

Italia

AIFA Determina Direttore generale 15.02.2022, n. 87 (GU n.42 del 19-2-2022)

**Definizione delle modalita' e delle condizioni di impiego dell'associazione di anticorpi monoclonali Evusheld (AZD7442; tixagevimab-cilgavimab) ai sensi del decreto 20 gennaio 2022.**

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante «Riforma dell'organizzazione del Governo a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59»;

Visto l'articolo 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, concernente il «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 28 settembre 2004, n. 228;

Visto il «Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco», pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA e di cui e' stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini e' stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano» e, in particolare, l'art. 5, comma 2, ai sensi del quale «In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute puo' autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non e' autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza»;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, recante «Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'art. 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilita' 2013)», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 23 giugno 2015, n. 143;

Vista la legge 22 dicembre 2017, n. 219, recante «Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento» e, in particolare, l'art. 1, comma 4;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 gennaio 2022, recante «Autorizzazione alla temporanea distribuzione dell'associazione di anticorpi monoclonali Evusheld (AZD7442) dell'azienda AstraZeneca», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 28 gennaio 2022, n. 22;

Visto l'art. 1, comma 3, del decreto del Ministro della salute succitato, ai sensi del quale «Con successivi provvedimenti, l'Agenzia italiana del farmaco definisce modalita' e condizioni d'impiego dei medicinali di cui al comma 1, in coerenza con la scheda informativa dei prodotti approvata dalla medesima Agenzia»;

Visto l'art. 2, comma 1, del decreto ministeriale di cui sopra, ai sensi del quale «L'Agenzia italiana del farmaco istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali di cui all'art. 1 e, sulla base della valutazione dei dati di farmacovigilanza, comunica tempestivamente al Ministro della salute la sussistenza delle condizioni per la sospensione o la revoca immediata del presente decreto»;

Considerato il parere della Commissione tecnico scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco reso in data 12 gennaio 2022 che ha ritenuto che, in considerazione dell'almeno parziale mantenimento di efficacia di Evusheld nei confronti della variante omicron nonche' della sua lunga durata di azione (almeno sei mesi), possa essere utile disporre di questa opzione nell'attuale fase pandemica per la profilassi pre-esposizione, unicamente nei soggetti con grave stato di compromissione del sistema immunitario e in presenza di sierologia negativa;

Considerato, altresì, il successivo parere della medesima Commissione tecnico scientifica, reso in data 8 febbraio 2022, che ha approvato la scheda di registro predisposta dagli uffici e ha preso atto del documento relativo alle informazioni per i pazienti e gli operatori sanitari, condividendone i contenuti;

Considerato che con il decreto ministeriale 20 gennaio 2022 sopra citato, e' stata autorizzata, nelle more del perfezionamento delle procedure finalizzate all'autorizzazione all'immissione in commercio, la temporanea distribuzione dei medicinali per il trattamento di COVID-19 a base dell'associazione di anticorpi monoclonali Evusheld (AZD7442; tixagevimab-cilgavimab) dell'azienda AstraZeneca, priva di una autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale;

Determina:

#### Art. 1 Modalita' e condizioni di impiego

1. L'associazione di anticorpi monoclonali Evusheld (AZD7442; tixagevimab-cilgavimab), prodotta dall'azienda AstraZeneca, e' impiegata per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 in soggetti di eta' pari o superiore a 12 anni con grave stato di compromissione del sistema immunitario e in presenza di sierologia negativa.
2. L'associazione di anticorpi monoclonali di cui al comma 1 e' impiegata nel rispetto delle seguenti modalita':
  - a) la selezione del paziente e' affidata ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunita' di individuare i pazienti che necessitano di una profilassi pre-esposizione al virus Sars-Cov2, nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS e indicati nell'ambito del registro di monitoraggio, di cui all'art. 2;
  - b) la prescrivibilita' del prodotto e' limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione;
  - c) e' raccomandato il trattamento nell'ambito di una struttura ospedaliera o comunque in setting che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi;
  - d) gli operatori sanitari nella gestione del trattamento tengono conto delle informazioni riportate negli allegati 1 e 2, che costituiscono parte integrante della presente determina.
3. La definizione del percorso attraverso il quale vengono identificati i pazienti eleggibili al trattamento e' rimessa ai provvedimenti delle regioni e delle province autonome.

#### Art. 2 Registro di monitoraggio

1. E' istituito un registro dedicato al monitoraggio dell'uso del medicinale Evusheld, a base di tixagevimab e cilgavimab, di cui all'art. 1, comma 2, del decreto del Ministro della salute 20 gennaio 2022.
2. Ai fini della prescrizione e della dispensazione del medicinale Evusheld, a base di tixagevimab e cilgavimab, i medici ed i farmacisti afferenti ai centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata disponibile a fronte dell'accesso attraverso il sito istituzionale dell'AIFA, all'indirizzo web <https://servizionline.aifa.gov.it>. I medici ed i farmacisti abilitati all'accesso al registro di monitoraggio AIFA dovranno effettuare la prescrizione e dispensazione del medicinale in accordo ai criteri di eleggibilita' e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA: <https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1>.
3. In caso di temporaneo impedimento dell'accesso ai sistemi informativi, i medici ed i farmacisti abilitati dovranno garantire i trattamenti a partire dalla data di entrata in vigore della presente determinazione. Successivamente alla disponibilita' delle funzionalita' informatiche, i medici ed i farmacisti dovranno comunque inserire i dati dei trattamenti effettuati nella piattaforma web, secondo le modalita' di cui al precedente comma.

#### Art. 3 Sistema di farmacovigilanza

1. Per le reazioni avverse riguardanti il medicinale di cui alla presente determina si applica quanto previsto dal decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015 citato in premessa.
2. I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attivita', sono tenuti a segnalare, entro e non oltre le 36 ore, le sospette reazioni avverse dei medicinali utilizzati ai sensi della presente determinazione, in modo completo e secondo le modalita' pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA.
3. I medici, gli altri operatori sanitari e i pazienti trasmettono le segnalazioni di sospette reazioni avverse o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA. Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruita' dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete nazionale di farmacovigilanza. Per le segnalazioni inviate direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore, provvederanno alla validazione di tali segnalazioni, entro e non oltre sette giorni dalla data di inserimento della stessa nella rete nazionale di farmacovigilanza. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni, ove necessario.
4. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono all'inoltro di tali segnalazioni all'azienda che ha fornito il medicinale utilizzato ai sensi della presente determina.

#### Art. 4 Oneri a carico dell'azienda

1. L'azienda e' tenuta ad aggiornare le informazioni per gli operatori sanitari e le informazioni per il paziente, contenute, rispettivamente, negli allegati 1 e 2 della presente determina.
2. In caso di modifiche delle suddette informazioni, l'azienda ne da' tempestiva comunicazione ad AIFA, al fine di concordarne il contenuto.

#### Art. 5 Consenso informato

1. La struttura sanitaria responsabile dell'impiego dei medicinali a base di anticorpi monoclonali, e' tenuta ad acquisire il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dall'art. 1, comma 4, della legge n. 219/2017.

#### Art. 6 Disposizioni finali

1. La presente determina e' pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana e ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, ed e' altresì pubblicata sul sito istituzionale dell'Agenzia italiana del farmaco.

## INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Questo medicinale non è stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia, ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per la profilassi di COVID-19 in soggetti adulti (di età pari o superiore a 12 anni), con Decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio 2022 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 28 gennaio 2022 n. 22.

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVUSHELD 100 mg/mL soluzione iniettabile

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni confezione di EVUSHELD contiene due flaconcini:

- 150 mg di tixagevimab in 1,5 mL (100 mg/mL)
- 150 mg di cilgavimab in 1,5 mL (100 mg/mL)

Tixagevimab e cilgavimab sono prodotti in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a giallo chiaro con un pH di 6,0.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazione terapeutica

EVUSHELD (tixagevimab e cilgavimab) è indicato per la profilassi pre-esposizione dell'infezione da SARS-CoV-2 in soggetti adulti ed adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40kg.

La popolazione trattabile deve essere rappresentata unicamente da soggetti con grave stato di compromissione del sistema immunitario e in presenza di sierologia negativa.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

La dose raccomandata è di 300 mg di EVUSHELD, somministrato come due iniezioni separate e sequenziali da 1,5 mL di:

- 150 mg di tixagevimab
- 150 mg di cilgavimab

I soggetti che mantengono inalterati i criteri per il trattamento (grave stato di compromissione del sistema immunitario e presenza di sierologia negativa) e che rimangono in condizione di esposizione alla circolazione di SARS-CoV-2 possono ricevere una dose di Evusheld ogni 6 mesi. Si precisa che Evusheld è stato valutato negli studi clinici come terapia di associazione *una tantum*, e che non esistono dati sulla sicurezza ed efficacia per trattamenti con dosi ripetute.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di EVUSHELD nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Iniezione intramuscolare (IM).

Tixagevimab e cilgavimab devono essere somministrati come iniezioni intramuscolari (IM) separate e sequenziali in siti diversi di iniezione, preferibilmente una in ciascuno dei muscoli glutei.

Ogni confezione di EVUSHELD contiene due flaconcini:

- tixagevimab soluzione iniettabile (tappo del flaconcino di colore grigio scuro);
- cilgavimab soluzione iniettabile (tappo del flaconcino di colore bianco).

Ogni flaconcino contiene una quantità in eccesso per consentire il prelievo di 150 mg (1,5 mL).

Dose di EVUSHELD (tixagevimab e cilgavimab)	Dose di anticorpi	Numero di flaconcini necessari	Volume da prelevare dal flaconcino
300 mg	tixagevimab 150 mg	1 flaconcino	1,5 mL
	cilgavimab 150 mg	1 flaconcino	1,5 mL

Ispezionare visivamente i flaconcini per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. Sia tixagevimab che cilgavimab sono soluzioni da limpide a opalescenti, da incolori a giallo chiaro. Non utilizzare i flaconcini se la soluzione è torbida, di colore alterato o si osservano particelle visibili. Non agitare i flaconcini. Queste soluzioni per iniezioni sono prive di conservanti. La parte di soluzione non utilizzata deve essere smaltita.

In soggetti sottoposti a vaccinazione per COVID-19, Evusheld deve essere somministrato dopo almeno 2 settimane dalla somministrazione dell'ultima dose di vaccino.

## 4.3 Controindicazioni

Soggetti con una storia di reazioni di ipersensibilità severe, compresa anafilassi, ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni speciali per l'uso**

##### Ipersensibilità inclusa anafilassi

Gravi reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi, sono state osservate raramente con altri anticorpi monoclonali IgG1. Se si manifestano segni o sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, interrompere immediatamente la somministrazione e somministrare farmaci appropriati e/o cure di supporto.

##### Disturbi emorragici clinicamente significativi

Come con qualsiasi altra iniezione intramuscolare, EVUSHELD deve essere somministrato con cautela ai pazienti con trombocitopenia o qualsiasi altro disturbo della coagulazione.

#### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Non si prevede che EVUSHELD venga escreto per via renale o metabolizzato per via epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di tixagevimab e cilgavimab in donne in gravidanza sono limitati.

Non sono stati condotti studi non clinici di tossicità riproduttiva con tixagevimab e cilgavimab. In uno studio di reattività crociata tissutale condotto con tixagevimab e cilgavimab utilizzando tessuti fetali umani non sono emersi segni di interesse clinico.

EVUSHELD deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale supera il rischio potenziale per la madre e per il feto.

##### Allattamento

Non è noto se tixagevimab e cilgavimab siano escreti nel latte materno. L'esposizione del neonato allattato al seno non può essere esclusa.

I benefici dell'allattamento al seno per lo sviluppo e per la salute del bambino devono essere soppesati con la necessità clinica di ricevere EVUSHELD per la madre e con i potenziali effetti avversi sul neonato allattato al seno.

##### Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di tixagevimab e cilgavimab sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di EVUSHELD sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza dell'associazione di tixagevimab e cilgavimab si basa sull'analisi di due studi di fase III, PROVENT sulla profilassi pre-esposizione e STORM CHASER sulla profilassi post esposizione. In entrambi gli studi un totale di 4210 soggetti hanno ricevuto una dose singola di 300 mg, 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, somministrata attraverso due iniezioni intramuscolari separate e sequenziali.

Non è stata condotta una valutazione della causalità, per determinare se esiste una ragionevole possibilità di una relazione causale tra EVUSHELD e gli eventi avversi riportati durante gli studi di profilassi di Fase III (PROVENT e

STORM CHASER).

#### Studio PROVENT

Un totale di 3461 soggetti hanno ricevuto una singola dose di tixagevimab e cilgavimab nello studio PROVENT.

Gli eventi avversi più comuni che sono stati considerati correlati al trattamento da parte del segnalatore sono stati cefalea, stanchezza, tosse e diarrea. La maggior parte degli eventi avversi osservati sono stati di entità lieve o moderata.

Gli eventi avversi gravi sono stati riportati in 50 (1,4%) soggetti trattati con l'associazione di tixagevimab e cilgavimab e 23 (1,3%) soggetti trattati con placebo. Tuttavia, i soggetti che hanno ricevuto l'associazione tixagevimab e cilgavimab hanno mostrato una percentuale maggiore di eventi cardiaci (0,7% contro 0,3%), in particolare eventi coronarici (ad esempio infarto del miocardio) ed eventi tromboembolici (0,8% vs 0,6%), inclusa embolia polmonare (vedere paragrafo 4.4).

Gli eventi avversi più comuni correlati al trattamento, verificatisi nel 2% dei soggetti che hanno ricevuto l'associazione di tixagevimab e cilgavimab o il placebo, sono riportati nella Tabella 1.

**Tabella 1. Eventi avversi correlati al trattamento che si sono verificati in almeno il 2% dei soggetti che hanno ricevuto l'associazione di tixagevimab e cilgavimab o placebo.**

Termine preferito	Percentuale di partecipanti (%)	
	Associazione di tixagevimab e cilgavimab (N= 3461)	Placebo (N= 1736)
Cefalea	5,6 %	5,4 %
Stanchezza	3,8 %	3,2 %
Tosse	2,5 %	2,5 %
Diarrea	2,5 %	2,0 %
Dolore orofaringeo	2,4 %	2,0 %
Rinorrea	2,3 %	1,5 %

#### Studio STORM CHASER

Un totale di 749 soggetti ha ricevuto una singola dose dell'associazione tixagevimab e cilgavimab.

Gli eventi avversi più comuni considerati correlati al trattamento dallo sperimentatore sono stati cefalea, stanchezza, tosse e dolore orofaringeo. La maggior parte degli eventi avversi è stata di entità da lieve a moderata.

Eventi avversi gravi sono stati segnalati da 5 soggetti (0,7%) che hanno ricevuto l'associazione di tixagevimab e cilgavimab e 3 (0,8 %) che hanno ricevuto il placebo.

Gli eventi avversi correlati al trattamento più comuni che si sono verificati in almeno il 2% dei soggetti che hanno ricevuto l'associazione di tixagevimab e cilgavimab o placebo sono presentati nella Tabella 2.

**Tabella 2. Eventi avversi correlati al trattamento che si sono verificati in almeno il 2% dei soggetti che hanno ricevuto l'associazione di tixagevimab e cilgavimab o placebo.**

Termine preferito	Percentuale di partecipanti (%)	
	Associazione di tixagevimab e cilgavimab (N= 749)	Placebo (N= 372)
Cefalea	5,3 %	8,1 %
Stanchezza	3,2 %	4,6 %
Tosse	2,9 %	4,3 %
Dolore orofaringeo	3,1 %	3,2 %
Congestione nasale	2,9 %	2,7 %
Rinorrea	2,9 %	2,7 %
COVID-19	2,0 %	3,5 %

Dolore	1,5 %	3,5 %
Brividi	1,6 %	3,0 %
Febbre	1,9 %	2,4 %
Mialgia	1,2 %	2,7 %
Nausea	1,2 %	2,7 %
Diarrea	0,8 %	3,0 %

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Ipersensibilità, inclusa l'anafilassi*

Come con altri anticorpi monoclonali IgG1, sono possibili reazioni di ipersensibilità di varia entità con l'associazione di tixagevimab e cilgavimab.

Nello studio PROVENT è stato riportato un evento avverso non grave, riportato come anafilassi, con esito favorevole (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> e di includere il numero di lotto, se disponibile.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio con EVUSHELD.

Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 300 mg IM (150 mg ciascuno di tixagevimab e cilgavimab) e 3000 mg per via endovenosa (1500 mg ciascuno di tixagevimab e cilgavimab) senza tossicità dose-limitante.

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Meccanismo d'azione

Tixagevimab e cilgavimab sono due anticorpi monoclonali umani IgG1 $\gamma$  ricombinanti, che presentano sostituzioni aminoacidiche che prolungano l'emivita anticorpale (YTE) e riducono la funzione effettrice anticorpale e il potenziale rischio di potenziamento della malattia anticorpo-dipendente (TM). Tixagevimab e cilgavimab possono legarsi simultaneamente a regioni non sovrapposte del dominio di legame del recettore della proteina spike (RBD) di SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab e l'associazione di tixagevimab e cilgavimab si legano alla proteina spike con costanti di dissociazione all'equilibrio di  $K_D = 2,76$  pM, 13,0 pM e 13,7 pM, rispettivamente, bloccando la sua interazione con il recettore ACE2 umano, causando un blocco dell'ingresso del virus e neutralizzando efficacemente il virus SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab e la loro associazione hanno bloccato il legame RBD al recettore ACE2 umano con valori  $IC_{50}$  di 0,32 nM (47,7 ng/mL), 0,53 nM (79,6 ng/mL) e 0,43 nM (65,0 ng/mL), rispettivamente.

Attività antivirale

Tixagevimab, cilgavimab e l'associazione di tixagevimab e cilgavimab non hanno mediato alcuna attività ADCP nei neutrofili umani primari e solo una limitata attività ADCP nelle cellule THP-1. Tixagevimab, cilgavimab e l'associazione di tixagevimab e cilgavimab non hanno mediato l'attività di ADCC o ADNKA con cellule NK umane. Tixagevimab, cilgavimab e l'associazione di tixagevimab e cilgavimab non hanno mediato l'attività dell'ADCD con le



proteine del complemento di cavia.

#### Potenziamento antivirale dipendente (ADE) dell'infezione

Il potenziale di tixagevimab e cilgavimab di mediare l'ingresso del virus è stato valutato in cellule di Raji che esprimono FcγRII co-incubate con proteina spike SARS-CoV-2 ricombinante pseudoparticolata con concentrazioni anticorpali in un intervallo da 1 µg/mL a 125 ng/mL. Tixagevimab, cilgavimab, e tixagevimab e cilgavimab in associazione non hanno mediato l'ingresso di lentivirus pseudoparticolato in queste cellule.

#### Resistenza antivirale

Le varianti che hanno mostrato una ridotta suscettibilità al solo cilgavimab includevano sostituzioni di aminoacidi della proteina spike R346I (>200 volte), K444E (>200 volte) e K444R (>200 volte). Tutte le varianti hanno mantenuto la suscettibilità a tixagevimab da solo e tixagevimab e cilgavimab in associazione. È in corso la valutazione della suscettibilità alla neutralizzazione delle varianti identificate attraverso la sorveglianza globale e nei soggetti che hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab.

I ceppi di variante spike dello pseudovirus SARS-CoV-2 con suscettibilità moderatamente ridotta al solo tixagevimab includevano quelli che presentavano E484K (Alpha, 18,5 volte; Beta, da 3,5 a 15 volte) e varianti con suscettibilità moderatamente ridotta al solo cilgavimab includevano quelle con R346K:E484K:N501Y (Mu, 21-fold), come indicato sopra. Risultati simili sono stati osservati, laddove i dati erano disponibili, in saggi di neutralizzazione utilizzando ceppi autentici di varianti SARS-CoV-2.

Tixagevimab e cilgavimab in associazione hanno mantenuto l'attività di neutralizzazione da piena a quasi completa contro pseudovirus e/o varianti di interesse del virus vivo SARS-CoV-2 che ospitano tutte le sostituzioni spike identificate nelle varianti di interesse Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) e Delta (B.1.617.2) ed Eta (B.1.525), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1) Lambda (C.37) e Mu (B.1.621).

Tixagevimab e cilgavimab in associazione hanno ulteriormente mantenuto l'attività di neutralizzazione da completa a quasi completa contro le varianti di allerta per ulteriore monitoraggio Epsilon (B.1.427 / B.1.429), R.1, B.1.1.519, C.36.2, B.1.214.2 e B.1.619.1 e le varianti P.2, B.1.616, A.23.1, A.27 e AV.1 escluse da un ulteriore monitoraggio.

**Tabella 3**

**Pseudovirus e dati Autentici di Neutralizzazione SARS-CoV-2 per le Sostituzioni delle Varianti di SARS-CoV-2 con Tixagevimab e Cilgavimab insieme**

Lignaggio con sostituzioni proteiche Spike		Sostituzioni RBD Caratteristiche Testate	Numero di volte di Riduzione della suscettibilità <sup>a</sup>	
Lignaggio Pango	WHO Etichetta		Pseudovirus <sup>b</sup>	Autentico SARS-CoV-2 <sup>c</sup>
B.1.1.7 (origine nel Regno Unito)	Alfa	N501Y	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	Nessun cambiamento <sup>d</sup>
B.1.351 (origine nel Sud Africa)	Beta	K417N:E484K:N501Y	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	Nessun cambiamento <sup>d</sup>
P.1 (origine nel Brasile)	Gamma	K417T:E484K:N501Y	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	Nessun cambiamento <sup>d</sup>
B.1.617.2 (origine in India)	Delta	L452R: T478K	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	Nessun cambiamento <sup>d</sup>

B.1.525 (origine in più Paesi)	Eta	E484K	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
B.1.526 (origine negli Stati Uniti)	Iota	E484K	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	Nessun cambiamento <sup>d</sup>
B.1.617.1 (origine in India)	Kappa	L452R: E484Q	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	Nessun cambiamento <sup>d</sup>
C.37 (origine in Perù)	Lambda	L452Q: F490S	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
B.1.621 (origine in Colombia)	Mu	R346K:E484K:N501Y	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
B.1.427 / B.1.429 (origine Stati Uniti)	Epsilon	L452R	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	Nessun cambiamento <sup>d</sup>
R.1 (Origine in più Paesi)	-	E484K	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
B.1.1.519 (Origine in più Paesi)	-	T478K	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
C.36.3 (Origine in più Paesi)	-	R346S: L452R	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
B.1.214.2 (Origine in più Paesi)	-	Q414K: N450K	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
B.1.619.1 (Origine in più Paesi)	-	N440K: E484K	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
P.2 (origine in Brasile)	Zeta	E484K	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
B.1.616 (origine in Francia)	-	V483A	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
A.23.1 (origine nel Regno Unito)	-	V367F	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
A.27 (Origine in più Paesi)	-	L452R: N501Y	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND
AV.1 (Origine in più Paesi)	-	N439K: E484K	Nessun cambiamento <sup>d</sup>	ND

<sup>a</sup> una gamma di potenza ridotta *in vitro* su più serie di sostituzioni concomitanti e/o laboratori di test che utilizzano saggi di livello di ricerca; variazione media della concentrazione inibitoria semi-massima (IC50) di anticorpi monoclonali necessaria per una riduzione del 50% dell'infezione rispetto al ceppo di riferimento wild type.

<sup>b</sup> Sono stati testati pseudovirus che esprimono l'intera proteina della variante spike SARS-CoV-2 e sostituzioni di spike caratteristiche individuali ad eccezione di L452Q, tra cui Alpha (+L455F, E484K, F490S, Q493R e / o S494P) e Delta (+K417N) che ospitano ulteriori sostituzioni RBD indicate che non vengono più rilevate o rilevate a livelli estremamente bassi all'interno di questi lignaggi.

<sup>c</sup> Sono stati testati l'autentico SARS-CoV-2 che esprime l'intera proteina spike variante, incluso Alpha (+E484K o S494P) che ospita ulteriori sostituzioni RBD indicate che non vengono più rilevate o rilevate a livelli estremamente bassi

all'interno di questi lignaggi.

<sup>d</sup> Nessun cambiamento: riduzione <10 volte della suscettibilità.

ND, non determinato; RBD, dominio di legame del recettore.

Non è noto come i dati sulla suscettibilità alla neutralizzazione dello pseudovirus o di SARS-CoV-2 originale siano correlati all'esito clinico.

Nello studio PROVENT, i dati di sequenziamento delle visite di malattia erano disponibili per 21 dei 33 partecipanti con infezione intercorrente (6 su 13 che hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab e 15 su 20 placebo). Ad una frazione allelica  $\geq 25\%$ , 14 dei 21 partecipanti sono stati infettati con varianti oggetto di preoccupazione o varianti di interesse, tra cui 8 partecipanti con Alfa (B.1.1.7) (8 placebo), 1 partecipante con Beta (B.1.351) (1 che ha ricevuto tixagevimab e cilgavimab), 3 partecipanti con Delta (B.1.617.2) (3 placebo) e 2 partecipanti con Epsilon (B.1.429) (2 che hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab). Sette partecipanti aggiuntivi sono stati infettati con B.1.375 (1 che ha ricevuto tixagevimab e cilgavimab) o il A\_1 insieme di lignaggi contenenti una costellazione di sostituzioni proteiche spike tra cui D614G e P681H o Q677P (3 che hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab e 3 placebo). Ulteriori sostituzioni RBD della proteina spike rilevate in una frazione allelica  $\geq 3\%$  includevano V503F nel gruppo tixagevimab e cilgavimab.

In STORM CHASER, i dati di sequenziamento delle visite di malattia erano disponibili per 19 partecipanti con infezioni intercorrenti (12 che hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab e 7 placebo). Con una frazione allelica  $\geq 25\%$ , 12 dei 19 partecipanti sono stati infettati con varianti oggetto di preoccupazione o varianti di interesse, tra cui 9 partecipanti con Alpha (B.1.1.7) (5 che hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab e 4 placebo) e 3 partecipanti con Epsilon (B.1.427 / B.1.429) (2 che hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab e 1 placebo). Altri sette partecipanti sono stati infettati da B.1.1.519 (1 che ha ricevuto tixagevimab e cilgavimab) o dal A\_1 insieme di lignaggi contenenti una vasta serie di sostituzioni proteiche spike tra cui D614G e D138H, Q675H, Q677H o V1176F (4 che hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab e 2 placebo). Sostituzioni RBD aggiuntive della proteina spike rilevate in una frazione allelica  $\geq 3\%$  includeva S325P, Del342, C361W, Del428, F429V e F515C nel gruppo tixagevimab e cilgavimab.

Nei saggi di neutralizzazione di grado di ricerca utilizzando ceppi di variante spike SARS-CoV-2 ricombinante di pseudovirus, tixagevimab e cilgavimab hanno mantenuto l'attività contro Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Epsilon (B.1.427 / B.1.429), B.1.1.519 e A\_1 varianti e varianti contenenti corrispondenti picchi individuali K417N, L452R, T478K, E484K, S494P, N501Y, Q675H, Q677H, P681H o V1176F sostituzioni rilevate nei partecipanti che hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab.

È possibile che le varianti associate alla resistenza a tixagevimab e cilgavimab insieme possano avere resistenza crociata ad altri anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio l'RBD di SARS-CoV-2. Tixagevimab e cilgavimab hanno mantenuto insieme l'attività contro gli pseudovirus che presentano sostituzioni individuali della spike di SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V e Q493K) identificati nelle varianti di fuga di neutralizzazione di altri anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio l'RBD della proteina spike SARS-CoV-2.

#### Farmacodinamica

La valutazione di EVUSHELD in un intervallo di dosaggio di 300-3000 mg attraverso la somministrazione endovenosa (IV) ha stabilito una relazione di esposizione dose-dipendente del titolo anticorpale neutralizzante. In uno studio di Fase I, a seguito di una singola dose IM di 300 mg di EVUSHELD in volontari sani (N= 10), i titoli geometrici medi (GMT) di anticorpi neutralizzanti a 7, 30, 60, 90, 150, 210 e 270 giorni dopo la dose sono stati 689,2, 852,8, 656,8, 533,7, 290,1, 297,5 e 98,6 rispettivamente, che sono simili agli aumenti osservati nei partecipanti che ricevono 300 mg IV.

In PROVENT, dopo una singola dose IM di 300 mg di EVUSHELD, i GMT di anticorpi neutralizzanti a 7, 28, 57 e 91 giorni dopo la dose erano simili a quelli osservati nello studio di volontari sani di Fase I ed erano 16, 22, 17 e 12 volte superiore, rispettivamente, rispetto ai GMT misurati nel plasma convalescente da pazienti COVID-19 (GMT = 30,8).

## Efficacia clinica

### Profilassi di COVID-19

#### PROVENT

PROVENT è uno studio clinico di Fase III, randomizzato (2:1), in doppio cieco, controllato con placebo che studia EVUSHELD per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 negli adulti di età  $\geq 18$  anni. Tutti i partecipanti erano soggetti considerati ad aumentato rischio di risposta inadeguata all'immunizzazione attiva (a causa dell'età  $\geq 60$  anni, comorbidità, malattia cronica preesistente, immunocompromessi, o intollerante alla vaccinazione) o ad aumentato rischio di infezione da SARS-CoV-2 (a causa della loro posizione o circostanze al momento dell'arruolamento). I partecipanti hanno ricevuto una singola dose (somministrata come due iniezioni IM) di EVUSHELD 300 mg (150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab somministrati separatamente) o placebo. Lo studio ha escluso i partecipanti con una pregressa infezione da SARS-CoV-2 o positività agli anticorpi SARS-CoV-2 allo screening confermata in laboratorio.

I dati demografici al basale erano ben bilanciati tra i bracci EVUSHELD e placebo. L'età mediana era di 57 anni (con il 43% dei partecipanti di età pari o superiore a 60 anni), il 46% dei partecipanti era di sesso femminile, il 73% era bianco, il 3,3% era asiatico il 17%, era nero / afroamericano e il 15% era ispanico / latino. Dei 5197 partecipanti, il 78% aveva comorbidità al basale o caratteristiche associate ad un aumentato rischio di COVID-19 severa, tra cui malattia immunosoppressiva, farmaci immunosoppressori, diabete, obesità severa, malattia cardiaca, malattia polmonare ostruttiva cronica, malattia renale cronica e epatopatia cronica.

L'analisi primaria ha incluso 5172 partecipanti che erano SARS-CoV-2 RT-PCR-negativi al basale, di cui 3441 hanno ricevuto EVUSHELD e 1731 hanno ricevuto placebo. EVUSHELD ha ridotto significativamente (valore  $p < 0,001$ ) il rischio di malattia sintomatica SARS-CoV-2 RT-PCR-positiva (COVID-19) rispetto al placebo (Tabella 4). Il tempo mediano di follow-up post-somministrazione è stato di 84 giorni.

**Tabella 4 Incidenza di COVID-19 (set completo di analisi pre-esposizione)**

	N	Numero di eventi <sup>a</sup> , n (%)	Riduzione del rischio relativo, % (95% CI)
EVUSHELD 300 mg <sup>b</sup>	3441	8 (0.2%)	77 % (46 - 90)
Placebo	1731	17 (1.0%)	

CI = Intervallo di confidenza, N = numero di partecipanti all'analisi.

<sup>a</sup> endpoint primario, un partecipante è stato definito come un caso COVID-19 se il loro primo caso di malattia sintomatica SARS-CoV-2 RT-PCR-positiva si è verificato dopo la somministrazione e prima del giorno 183.

<sup>b</sup> 300 mg (150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab).

L'efficacia è risultata coerente tra i sottogruppi predefiniti, tra cui età, sesso, etnia e comorbidità al basale o caratteristiche associate ad un aumentato rischio di COVID-19 severa.

C'è stata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di malattia sintomatica o morte per SARS-CoV-2 RT-PCR-positiva per qualsiasi causa per i partecipanti che avevano ricevuto EVUSHELD (12/3441) rispetto al placebo (19/1731), riduzione del rischio relativo 69% (IC 95%: 36, 85);  $p$ -value = 0,002.

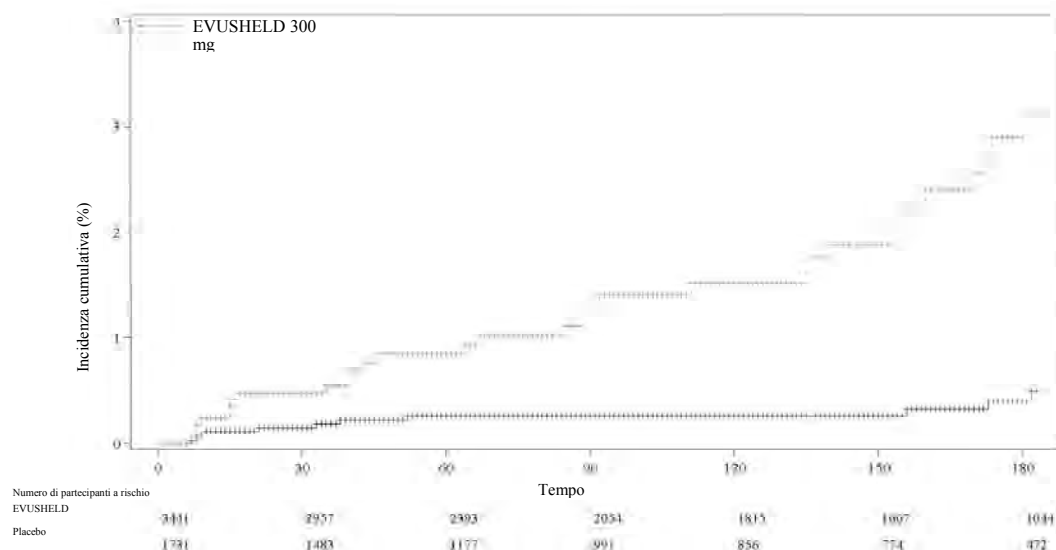
L'efficacia è stata valutata in partecipanti che non avevano evidenza sierologica al basale, di una precedente infezione da SARS-CoV-2 (anticorpo nucleocapside SARS-CoV-2 negativo). EVUSHELD ha ridotto significativamente il rischio di qualsiasi infezione da SARS-CoV-2 (sintomatica o asintomatica, anticorpo nucleocapside SARS-CoV-2 positivo in qualsiasi momento dopo il basale) rispetto al placebo; con anticorpi nucleocapsidi SARS-CoV-2 osservati nello 0,7% (21/3123) dei partecipanti che hanno ricevuto EVUSHELD e nell'1,3% (21/1564) dei partecipanti che hanno ricevuto placebo (riduzione del rischio relativo 51%, IC 95%: 11, 73;  $p$ -value = 0,020).

Tra i partecipanti che hanno ricevuto EVUSHELD non ci sono stati eventi COVID-19 severi/critici (definiti come malattia sintomatica SARS-CoV-2 RT-PCR-positiva caratterizzata almeno da polmonite [febbre, tosse, tachipnea o dispnea e infiltrati polmonari] o ipossiemia [ $SpO_2 < 90\%$  in room air e/o severa sofferenza respiratoria] e un punteggio della scala di progressione clinica dell'OMS pari o superiore a 5) rispetto a un evento (0,1%) tra i

partecipanti che hanno ricevuto placebo.

È stato condotto un ulteriore cut-off dei dati per fornire analisi di sicurezza ed efficacia aggiornate post-hoc; il follow-up mediano è stato di 6,5 mesi per i partecipanti sia nel braccio EVUSHELD che in quello placebo. La riduzione del rischio relativo della malattia sintomatica SARS-CoV-2 RT-PCR-positiva è stata dell'83% (IC 95% 66-91), con 11/3441 [0,3%] nel braccio EVUSHELD e 31/1731 [1,8%] nel braccio placebo, vedere Figura 1). Questi risultati sono coerenti con la durata della protezione prevista dalla modellizzazione PK di popolazione (vedere paragrafo 5.2). Tra i partecipanti che hanno ricevuto EVUSHELD non ci sono stati eventi COVID-19 severi / critici rispetto a cinque eventi tra i partecipanti che hanno ricevuto placebo.

**Figura 1** Kaplan Meier: Incidenza cumulativa di COVID-19 sintomatica



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di tixagevimab e cilgavimab è comparabile, lineare e proporzionale alla dose tra 300 mg e 3000 mg dopo una singola somministrazione endovenosa.

### Assorbimento

Dopo una singola dose IM di 300 mg (150 mg per ogni anticorpo) in volontari sani, la concentrazione massima media (%CV) ( $C_{max}$ ) è stata di 16,5 (35,6%) e 15,3 (38,5%)  $\mu\text{g/mL}$  rispettivamente per tixagevimab e cilgavimab, che è stata raggiunta a un  $T_{max}$  mediano di 14 giorni. La biodisponibilità assoluta stimata dopo una singola dose di IM da 150 mg è stata del 68,5% per tixagevimab e del 65,8% per cilgavimab.

Sulla base di modelli farmacocinetici/farmacodinamici, il tempo per raggiungere la concentrazione sierica minima protettiva (2,2  $\mu\text{g/mL}$ ) è stimato in 6 ore dopo la somministrazione di IM da 300 mg nella regione glutea.

### Distribuzione

Il volume medio centrale di distribuzione è stato di 2,91 L per tixagevimab e 2,32 L per cilgavimab. Il volume periferico di distribuzione è stato di 2,40 L per tixagevimab e 2,70 L per cilgavimab.

### Biotrasformazione/Metabolismo

Si prevede che tixagevimab e cilgavimab siano degradati in piccoli peptidi e aminoacidi componenti attraverso vie cataboliche allo stesso modo degli anticorpi IgG endogeni.

### Eliminazione

La clearance (CL) è stata di 0,042 L/die per tixagevimab e 0,042 L/die per cilgavimab con variabilità tra soggetti rispettivamente del 36% e del 24%. L'emivita mediana di eliminazione terminale della popolazione stimata è stata di 96,6 giorni per tixagevimab e di 93,3 giorni per cilgavimab.

In PROVENT, dopo una singola dose IM di 300 mg di EVUSHELD, la concentrazione sierica media è stata 26,7 µg/mL (SD: 11,2) il giorno 29, circa 12 volte la concentrazione sierica minima protettiva (2,2 µg/mL). Sulla base della modellizzazione della farmacocinetica di popolazione e della correlazione tra le concentrazioni sieriche e il titolo anticorpale neutralizzante nel tempo, si stima che la durata della protezione dopo somministrazione profilattica di una singola dose da 300 mg di EVUSHELD sia almeno 6 mesi.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Non sono stati condotti studi specifici per esaminare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di tixagevimab e cilgavimab.

Tixagevimab e cilgavimab non vengono eliminati intatti nelle urine, poiché gli anticorpi monoclonali con peso molecolare >69 kDa non subiscono l'eliminazione renale, quindi non si prevede che la compromissione renale influenzi l'esposizione di tixagevimab e cilgavimab. Allo stesso modo, non si prevede che la dialisi influenzi la farmacocinetica di tixagevimab e cilgavimab.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non vi è alcuna differenza nella clearance di tixagevimab e cilgavimab nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. Nel modello di farmacocinetica di popolazione non c'era un sufficiente numero di partecipanti con compromissione renale severa per trarre conclusioni.

#### *Compromissione epatica*

Non sono stati condotti studi specifici per esaminare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di tixagevimab e cilgavimab. L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di tixagevimab e cilgavimab non è noto.

Si prevede che tixagevimab e cilgavimab siano catabolizzati da più tessuti attraverso la degradazione proteolitica in aminoacidi e il riciclaggio in altre proteine, pertanto non si prevede che la compromissione epatica influenzi l'esposizione di tixagevimab e cilgavimab.

#### *Pazienti anziani*

Dei 2029 partecipanti dell'analisi PK raggruppata, il 23% (n = 461) aveva 65 anni o più e il 3,3% (n = 67) aveva 75 anni o più. La differenza nella farmacocinetica di tixagevimab e cilgavimab nei pazienti anziani (>65 anni) rispetto ai pazienti più giovani non è nota.

#### *Altre popolazioni speciali*

Sulla base di un'analisi PK di popolazione, il profilo PK di tixagevimab e cilgavimab non è stato influenzato da sesso, età, razza o etnia. Le simulazioni basate su modelli PK di popolazione suggeriscono che il peso corporeo non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di tixagevimab e cilgavimab in adulti sani nell'intervallo da 36 kg a 177 kg.

### Interazioni tra farmaci

Tixagevimab e cilgavimab non sono escreti per via renale o metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450; pertanto, le interazioni con farmaci concomitanti che sono escreti per via renale o che sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450 sono improbabili.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicità non clinica

Non sono stati condotti studi di carcinogenesi, mutagenesi e tossicologia riproduttiva.

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi sul legame tissutale e di uno studio di tossicità a dose singola nelle scimmie cynomolgus, compresa la valutazione della farmacologia di sicurezza e della tolleranza locale.

In uno studio tossicologico monodose su scimmie cynomolgus, EVUSHELD somministrato tramite infusione endovenosa di 600 mg/kg (associazione di 300 mg/kg di tixagevimab e 300 mg/kg di cilgavimab) o un'iniezione IM di 150 mg/kg (75 mg/kg di ciascun anticorpo) non ha avuto effetti avversi.

Negli studi di cross reattività tissutale che hanno utilizzato tessuti umani adulti e fetali non è stato rilevato alcun legame.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-istidina

L-istidina cloridrato

Saccarosio

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

Flaconcino non aperto: 18 mesi.

### Conservazione delle siringhe per somministrazione intramuscolare

Le soluzioni iniettabili non contengono conservanti e, pertanto, le siringhe preparate devono essere somministrate immediatamente. Se la somministrazione immediata non è possibile e le siringhe di tixagevimab e cilgavimab preparate devono essere conservate, il tempo totale dalla puntura del flaconcino alla somministrazione non deve superare le 4 ore:

- in frigorifero da 2°C a 8°C (da 36°F a 46°F)
- o a temperatura ambiente fino a 25°C (77°F)

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C).

Non congelare. Non agitare.

Conservare i flaconcini nella scatola originale per proteggerli dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ogni scatola contiene due flaconcini:

*Tixagevimab*

1,5 mL di soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro trasparente chiuso da un tappo di clorobutile elastomerico sigillato con un tappo flip-off in alluminio grigio scuro.

*Cilgavimab*

1,5 mL di soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro trasparente chiuso da un tappo di clorobutile elastomerico sigillato con un tappo flip-off in alluminio bianco.

#### **6.6 Precauzioni particolari per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento**

Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.



**INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE****tixagevimab 150 mg in 1,5 mL (100 mg/mL)****cilgavimab 150 mg in 1,5 mL (100 mg/mL)**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Questo medicinale non è stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per la profilassi di COVID-19 in soggetti adulti (di età pari o superiore a 12 anni), con Decreto del Ministero della Salute del 20 gennaio 2022 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 28 gennaio 2022, n.22.

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

**Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Evusheld e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato Evusheld
3. Come viene somministrato Evusheld
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Evusheld
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

## 1. Cos'è Evusheld e a cosa serve

EVUSHELD contiene i principi attivi tixagevimab e cilgavimab. Tixagevimab e cilgavimab sono "anticorpi monoclonali" che funzionano specificamente contro il virus SARS-CoV-2 impedendogli di entrare nelle cellule umane. SARS-CoV-2 è il virus che causa la malattia coronavirus 2019 (COVID-19).

EVUSHELD è un medicinale che aiuta a prevenire COVID-19.

EVUSHELD è indicato in soggetti di età pari o superiore a 12 anni. La popolazione trattabile deve essere rappresentata unicamente da soggetti con grave stato di compromissione del sistema immunitario e in presenza di sierologia negativa.

## 2. Cosa deve sapere prima di ricevere EVUSHELD

### EVUSHELD non le deve essere somministrato:

- se è allergico a tixagevimab, cilgavimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Si rivolga al medico o chiedi immediatamente un supporto medico se nota segni di una **reazione allergica**, come ad esempio:

- difficoltà a respirare o deglutire
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
- forte prurito della pelle, con un'eruzione cutanea rossa o vescicole rigonfie

### Avvertenze e precauzioni

Se è stato sottoposto a vaccinazione per COVID-19 Evusheld deve essere somministrato dopo almeno 2 settimane dalla somministrazione dell'ultima dose di vaccino.

### Si rivolga al medico prima che le venga somministrato EVUSHELD:

- se ha un basso numero di piastrine nel sangue (cellule che aiutano la coagulazione del sangue), un disturbo emorragico o sta assumendo un medicinale anticoagulante (per prevenire la formazione di coaguli di sangue).

### Bambini e adolescenti

EVUSHELD non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni poiché non è stato studiato in questo gruppo di età.

### Altri medicinali e EVUSHELD

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### Gravidanza e allattamento

Se è incinta o in allattamento, pensa di essere incinta o sta pianificando di avere un bambino, chiedi consiglio al medico prima di ricevere questo medicinale.

### **Guida ai veicoli e utilizzo di macchinari**

L'effetto di EVUSHELD sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari non è stato studiato.

### **3. Come viene somministrato Evusheld**

EVUSHELD le sarà somministrato dal medico curante in due iniezioni intramuscolari, di solito una in ciascuno dei glutei.

La dose raccomandata è di 300 mg. EVUSHELD è costituito da due medicinali, tixagevimab e cilgavimab, la dose raccomandata è di due iniezioni da 1,5 mL:

- 150 mg di tixagevimab
- 150 mg di cilgavimab

Riceverà 2 iniezioni una dopo l'altra.

Se manterrà inalterati i criteri per il trattamento (grave stato di compromissione del sistema immunitario e presenza di sierologia negativa) e rimarrà in condizione di esposizione alla circolazione di SARS-CoV-2, potrà ricevere una dose di Evusheld ogni 6 mesi.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono disponibili dati limitati sui pazienti che hanno ricevuto EVUSHELD negli studi clinici. Possono verificarsi effetti indesiderati gravi e inaspettati.

Gli eventi avversi correlati al trattamento più comuni (almeno il 2%) nei pazienti che hanno ricevuto l'associazione di tixagevimab e cilgavimab sono: mal di testa, stanchezza, tosse, diarrea, dolore orofaringeo, rinorrea.

Le reazioni allergiche possono essere gravi e verificarsi durante o dopo la somministrazione di anticorpi monoclonali (vedere paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni).

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questi medicinali.

## 5. Come conservare Evusheld

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Le seguenti informazioni sulla conservazione, la scadenza, l'uso e la manipolazione sono destinate all'operatore sanitario:

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese
- Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C).
- Non congelare. Non agitare.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

I principi attivi sono:

- tixagevimab – 150 mg in 1,5 mL di soluzione.
- cilgavimab – 150 mg in 1,5 mL di soluzione.

Gli altri componenti sono istidina, istidina cloridrato, saccarosio, polisorbato 80 e acqua.

### Descrizione dell'aspetto di Evusheld e contenuto della confezione

EVUSHELD contiene due flaconcini di vetro trasparente di soluzione iniettabile:

- tixagevimab soluzione iniettabile (tappo del flaconcino grigio scuro) è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla.
- cilgavimab soluzione iniettabile (tappo del flaconcino bianco) è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla.

Ogni confezione di EVUSHELD contiene 2 flaconcini, 1 flaconcino di tixagevimab e 1 flaconcino di cilgavimab.

### Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione e produttore

#### Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:

AstraZeneca S.p.A  
Viale Decumano 39  
20157, Milano

#### Produttore:

Samsung Biologics, 300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon 21987, Repubblica di Corea