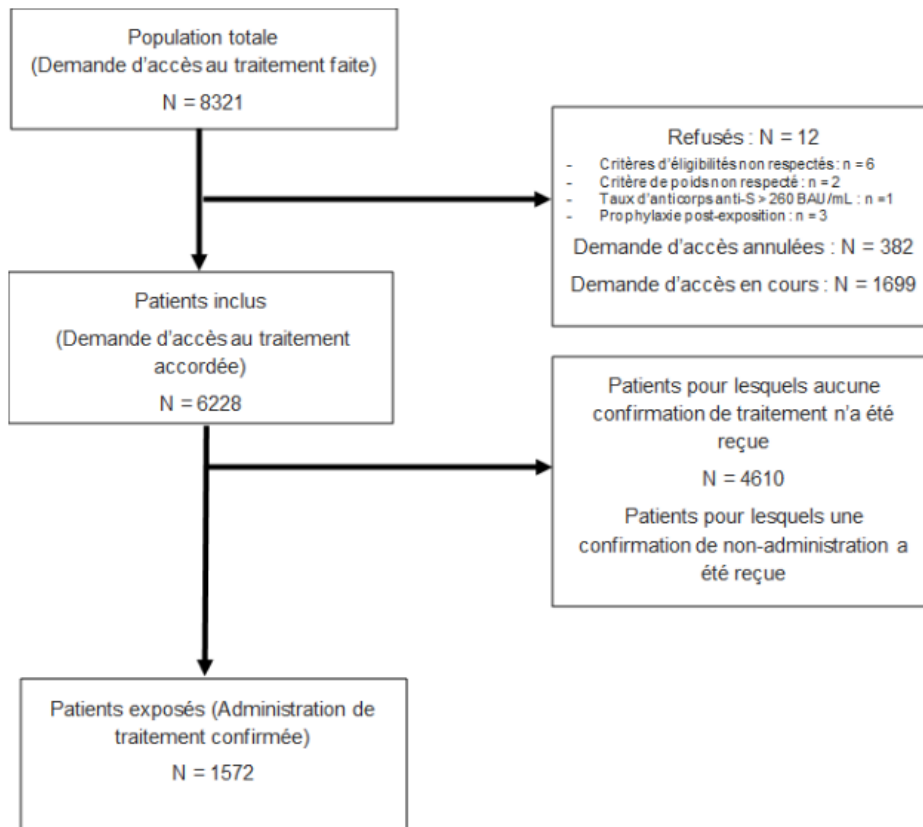


Figure 2 : Disposition des patients (Cumul)

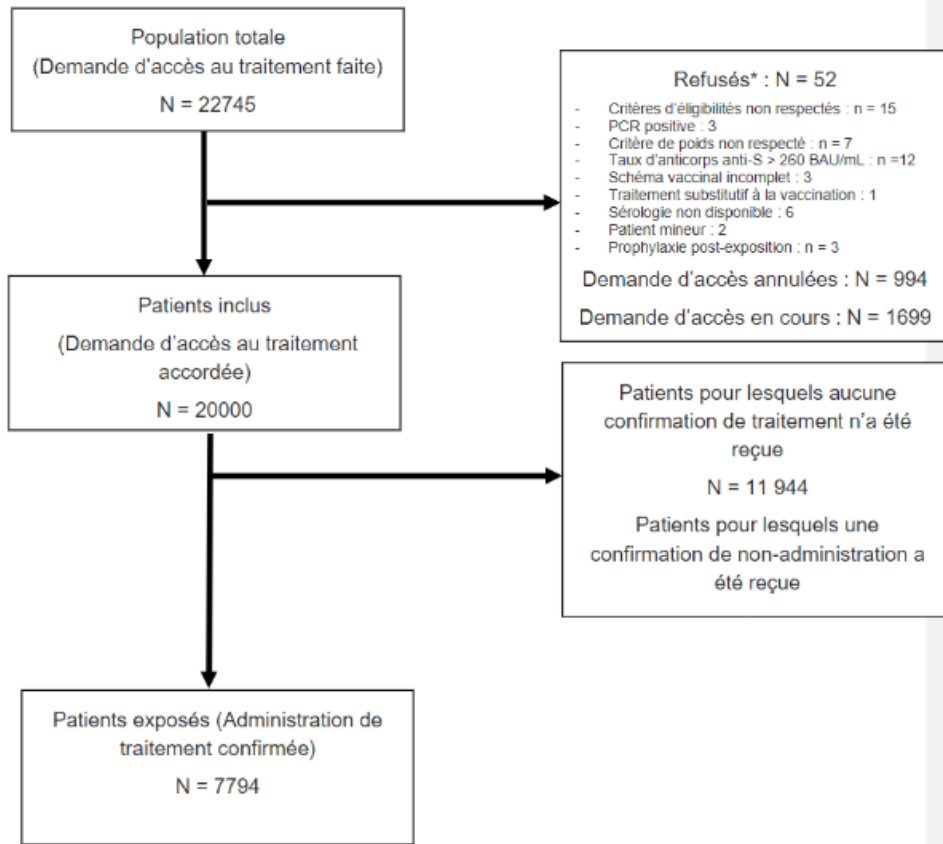


Figure 3 : Inclusions mensuelles des patients inclus depuis le début de l'AP

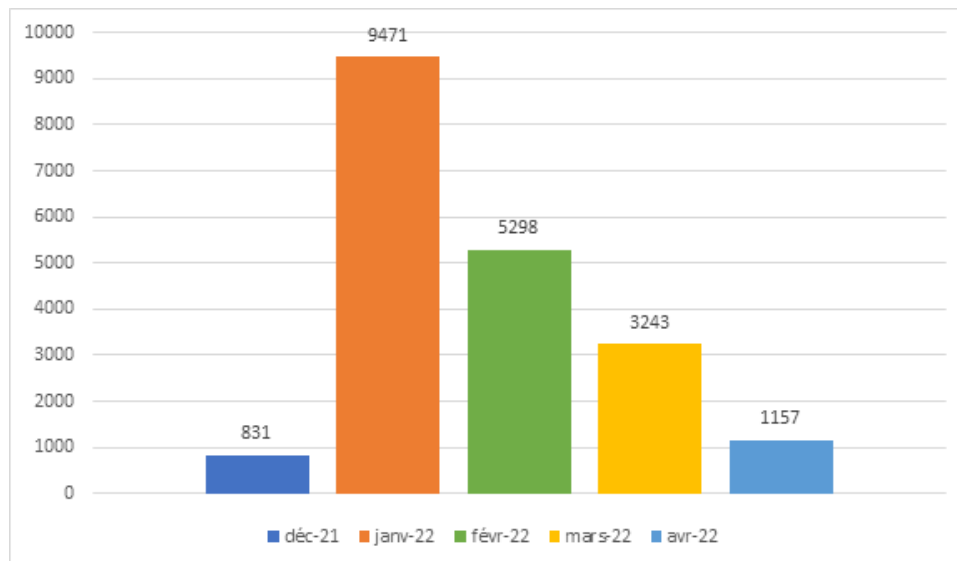
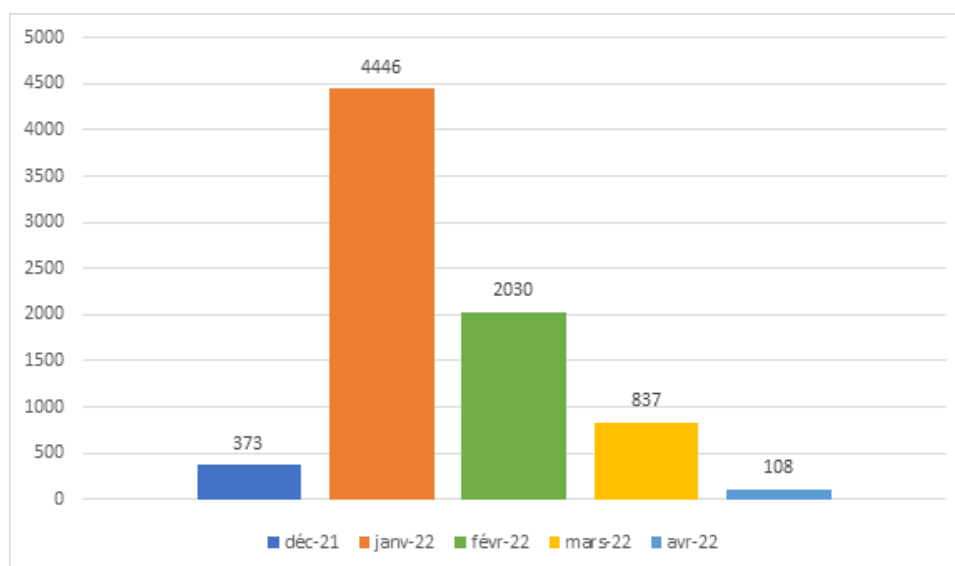


Figure 4 : Inclusions mensuelles des patients exposés depuis le début de l'AP



La durée de suivi médiane des patients exposés était de 0,1 mois (0 – 5,9) soit 3 jours (7 DM : 0,1 %).

### Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/03/2022-15/04/2022 N=1572	Période cumulée N=7794
Age (ans)	Moyenne ± ET	62.8 ± 13.7	61.9 ± 13.8
	Médiane	64.0	64.0
	Min. ; Max.	18.0 ; 95.0	18.0 ; 100.0
	Manquant	0 (0.0%)	1 (0.01%)
Sexe	Femme	682 (43.4%)	3498 (44.9%)
	Homme	890 (56.6%)	4296 (55.1%)
	Manquant	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Poids (kg)	Moyenne ± ET	72.9 ± 15.9	71.8 ± 15.8
	Médiane	71.0	70.0
	Min. ; Max.	37 ; 155	32 ; 156
	Manquant	0 (0.0 %)	2 (0.03 %)

## Caractéristiques de la maladie

Tableau 2 : Caractéristiques virologiques et immunologiques des patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/03/2022-15/04/2022 N=1572	Période cumulée N=7794
Test nasopharyngé de diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 (RT-qPCR ou antigénique)	Négatif	1481 (94.2%)	7329 (94.0%)
	Positif	1 (0.06%) <i>Patient dont le test positif date de 2 mois avant l'inclusion dans l'AP.</i>	1 (1.3%) <i>Patient dont le test positif date de 2 mois avant l'inclusion dans l'AP.</i>
	Manquant	90 (5.7%)	464 (6.0%)
Taux d'anticorps anti-S (BAU/mL)	N	1571	7787
	Moyenne ± ET	123.528 ± 696.270	207.289 ± 1568.816
	Médiane	3.0	0.370
	Min. ; Max.	0 ; 9711	0 ; 40000
	Manquant	1 (0.06%)	7 (0.09%)

Tableau 3 : Traitements préalablement reçus par les patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/03/2022-15/04/2022 N=1572	Période cumulée N=7794
<b>Vaccination antérieure contre COVID-19</b>			
Vaccination antérieure contre COVID-19	Non	5 (0.3%)	28 (0.4%)
	Oui	1567 (99.7%)	7766 (99.6%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Si vaccination antérieure : Schéma vaccinal complet	N <i>(patients avec vaccination antérieure)</i>	1567	7766
	Non	23 (1.5%)	122 (1.6%)

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/03/2022-15/04/2022 N=1572	Période cumulée N=7794
	Oui	1544 (98.5%)	7643 (98.4%)
	Manquant	0 (0.0%)	1 (0.01%)
<b>Association d'Ac monoclonaux</b>			
Antécédent de traitement par association d'anticorps monoclonaux	Non	1312 (83.5%)	5315 (68.2%)
	Oui	260 (16.5%)	2479 (31.8%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Si oui, nom du traitement reçu	N <i>(patients avec antécédent de traitement par association d'anticorps monoclonaux)</i>	260	2479
	Roche – RONAPREVE®	239 (91.9%)	2446 (98.7%)
	Bamlanivimab et Etesevimab	1 (0.4%)	1 (0.1%)
	Bamlanivimab	1 (0.4%)	1 (0.1%)
	Manquant	19 (7.3%)	31 (1.3%)

Tableau 4 : Comorbidités des patients exposés

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/03/2022-15/04/2022 N=1572	Période cumulée N=7794
Patient présentant des comorbidités exposant à un risque majoré de développer une forme sévère	Non	34 (2.2%)	179 (2.3%)
	Oui	1538 (97.8%)	7615 (97.7%)
	Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Comorbidités les plus fréquentes</b>			

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/03/2022-15/04/2022 N=1572	Période cumulée N=7794
	Traitement immunosuppresseur	1003 (63.8%)	5499 (70.6%)
	Cancer	549 (34.9%)	2287 (29.3%)
	Maladie rénale chronique	412 (26.2%)	2150 (27.6%)
	Hypertension	393 (25.0%)	2011 (25.8%)
	Diabète	173 (11.0%)	793 (10.2%)
Nombre de facteurs de risques cardiovasculaires	≥2 facteurs de risque cardiovasculaire	334 (21.2%)	1601 (20.5%)

*Tableau 5 : Critères d'éligibilité des patients exposés*

Variable(s)	Période couverte par le rapport de synthèse 16/03/2022-15/04/2022 N=1572	Période cumulée N=7794
Manquant	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Patient ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et faiblement ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur (critère n°1)	1560 (99.2%)	7728 (99.2%)
Patients non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19 (critère n°2)	13 (0.8%)	84 (1.1%)



## Caractéristiques des prescripteurs

### Période

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1142 médecins ont eu au moins un patient inclus dans l'AP. Ces médecins exerçaient principalement en service d'oncologie/hématologie (343 médecins, 30,0 %), de néphrologie (240 médecins ; 21,0 %) et de médecine interne (162 médecins ; 14,2 %) (10,8 % de données manquantes).

Figure 5 : Description des médecins demandeurs (Période)

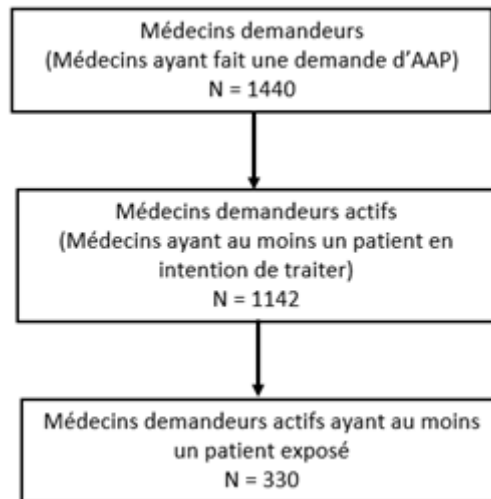


Tableau 6 : Répartition géographique des médecins et des patients (Période)

Région	Nb de médecins (N=1142)	Nb de patients en intention de traiter (N=6228)	Nb de médecins avec au moins un patient exposé (N=330)	Nb de patients exposés (N=1572)
Île-de-France	210	1288	50	304
Nouvelle-Aquitaine	166	1230	37	147
Auvergne-Rhône-Alpes	137	569	46	161
Grand-Est	101	567	42	231
Occitanie	85	572	14	70
Hauts-de-France	73	177	27	61
Provence-Alpes-Côte d'Azur	72	286	18	68
Pays de la Loire	67	402	9	24
Bourgogne-Franche-Comté	59	352	32	232
Normandie	48	174	17	36
Centre-Val de Loire	46	273	21	113
Bretagne	45	149	6	21
La Réunion	24	106	6	59
Corse	4	8	1	1
Nouvelle-Calédonie	3	50	3	35
Martinique	2	13	2	9
Guadeloupe	1	12	.	.

### Cumul

Depuis le début de l'AP, 1669 médecins ont eu au moins un patient inclus dans l'AP. Ces médecins exerçaient principalement en service d'oncologie/hématologie (426 médecins, 25,6 %), de néphrologie (366 médecins ; 21,9 %) et de médecine interne (258 médecins ; 15,5 %) (10,3 % de données manquantes).

Figure 6 : Description des médecins demandeurs (Cumul)

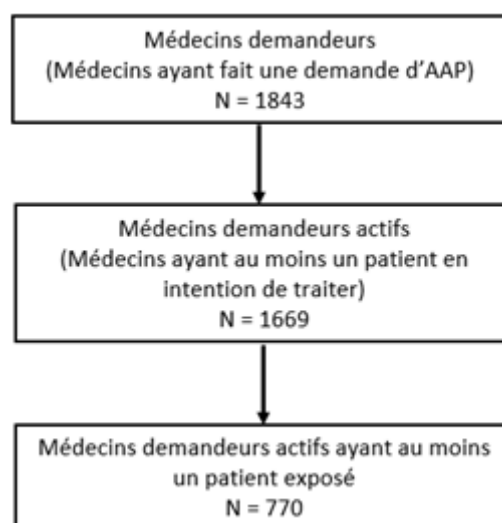


Tableau 7 : Répartition géographique des médecins et des patients (Cumul)

Région	Nb de médecins (N=1669)	Nb de patients en intention de traiter (N=20000)	Nb de médecins avec au moins un patient exposé (N=770)	Nb de patients exposés (N=7794)
Île-de-France	312	4223	119	1686
Auvergne-Rhône-Alpes	216	2025	101	844
Nouvelle-Aquitaine	202	3446	98	1168
Grand-Est	154	1863	89	997
Occitanie	122	1941	58	622
Pays de la Loire	110	1293	37	311
Hauts-de-France	107	560	63	289
Provence-Alpes-Côte d'Azur	99	1025	39	372
Bourgogne-Franche-Comté	89	1051	56	685
Normandie	75	798	35	134
Bretagne	69	563	19	77
Centre-Val de Loire	68	765	32	418
La Réunion	33	276	14	114
Martinique	5	39	5	35
Corse	5	32	3	7
Nouvelle-Calédonie	3	50	3	35
Guadeloupe	1	50	-	-

b. Conditions d'utilisation du médicament

Tableau 8 : Conditions d'administration

Variable		Période couverte par le rapport de synthèse 16/03/2022- 15/04/2022 N=1572	Période cumulée N=7794
Administration	Manquant	21 (1.3%)	164 (2.1%)
	Administration complète	1549 (98.5%)	7622 (97.8%)
	Administration incomplète	2 (0.1 %)	8 (0.1%)
	Raison d'administration incomplète	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose partielle à 110 mg x2 prophylaxie post exposition en intraveineuse) : 1 patient</li> <li>- Manquant : 1 patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose partielle à 110 mg x2 prophylaxie post exposition en intraveineuse) : 1 patient</li> <li>- Rappel vaccinal ayant permis de sursoir à EVUSHELD : 1 patient</li> <li>- Manquant : 6 patients</li> </ul>
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.		
<b>Données recueillies lors d'une visite intercurrente</b>			
Nombre de fiches	N	9	171
Deuxièmes administrations	Manquant	3 (33.3%)	21 (12.3%)
	Non	5 (55.6%)	135 (78.9%)
	Oui	1 (11.1%)	15 (8.8%)
<b>Données recueillies à M3</b>			
Nombre de fiches	N	1 <i>(fiche complétée par anticipation)</i>	107
Deuxièmes administrations	Manquant	0 (0.0%)	29 (27.1%)
	Non	1 (100%)	69 (64.5%)
	Oui	0 (0.0%)	9 (8.4%)
<b>Données recueillies dans les fiches d'arrêt</b>			
Nombre de fiches	N	5	61
Raisons d'arrêt	Décès	2 (40.0%)	7 (11.5%)
	Fin de traitement (définie dans le RCP)	0 (0.0%)	10 (16.4%)
	Ne remplit plus les critères d'éligibilité	2 (40.0%)	15 (24.6%)
	Patient perdu de vue	0 (0.0%)	2 (3.3%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant	0 (0.0%)	14 (23.0%)
	Effet thérapeutique non satisfaisant+Décès	0 (0.0%)	1 (1.6%)
	Souhait du patient d'interrompre le traitement	0 (0.0%)	3 (4.9%)
	Traitement plus nécessaire	1 (20.0 %)	7 (11.5%)
	PCR positive	0 (0.0%)	2 (3.3%)

### c. Données d'efficacité

Sur cette quatrième période, le nombre de fiches de suivi reçues a augmenté par rapport à la précédente période mais celui-ci reste faible (10 patients avec au moins une fiche de suivi sur la période soit 0.6% des patients exposés et 273 depuis le début de l'AP soit 3,5% des patients exposés).

Sur la base des données complétées dans les fiches de suivi depuis le début de l'AAP (lors d'une visite intercurrente et/ou lors de la visite à M3), 57 patients ont présenté au moins un test positif au cours du suivi (antigénique ou RT-PCR) (2 sur la période), 55 ont présenté au moins un test RT-PCR positif au cours du suivi (1 sur la période) et 2 patients ont présenté au moins un test antigénique positif au cours du suivi (1 sur la période). 36 patients ont présenté des symptômes du COVID-19 (3 sur la période). 15 patients ont été hospitalisés (aucun sur la période) et 6 patients ont eu recours à une oxygénothérapie (aucun sur la période), 30 patients ont eu un autre traitement pour la prise en charge de la COVID-19 (un sur la période) et 5 patients ont eu une prise en charge en soins intensifs/réanimation du fait de la COVID-19 (aucun sur la période).

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

*Tableau 9 : Données d'efficacité lors d'une visite intercurrente*

Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/03/2022-15/04/2022 Nombre de fiches = 9	Période cumulée Nombre de fiches = 171
<b>Statut immunologique</b>			
Taux d'anticorps anti-S (BAU/mL)	N	2	100
	Moyenne ± ET	1285.350 ± 1464.206	2917.041 ± 1909.645
	Médiane	1285.350	2651.850
	Min. ; Max.	250 ; 2320.7	0 ; 8776
	Manquant	7 (77.8%)	71 (41.5%)
Taux d'anticorps anti-N (BAU/mL)	N	1	64
	Moyenne ± ET	0.080	0.182 ± 0.594
	Médiane	0.080	0.020
	Min. ; Max.	1285 ; 350	0 ; 3.01
	Manquant	8 (88.9%)	107 (62.6%)

Recherche d'une infection au SARS-CoV-2 depuis la dernière visite de suivi du patient			
Test RT-qPCR positif	Oui	1 (11.1%)	47 (27.5%)
	Manquant	4 (44.4%)	33 (19.3%)
Valeur de Ct	N ( <i>patients avec Ct disponible</i> )	0	13
	Moyenne ± ET	-	20.6 ± 5.3
	Médiane	-	21.0
	Min. ; Max.	-	12 ; 29
	Manquant	1 (100.0%)	34 (72.3%)
Variant(s)	N (patients positifs)	1	47
	Souche sauvage (Chine)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
	Omicron	0 (0.0%)	24 (51.1%)
	Autre qu'Omicron, Alpha, Beta, Gamma, Kappa, Delta	0 (0.0%)	10 (21.3%)
	Manquant	1 (0.0%)	12 (25.5%)
Mutation(s)	N (patients positifs)	1	47
	K417N	0 (0.0%)	18 (38.3%)
	K417N+D641G+N501Y	0 (0.0%)	1 (2.1%)
	K417N+L452R	0 (0.0%)	1 (2.1%)
	Manquant	1 (100%)	27 (57.4%)
Patient avec test antigénique positif depuis la dernière visite	Oui	0 (0.0%)	1 (0.6%)
	Manquant	6 (66.7%)	113 (66.1%)
Symptômes			
Patients manifestant des symptômes du COVID-19	Oui	2 (22.2%)	27 (15.8%)
	Manquant	6 (66.7%)	99 (57.9%)
Hospitalisation	Oui	0 (0%)	11 (6.4%)
	Manquant	4 (44.4%)	70 (40.9%)

Recours à une oxygénothérapie	Oui	0 (0%)	4 (2.3%)
	Manquant	6 (66.7%)	85 (49.7%)
Autres traitements dans le cadre de la Covid-19	Oui	1 (11.1%)	26 (15.1%)
	Manquant	5 (55.6%)	75 (43.6%)
Soins intensifs / réanimation	Oui	0 (0%)	4 (2.3%)
	Manquant	5 (55.6%)	77 (45.0%)
<b>Mortalité</b>			
	Oui	0 (0%)	3 (1.8%)
	Si oui, raison décès	-	- Covid-19 : 2 patients - Pneumonie au virus respiratoire syncytial : 1 patient
	Manquant	4 (44.4%)	35 (20.5%)

Tableau 10 : Données d'efficacité à M3

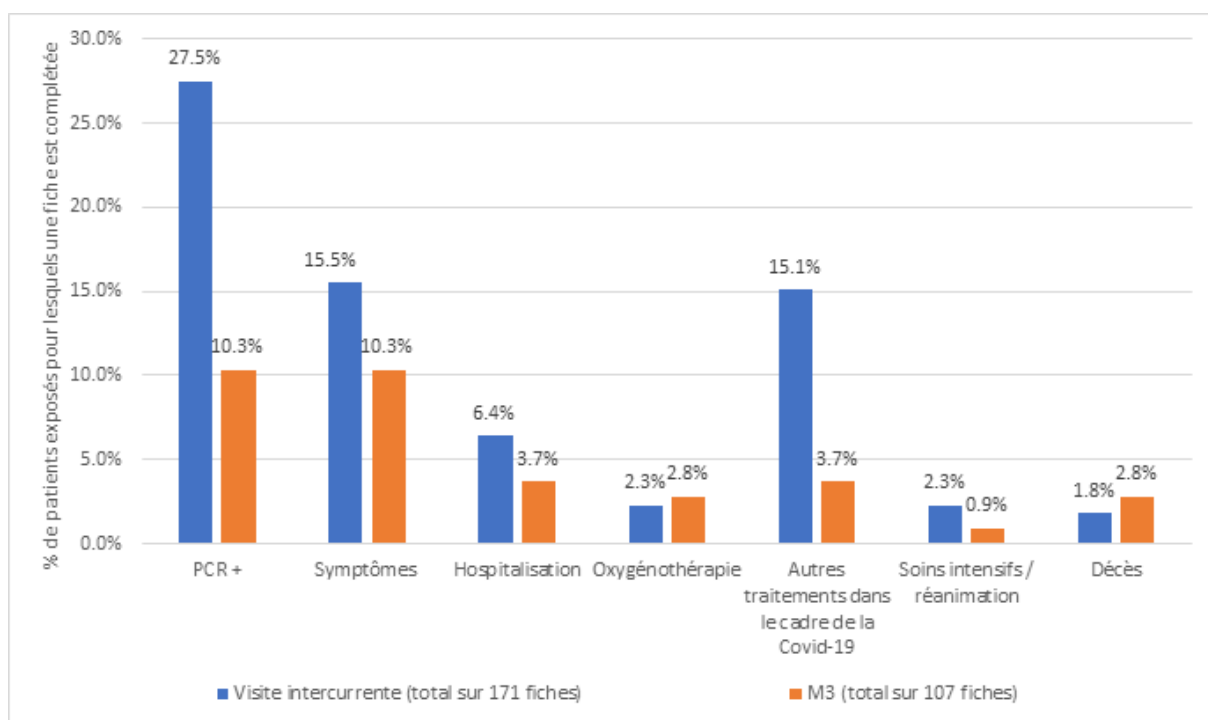
Variable(s)		Période couverte par le rapport de synthèse 16/03/2022-15/04/2022 Nombre de fiches =1 <i>(fiche complétée par anticipation)</i>	Période cumulée Nombre de fiches =107
<b>Statut immunologique</b>			
Taux d'anticorps anti-S (BAU/mL)	N	0	75
	Moyenne ± ET	-	1368.911 ± 1142.462
	Médiane	-	1088.860
	Min. ; Max.	-	73.84 ; 7092
	Manquant	1 (100%)	32 (29.9%)
Taux d'anticorps anti-N (BAU/mL)	N	0	21
	Moyenne ± ET	-	0.0571 ± 0.2181
	Médiane	-	0.0000
	Min. ; Max.	-	0 ; 1
	Manquant	1 (100%)	86 (80.4%)

Recherche d'une infection au SARS-CoV-2 depuis la dernière visite de suivi du patient			
Test RT-qPCR positif	Oui	0 (0.0%)	11 (10.3%)
	Manquant	0 (0.0%)	27 (25.2%)
Valeur de Ct	N (patients avec Ct disponible)	0	2
	Moyenne ± ET	-	19.0 ± 8.5
	Médiane	-	19.0
	Min. ; Max.	-	13 ; 25
	Manquant	1 (100.0%)	9 (81.8%)
Variant(s)	N (patients positifs)	0	11
	Souche sauvage (Chine)	-	2 (18.2%)
	Omicron	-	2 (18.2%)
	Autre qu'Omicron, Alpha, Beta, Gamma, Kappa, Delta	-	1 (9.1%)
	Manquant	-	6 (54.5%)
Mutation(s)	N (patients positifs)	0	11
	Manquant	-	11 (100.0%)
Patient avec test antigénique positif depuis la dernière visite	Oui	1 (100.0%)	1 (0.9%)
	Manquant	1 (0.0%)	87 (81.3%)
Symptômes			
Patients manifestant des symptômes du COVID-19	Oui	1 (100.0%)	11 (10.3%)
	Manquant	0 (0.0%)	83 (77.6%)
Hospitalisation	Oui	0 (0%)	4 (3.7%)
	Manquant	0 (0%)	65 (60.7%)
Recours à une oxygénothérapie	Oui	0 (0%)	3 (2.8%)
	Manquant	0 (0%)	81 (75.7%)



Autres traitements dans le cadre de la Covid-19	Oui	0 (0%)	4 (3.7%)
	Manquant	0 (0%)	76 (71.0%)
Soins intensifs / réanimation	Oui	0 (0%)	1 (0.9%)
	Manquant	0 (0%)	76 (71.0%)
<b>Mortalité</b>			
	Oui	0 (0%)	3 (2.8%)
	Si oui, raison décès	-	- Covid-19 : 1 patient - Rejet de greffe cardiaque : 1 patient - Manquant : 1 patient
	Manquant	0 (0.0%)	3 (2.8%)

Figure 5 : 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

Cent vingt-six cas de pharmacovigilance (**35 cas graves dont 7 d'évolution fatale** et 91 cas non graves) ont été rapportés sur la période du 16 mars 2022 au 15 avril 2022 chez 125 patients identifiés et inclus dans l'accès précoce EVUSHELD. Un cas correspondait à un patient non-identifié. Ces 126 cas concernaient des cas d'effets indésirables (n=40) notifiés directement aux CRPV ou au service de Pharmacovigilance du Laboratoire AstraZeneca ou des cas d'événements indésirables (n=86) identifiés dans les informations complétées dans les fiches du PUT-RD.

Dans les 35 cas graves,

- 16 cas (dont 3 cas d'évolution fatale) comprenaient 27 suspicions d'effets indésirables :
  - o Les 3 cas de suspicion d'effets indésirables graves d'évolution fatale correspondaient à 3 cas d'infections COVID-19 chez des patients présentant des comorbidités les exposant à une forme sévère du COVID-19.
  - o Les autres suspicions d'effets indésirables graves correspondaient à :
    - Un cas d'asthénie, myalgie, céphalées, dyspnée, paresthésie des membres inférieurs,
    - Un cas de douleur au mollet et d'embolie pulmonaire,
    - Un cas de zona thoracique,
    - Dix cas d'infections COVID-19 et de suspicion d'inefficacité (dont 6 issus d'un même article de la littérature).
- 19 cas dont 4 cas d'évolution fatale comprenaient 25 événements indésirables considérés comme non reliés à EVUSHELD :
  - o Les événements indésirables d'évolution fatale, considérés comme non reliés à EVUSHELD, comprenaient :
    - Un cas de décès d'une cause inconnue,
    - Un cas d'arrêt cardiaque,
    - Un cas d'hémopathie,
    - Un cas de pneumopathie à COVID-19 avec le variant Omicron.

Dans les 91 cas non graves,

- 24 cas comprenaient 40 suspicions d'effets indésirables (20 cas correspondaient à des cas d'infection ou de test positif à la COVID-19, dont 13 issus d'un même article de la littérature)

- 67 cas comprenaient 81 évènements indésirables, considérés comme non reliés à EVUSHELD.

Durant la période couverte par le présent rapport, 3 cas non graves ont été rapportés dans le cadre de l'AAC. Ces 3 cas concernaient 3 patients identifiés. Ces 3 cas correspondaient à un cas avec une suspicion d'effet indésirable (grosse fatigue) et 2 cas avec des évènements indésirables considérés comme non reliés à EVUSHELD (faible taux de TSH ; et erreur médicamenteuse d'administration d'une dose de 300 mg au lieu de 600 mg en curatif).

### **En cumulé**

Au cours de la période cumulée allant du 15 décembre 2021 au 15 avril 2022, 241 cas ont été rapportés dans le cadre de l'AAP dont 63 cas graves et 14 cas d'évolution fatale (5 cas avec 6 effets indésirables et 9 cas avec 16 évènements considérés comme non reliés à EVUSHELD ou situations particulières).

Parmi ces 241 cas, 66 cas comprenaient des effets indésirables possiblement reliés à EVUSHELD : 29 cas graves comprenant 49 effets indésirables et 37 cas non graves comprenant 96 effets indésirables. 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 en annexe :

Les 5 cas d'évolution fatale avec suspicion d'effets indésirables rapportés en cumulé sont :

- 3 cas d'infections COVID-19 et de suspicion d'inefficacité décrits sur la période (voir ci-dessus)
- 1 cas de décès suite à une embolie pulmonaire un mois après l'administration d'EVUSHELD chez un patient de 85 ans testé positif au COVID-19 six jours après l'administration et ayant évolué défavorablement.
- 1 cas d'AVC hémorragique massif 15 jours après l'administration d'EVUSHELD et 4 jours après l'administration de PRIVIGEN dans le cadre de la prévention secondaire d'une hypogammaglobulinémie chez un patient de 82 ans en rechute d'un lymphome folliculaire. La causalité d'EVUSHELD est douteuse.

Au total, 11 effets indésirables cardiovasculaires et/ou thromboemboliques ont été rapportés depuis le début de l'AAP (3 thromboses veineuses profondes, 2 embolies pulmonaires, 1 AVC hémorragique, 1 accident ischémique transitoire, 1 occlusion de la veine centrale de la rétine, 1 angor, 1 fibrillation auriculaire, 1 arythmie complète par fibrillation auriculaire). La majorité des patients avaient des facteurs de risque cardiovasculaires et/ou des antécédents d'évènements thromboemboliques.

Au cours de la période cumulée, du 15 décembre 2021 au 15 avril 2022, 129 cas rapportant un test PCR anti-COVID-19 positif ou une infection COVID-19 ont été rapportés.

Dans ces 129 cas :

- 70 cas mentionnaient une infection au variant Omicron
- 1 cas mentionnait une infection au variant Delta

- 58 cas mentionnaient une infection à un variant non spécifié

Dans ces 129 cas, il est mentionné :

- Une hospitalisation dans 37 cas
- Un séjour en soins critiques dans 8 cas
- Un décès des suites de la COVID-19 dans 8 cas

### 3- Conclusion

Ce 4<sup>ème</sup> rapport couvre la période de l'AAP allant du 16 mars 2022 au 15 avril 2022.

Sur cette quatrième période, le nombre de fiches de suivi reçues a augmenté par rapport à la précédente période mais celui-ci reste faible (10 patients avec au moins une fiche de suivi sur la période soit 0.6% des patients exposés et 273 depuis le début de l'AP soit 3,5% des patients exposés).

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, pendant la période 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 robustes<sup>1</sup> :

- 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,

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.

---

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

Annexe

Tableau 11 : répartition par classe organe des effets indésirables graves et non graves rapportés sur la période en cumulée

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
Agranulocytosis	0	1	0	0	0	1
Leukopenia	0	0	0	1	0	1
<b>Cardiac disorders</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
Angina pectoris	0	1	0	0	0	1
Arrhythmia	0	1	0	0	0	1
Atrial fibrillation	0	1	0	0	0	1
Palpitations	0	0	0	1	0	1
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
Ear pain	0	0	0	1	0	1
Vertigo	0	0	0	1	0	1
<b>Eye disorders</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
Eye oedema	0	0	0	1	0	1
Retinal vein occlusion	0	1	0	0	0	1
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>9</b>
Abdominal distension	0	0	0	2	0	2
Abdominal pain	0	0	0	2	0	2
Diarrhoea	0	0	0	2	0	2
Nausea	0	0	0	2	0	2
Vomiting	0	0	0	1	0	1

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
MedDRA PT						
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>0</b>	<b>37</b>	<b>0</b>	<b>51</b>
Asthenia	0	1	0	2	0	3
Chest discomfort	0	0	0	1	0	1
Chest pain	0	1	0	1	0	2
Chills	0	0	0	3	0	3
Condition aggravated	0	0	0	1	0	1
Drug ineffective	0	12	0	23	0	35
Face oedema	0	0	0	1	0	1
Fatigue	0	0	0	1	0	1
Gait disturbance	0	0	0	1	0	1
Injection site haemorrhage	0	0	0	1	0	1
Pyrexia	0	0	0	1	0	1
Therapeutic response unexpected	0	0	0	1	0	1
<b>Hepatobiliary disorders</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
Cholestasis	0	1	0	0	0	1
Hepatic cytolysis	0	2	0	0	0	2
<b>Immune system disorders</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
Hypersensitivity	1	0	0	0	1	0
<b>Infections and infestations</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>11</b>
Asymptomatic COVID-19	0	0	0	1	0	1
COVID-19	0	4	0	3	0	7
Cystitis	0	0	0	1	0	1
Herpes zoster	0	1	0		0	1
Influenza	0	0	0	1	0	1

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
MedDRA PT						
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
Incorrect route of product administration	0	0	0	1	0	1
Medication error	0	0	0	1	0	1
Off label use	0	0	0	2	0	2
Product use issue	0	0	0	2	0	2
Wrong technique in product usage process	0	0	0	1	0	1
<b>Investigations</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>15</b>
Antibody test abnormal	0	0	0	1	0	1
Blood pressure increased	0	0	0	1	0	1
Glycosylated haemoglobin increased	0	1	0	0	0	1
Neutralising antibodies negative	0	5	0	7	0	12
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Hyperglycaemia	0	1	0	0	0	1
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>5</b>
Arthralgia	0	0	0	1	0	1
Myalgia	0	1	0	1	0	2
Pain in extremity	0	0	0	2	0	2
<b>Nervous system disorders</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>11</b>
Dizziness	0	0	0	1	0	1
Dizziness postural	0	0	0	1	0	1
Haemorrhagic stroke	0	1	0	0	0	1

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
MedDRA PT						
Headache	0	1	0	4	0	5
Movement disorder	0	0	0	1	0	1
Paraesthesia	0	1	0	0	0	1
Transient ischaemic attack	0	1	0	0	0	1
<b>Product issues</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Product label issue	0	0	0	1	0	1
<b>Psychiatric disorders</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Insomnia	0	0	0	1	0	1
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Perineal pain	0	0	0	1	0	1
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>9</b>
Cough	0	0	0	1	0	1
Dyspnoea	0	1	0	1	0	2
Hiccups	0	0	0	1	0	1
Laryngeal oedema	0	1	0	0	0	1
Nasal oedema	0	0	0	1	0	1
Pulmonary embolism	0	2	0		0	2
Sneezing	0	0	0	1	0	1
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
Dermatitis allergic	0	1	0	0	0	1
Pruritus	0	1	0	1	0	2
Purpura	0	0	0	1	0	1
Rash	0	0	2	0	2	0
<b>Vascular disorders</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>



SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
MedDRA PT						
Deep vein thrombosis	0	3	0	0	0	3
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>48</b>	<b>2</b>	<b>94</b>	<b>3</b>	<b>142</b>