▼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.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni confezione contiene 2 flaconcini:

Ogni flaconcino di tixagevimab contiene 150 mg di tixagevimab in 1,5 mL (100 mg/mL).
Ogni flaconcino di cilgavimab contiene 150 mg di cilgavimab in 1,5 mL (100 mg/mL).

Tixagevimab e cilgavimab sono prodotti in cellule ovariche di criceto cinese (*chinese hamster ovary*, CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di tixagevimab contiene 0,6 mg di polisorbato 80.
Ogni flaconcino di cilgavimab contiene 0,6 mg di polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)

Soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a leggermente giallo, con pH 6,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi pre-esposizione
EVUSHELD è indicato per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 kg (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2).

Trattamento
EVUSHELD è indicato per il trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 kg) affetti da COVID-19, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad aumentato rischio di progressione verso la forma severa di COVID-19 (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

EVUSHELD deve essere somministrato da un operatore sanitario.

La somministrazione deve avvenire in condizioni in cui sia possibile la gestione di reazioni severe di ipersensibilità, come l'anafilassi. Dopo la somministrazione i soggetti devono essere osservati in accordo alla pratica clinica locale.

Posologia

Profilassi pre-esposizione
La dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 kg è di 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab (Tabella 1), somministrati mediante due iniezioni intramuscolari sequenziali separate.

Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia per dosi ripetute.

A causa della diminuzione dell'attività di neutralizzazione osservata *in vitro*, la durata della protezione di EVUSHELD per alcune varianti è incerta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Trattamento
La dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 kg è di 300 mg di tixagevimab e 300 mg di cilgavimab (Tabella 1), somministrati come due iniezioni intramuscolari consecutive separate.

EVUSHELD deve essere somministrato il prima possibile dopo un test virologico positivo per SARS-CoV-2 ed entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19 (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 1 Dose raccomandata

Indicazione	**Dose di EVUSHELD** tixagevimab + cilgavimab	**Dose di anticorpi**	**Numero di flaconcini necessari[a]**	**Volume da prelevare dal flaconcino**
Profilassi pre-esposizione	150 mg + 150 mg (1 confezione di EVUSHELD)	tixagevimab 150 mg	1 flaconcino (tappo di colore grigio scuro)	1,5 mL
		cilgavimab 150 mg	1 flaconcino (tappo di colore bianco)	1,5 mL
Trattamento	300 mg + 300 mg (2 confezioni di EVUSHELD)	tixagevimab 300 mg	2 flaconcini (tappo di colore grigio scuro)	3,0 mL
		cilgavimab 300 mg	2 flaconcini (tappo di colore bianco)	3,0 mL

[a] Ciascun flaconcino contiene un volume di riempimento in eccesso per assicurare il prelievo di 150 mg (1,5 mL).

Anziani
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 kg (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di EVUSHELD nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Iniezione intramuscolare.

Tixagevimab e cilgavimab devono essere somministrati come due iniezioni intramuscolari separate e sequenziali in sedi di iniezione diverse, in due diversi muscoli, preferibilmente nei muscoli glutei.

Ogni confezione contiene 2 flaconcini:
- tixagevimab soluzione iniettabile (tappo del flaconcino di colore grigio scuro);
- cilgavimab soluzione iniettabile (tappo del flaconcino di colore bianco).

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità inclusa anafilassi

A seguito della somministrazione di EVUSHELD sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.8). Se si manifestano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, interrompere immediatamente la somministrazione e somministrare farmaci appropriati e/o terapia di supporto.

Eventi cardiovascolari e/o tromboembolici

Nello studio PROVENT, un maggior numero di partecipanti nel braccio EVUSHELD ha manifestato eventi avversi cardiaci o tromboembolici gravi rispetto a quelli nel braccio placebo (1,6% rispetto a 0,9%). La maggior parte dei partecipanti presentava fattori di rischio cardiovascolare e/o anamnesi di malattia cardiovascolare che potrebbero spiegare la comparsa di tali eventi.

Non è stata stabilita una relazione causale tra EVUSHELD e questi eventi.

Devono essere presi in considerazione i rischi e i benefici prima di iniziare il trattamento con EVUSHELD in soggetti ad alto rischio di eventi tromboembolici o cardiovascolari. I pazienti devono essere informati dei segni o sintomi indicativi di un evento cardiovascolare (in particolare dolore toracico, dispnea, malessere, sensazione di stordimento o svenimento) e di richiedere immediata assistenza medica se tali sintomi dovessero manifestarsi.

Disturbi emorragici clinicamente significativi

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

Resistenza antivirale

Le sperimentazioni cliniche con EVUSHELD sono state condotte quando le varianti alfa, beta, gamma e delta erano predominanti. Le varianti virali di SARS-CoV-2 circolanti possono essere associate alla resistenza ad anticorpi monoclonali come tixagevimab e cilgavimab. L'attività di neutralizzazione *in vitro* di EVUSHELD contro le varianti virali di SARS-CoV-2 è mostrata nella Tabella 3 (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti che hanno ricevuto EVUSHELD per profilassi devono essere informati del potenziale rischio di infezioni breakthrough.

La durata della protezione per le varianti con una diminuzione dell'attività di neutralizzazione osservata *in vitro* è incerta.

I pazienti devono essere istruiti a consultare tempestivamente il medico qualora si manifestino segni o sintomi di COVID-19 (i sintomi più comuni includono febbre, tosse, stanchezza e perdita del gusto o dell'olfatto; i sintomi più gravi includono difficoltà respiratorie o respiro affannoso, perdita del linguaggio o della mobilità, confusione e dolore toracico).

Le decisioni relative all'uso di EVUSHELD per il trattamento di COVID-19 devono tener in considerazione ciò che è noto sulle caratteristiche delle varianti virali di SARS-CoV-2 circolanti, compresa la prevalenza geografica.

Vaccini anti-COVID-19

La profilassi pre-esposizione con EVUSHELD non sostituisce la vaccinazione nei soggetti per i quali è raccomandata la vaccinazione anti-COVID-19.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,6 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino di tixagevimab e per ogni flaconcino di cilgavimab. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi d'interazione sull'uomo.

Non si prevede che EVUSHELD sia metabolizzato attraverso gli enzimi epatici né eliminato per via renale. Tixagevimab e cilgavimab non sono escreti per via renale o metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP); pertanto le interazioni con medicinali che sono escreti per via renale o che sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi del CYP sono improbabili.

Sulla base dei modelli di farmacocinetica (*pharmacokinetic*, PK), la vaccinazione anti-COVID-19 successiva alla somministrazione di EVUSHELD non ha avuto un impatto clinicamente rilevante sulla clearance di EVUSHELD.

In base ai modelli di PK, la condizione di immunocompromissione non ha avuto un impatto clinicamente rilevante sulla clearance di EVUSHELD.

Interazioni farmacodinamiche

Non sono stati effettuati studi d'interazione sugli esseri umani.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tixagevimab e cilgavimab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Non sono stati condotti studi non clinici di tossicità riproduttiva con tixagevimab e cilgavimab (vedere paragrafo 5.3). In studi di reattività crociata tissutale con tixagevimab e cilgavimab che utilizzavano tessuti fetali umani, non è emerso alcun legame di interesse clinico. Le immunoglobuline umane G1 (IgG1) sono anticorpi noti per attraversare la placenta, pertanto tixagevimab e cilgavimab possono potenzialmente essere trasferiti dalla madre al feto in via di sviluppo. Non è noto il potenziale beneficio o rischio del trattamento dovuto al trasferimento di tixagevimab e cilgavimab al feto in via di sviluppo attraverso la placenta.

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

Allattamento

Non è noto se tixagevimab e cilgavimab siano escreti nel latte materno, ma è noto che le IgG materne vengono trasferite nel latte materno nei primi giorni dopo la nascita.

Poiché tixagevimab e cilgavimab agiscono direttamente sulla proteina spike di SARS-CoV-2, e dato il basso assorbimento sistemico dopo la somministrazione per via orale degli anticorpi, la somministrazione di EVUSHELD durante l'allattamento con latte materno può essere presa in considerazione, quando clinicamente indicato.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di tixagevimab e cilgavimab sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati negli studi sugli animali.

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

EVUSHELD non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Un totale di 4 210 partecipanti adulti ha ricevuto 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, tramite iniezione intramuscolare, nell'ambito del programma di sviluppo di profilassi di fase III (studio PROVENT incluso). Le reazioni avverse più comuni (≥ 1%) sono state reazioni in sede di iniezione (1,6%) e ipersensibilità (1,0%).

Un totale di 452 pazienti adulti non ospedalizzati affetti da COVID-19 da lieve a moderata ha ricevuto 300 mg di tixagevimab e 300 mg di cilgavimab, tramite iniezione intramuscolare, nello studio TACKLE. Il profilo di sicurezza generale è stato simile a quello riportato nei partecipanti che hanno ricevuto 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab negli studi di profilassi. La reazione avversa più comune (≥ 1%) è stata la reazione in sede di iniezione (2,4%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di cui alla Tabella 2 sono elencate in base alla classificazione per organi e sistemi secondo MedDRA e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, <1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000);

molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per organi e sistemi secondo MedDRA	**Reazione avversa**	**Frequenza[a]**
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità[b]	Comune
	Anafilassi[c]	Raro
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione correlata a iniezione[d]	Non comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazione in sede di iniezione[e]	Comune

[a] Le frequenze si basano sull'esposizione a 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab nei dati aggregati degli studi di profilassi.
[b] Inclusi i termini preferiti "eruzione cutanea" e "orticaria".
[c] Identificata dai report post-marketing/post-autorizzazione (vedere paragrafo 4.4).
[d] La descrizione di eventi riportati sotto il termine preferito "reazione correlata a iniezione" include cefalea, brividi e arrossamento, fastidio o dolore in prossimità della sede dell'iniezione.
[e] Inclusi i termini preferiti dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione e indurimento in sede di iniezione.

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati riguardanti pazienti pediatrici < 18 anni di età (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

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.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun trattamento specifico per il sovradosaggio con tixagevimab e cilgavimab. Il trattamento per il sovradosaggio deve consistere in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

Negli studi clinici, sono state somministrate dosi intramuscolari fino a 300 mg di tixagevimab e fino a 300 mg di cilgavimab, e dosi endovenose fino a 1 500 mg di tixagevimab e fino a 1 500 mg di cilgavimab senza tossicità dose-limitante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali, codice ATC: J06BD03

Meccanismo d'azione

Tixagevimab e cilgavimab sono due anticorpi monoclonali umani IgG1κ ricombinanti, che presentano sostituzioni amminoacidiche nelle regioni Fc, che prolungano l'emivita anticorpale e riducono la

funzione effettrice degli anticorpi e il potenziale rischio di potenziamento della malattia anticorpo-dipendente (vedere paragrafo 5.3). Tixagevimab e cilgavimab possono legarsi simultaneamente a regioni non sovrapposte del dominio di legame del recettore della proteina spike (*receptor binding domain*, RBD) di SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab e la loro associazione si legano alla proteina spike con costanti di dissociazione all'equilibrio rispettivamente di K_D= 2,76 pM, 13,0 pM e 13,7 pM, bloccandone l'interazione con il recettore ACE2 umano, con conseguente blocco dell'ingresso del virus. Tixagevimab, cilgavimab e la loro associazione hanno bloccato il legame di RBD al recettore ACE2 umano con valori $IC_{50,}$ rispettivamente, di 0,32 nM (48 ng/mL), 0,53 nM (80 ng/mL) e 0,43 nM (65 ng/mL).

Attività antivirale

In una prova di neutralizzazione del virus SARS-CoV-2 su cellule Vero E6, tixagevimab, cilgavimab e la loro associazione hanno neutralizzato SARS-CoV-2 (isolato USA-WA1/2020) con valori di EC_{50} rispettivamente di 60,7 pM (9 ng/mL), 211,5 pM (32 ng/mL) e 65,9 pM (10 ng/mL). Tali valori *in vitro* sono correlati alle concentrazioni sieriche *in-vivo* clinicamente efficaci di 2,2 µg/mL di EVUSHELD.

Resistenza antivirale

È stato eseguito un passaggio seriale di SARS-CoV-2 o del virus della stomatite vescicolare ricombinante codificante per la proteina spike di SARS-CoV-2 (pseudovirus) in colture cellulari, in presenza di tixagevimab o cilgavimab singolarmente o tixagevimab e cilgavimab in associazione. Sono state identificate le varianti "escape" a seguito del passaggio con cilgavimab, ma non con tixagevimab o con tixagevimab e cilgavimab in associazione.

In prove di neutralizzazione che utilizzavano pseudovirus di SARS-CoV-2 ricombinanti che presentavano singole sostituzioni di spike identificate nei SARS-CoV-2 circolanti, le varianti con ridotta suscettibilità al solo tixagevimab includevano quelle con F486S (> 600 volte) e F486V (da 121 a 149 volte) e le varianti con ridotta suscettibilità al solo cilgavimab includevano quelle con R346I (> 200 volte), K444E (> 200 volte), K444Q (> 200 volte) e K444R (> 200 volte).

L'attività di neutralizzazione di EVUSHELD contro pseudovirus e/o lignaggi di varianti di virus SARS-CoV-2 vivo è mostrata nella Tabella 3.

È in corso la raccolta dei dati per meglio comprendere in che modo le piccole riduzioni dell'attività osservate nei test con SARS-CoV-2 autentico o VLP pseudotipizzate potrebbero correlarsi con gli esiti clinici.

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 Pango con sostituzioni della proteina spike	**Caratteristiche sostituzioni RBD testate**	**Numero di volte di riduzione della suscettibilità[a]**		**IC_{50} (ng/mL)**	
		Pseudovirus [b]	**Virus vivo [c]**	**Pseudovirus [b]**	**Virus vivo [c]**
Varianti preoccupanti					
B.1.1.7 (Alfa, Regno Unito)	N501Y	1,0-5,2	0,5-1,4	1,1-9,0	4-39,5
B.1.351 (Beta, Sud Africa)	K417N:E484K:N501Y	2,5-5,5	0,9-3,8	5,6-11,4	6,5-256

Lignaggio Pango con sostituzioni della proteina spike	**Caratteristiche sostituzioni RBD testate**	**Numero di volte di riduzione della suscettibilità[a]**		**IC_{50} (ng/mL)**	
		Pseudovirus [b]	**Virus vivo [c]**	**Pseudovirus [b]**	**Virus vivo [c]**
P.1 (Gamma, Brasile)	K417T:E484K:N501Y	0,8–1,7	0,4-2,0	1,8-2,7	3,2-8
B.1.617.2 (Delta, India)	L452R:T478K	1-1,2	0,6–1,0	1,9-2,2	3-7,5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], India)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Omicron, BA.1 (Botswana)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132-183 [d]	12-30 [d]	51-277 [d]	147-278 [d]
Omicron BA.1,1 (diversi Paesi)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424 [d]	176 [d]	466 [d]	1147 [d]
Omicron BA.2 (diversi Paesi)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K:S477 N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K:P681 H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Omicron BA.2.12.1 (Stati Uniti)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N:T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND
Omicron BA.2.75 (India)	G339H:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R408 S:K417N:N440K:G446S:N4 60K:S477N:T478K:E484A: Q498R:N501Y:Y505H	2,4-15	ND	1,2-14	ND
Omicron BA.2.75.2 (India)	BA.2.75:R346T:F486S	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron BA.3 (diversi Paesi)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND

Lignaggio Pango con sostituzioni della proteina spike	**Caratteristiche sostituzioni RBD testate**	**Numero di volte di riduzione della suscettibilità[a]**		**IC_{50} (ng/mL)**	
		Pseudovirus [b]	**Virus vivo [c]**	**Pseudovirus [b]**	**Virus vivo [c]**
Omicron BA.4 (diversi Paesi)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	33-65 [d]	ND	65–69,4 [d]	ND
Omicron BA.4.6 (Stati Uniti)	G339D:R346T:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	>1 000 [e]	ND	>1 000 [e]	ND
Omicron BA.5 (diversi Paesi)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	33-65 [d]	2,8-16 [d]	65-69,4 [d]	56,6-229 [d]
Omicron BF.7 (Stati Uniti/Belgio)	BA.4:R346T	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron BJ.1 (diversi Paesi)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:S477N:T478K:V483A:E484A:F490V:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	228-424	ND	228-848	ND
Omicron BQ.1 (Nigeria)	BA.5:K444T:N460K	>2 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron BQ.1.1 (diversi Paesi)	BA.5:R346T:K444T:N460K	>2 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron BN.1 (diversi Paesi)	G339D:R346T:K356T:S371F:S373P:S375F:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F490S:Q493R:Q498R:Y505H	68	ND	61-68	ND
Omicron XBB (diversi Paesi)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H	>1 400 [e]	ND	>1 600 [e]	ND

Lignaggio Pango con sostituzioni della proteina spike	**Caratteristiche sostituzioni RBD testate**	**Numero di volte di riduzione della suscettibilità[a]**		**IC_{50} (ng/mL)**	
		Pseudovirus [b]	**Virus vivo [c]**	**Pseudovirus [b]**	**Virus vivo [c]**
XBB.1 (diversi Paesi)	T19I:del24-26:A27S:V83A:G142D:Y144-:H146Q:Q183E:V213E:G252V:G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H:D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron XBB.1.5 (diversi Paesi)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron XBB.1.16 (India)	T19I:del24-26:A27S:V83A:G142D:Y144-:H146Q:E180V:Q183E:V213E:G252V:G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478R:E484A:F486P:F490S:Q498R:N501Y:Y505H:D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron XBB.1.5.10/EG.5 (diversi Paesi)	XBB.1.5:F456L	>5 000 [e]	ND	10 000 [e]	ND
Omicron EG.5.1 (diversi Paesi)	XBB.1.5:Q52H:F456L	>5 000 [e]	ND	10 000 [e]	ND

Lignaggio Pango con sostituzioni della proteina spike	Caratteristiche sostituzioni RBD testate	Numero di volte di riduzione della suscettibilità[a]		IC_{50} (ng/mL)	
		Pseudovirus [b]	Virus vivo [c]	Pseudovirus [b]	Virus vivo [c]
Omicron BA.2.86 (diversi Paesi)	T19I:R21T:L24-:P25-: P26-:A27S:S50L:H69-:V70-:V127F:G142D: Y144-:F157S:R158G: N211-:L212I:V213G:L216F:H245N:A264D:I332V:G339H:K356T:S371F:S373P:S375F:T376A:R403K:D405N:R408S:K417N:N440K:V445H:G446S:N450D:L452W:N460K:S477N:T478K:N481K:V483-:E484K:F486P:Q498R:N501Y:Y505H:E554K:A570V:D614G:P621S:H655Y:I670V:N679K:P681R:N764K:D796Y:S939F:Q954H:N969K:P1143L	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron JN.1 (diversi Paesi)	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-:A27S:S50L:H69-:V70-:V127F:G142D:Y144-:F157S:R158G:N211-:L212I:V213G:L216F:H245N:A264D:I332V:G339H:K356T:S371F:S373P:S375F:T376A:R403K:D405N:R408S:K417N:N440K:V445H:G446S:N450D:L452W:L455S:N460K:S477N:T478K:N481K:V483-:E484K:F486P:Q498R:N501Y:Y505H:E554K:A570V:D614G:P621S:H655Y:I670V:N679K:P681R:N764K:D796Y:S939F:Q954H:N969K:P1143L	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND

[a] Intervallo di ridotta potenza *in vitro* su più serie di sostituzioni concomitanti e/o esami di laboratorio di analisi che utilizzano saggi per uso di ricerca; fattore moltiplicativo medio nella metà della concentrazione massima inibitoria (IC_{50}) dell'anticorpo monoclonale necessario per una riduzione del 50% dell'infezione rispetto al ceppo di riferimento wild type.

[b] Sono stati testati pseudovirus che esprimono l'intera proteina spike della variante di SARS-CoV-2 e singole sostituzioni caratteristiche di spike eccetto L452Q, tra cui Alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R, e/o S494P) e Delta (+K417N) che ospitavano ulteriori sostituzioni RBD indicate, che non verranno più rilevate o verranno rilevate a livelli estremamente bassi all'interno di questi lignaggi.

[c] Sono stati testati SARS-CoV-2 autentici, che esprimono l'intera proteina spike della variante, tra cui Alfa (+E484K o S494P), che ospitavano ulteriori sostituzioni RBD indicate, che non verranno più rilevate o verranno rilevate a livelli estremamente bassi all'interno di questi lignaggi.

[d] La durata della protezione per questa variante è incerta.

[e] È improbabile che tixagevimab e cilgavimab insieme siano attivi contro questa variante.

ND, non determinato; RBD, dominio legante il recettore.

Non è noto in che modo i dati sulla suscettibilità alla neutralizzazione di pseudovirus o SARS-CoV-2 autentico siano correlati all'esito clinico.

Nello studio PROVENT i dati di sequenziamento raccolti durante le visite per malattia erano disponibili per 21 partecipanti con COVID-19 sintomatico (7 hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab e 14 hanno ricevuto il placebo). Ad una frazione allelica ≥ 25%, le varianti di preoccupazione o varianti di interesse più comunemente osservate sono state Alfa (5 eventi totali; tutti nel placebo) e Delta (7 eventi totali; 6 in placebo e 1 in EVUSHELD), con 7 sequenze di ceppi ancestrali inoltre osservate (3 in placebo e 4 in EVUSHELD).

È possibile che le varianti associate alla resistenza a tixagevimab e cilgavimab insieme possano avere una 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 singole della proteina spike di SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V e Q493K), identificate nelle varianti "escape" alla neutralizzazione di altri anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio l'RBD della proteina spike di SARS-CoV-2.

Nello studio TACKLE, i dati di sequenziamento delle visite al basale erano disponibili per 749 partecipanti (382 che hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab e 367 che hanno ricevuto placebo). Con una frazione allelica ≥ 25%, la proporzione di partecipanti infettati da varianti di preoccupazione o varianti di interesse era bilanciata tra il gruppo di trattamento, inclusi i partecipanti con Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda e Mu.

Effetti farmacodinamici

Nello studio PROVENT, dopo una somministrazione intramuscolare di 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, al Giorno 8, 29, 58, 92, 183 e 366, gli anticorpi neutralizzanti GMT erano, rispettivamente, 19, 23, 18, 14, 6 e 3 volte superiori della GMT misurata nel plasma dei pazienti con COVID19 convalescenti (GMT= 30,8).

Nello studio TACKLE, dopo una somministrazione di una singola dose intramuscolare di 300 mg di tixagevimab e 300 mg di cilgavimab, sono stati osservati anticorpi neutralizzanti GMT con un aumento di 5 volte nel gruppo EVUSHELD fino al Giorno 169, rispetto al gruppo placebo: 16, 14, 22, 18 e 5,3 volte rispetto al placebo, rispettivamente il Giorno 6, 15, 29, 85 e 169.

Immunogenicità

Nello studio PROVENT, dopo una singola dose di EVUSHELD (150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab) sono stati rilevati anticorpi anti-tixagevimab, anti-cilgavimab e anti-EVUSHELD emergenti dal trattamento nel 7,6% (234/3085), nell'11,3% (341/3024) e nel 13,1% (403/3086) dei partecipanti valutabili con ADA che hanno ricevuto EVUSHELD.

Nello studio TACKLE, dopo una singola dose di EVUSHELD (300 mg di tixagevimab e 300 mg di cilgavimab), gli anticorpi anti-tixagevimab, anti-cilgavimab e anti-EVUSHELD emergenti dal trattamento sono stati rilevati rispettivamente nel 7,3% (27/372), nel 12,7% (46/363) e nel 14,5% (54/373) dei partecipanti valutabili con ADA.

Non è stata osservata nessuna evidenza di un'associazione degli ADA a un eventuale impatto sulla farmacocinetica o sulla sicurezza.

Efficacia clinica

Profilassi di COVID-19

PROVENT è stato 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 in adulti di età ≥ 18 anni. I partecipanti arruolati erano soggetti considerati ad aumentato rischio di risposta inadeguata all'immunizzazione attiva (a causa di età ≥ 60 anni, comorbilità, malattia cronica preesistente, immunocompromessi, o intolleranza alla vaccinazione) o ad aumentato rischio di infezione da SARS-CoV-2 (a causa del luogo in cui si trovavano o delle circostanze al momento dell'arruolamento, per esempio operatori sanitari compreso il personale di strutture di assistenza a lungo termine, persone che lavorano in ambienti industriali ad alto rischio o che vivono in ambienti ad alta densità, come gli studenti nelle case dello studente e i militari nelle caserme). I partecipanti hanno ricevuto 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab oppure placebo, somministrati mediante due iniezioni intramuscolari separate. Lo studio ha escluso i partecipanti con anamnesi di infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio o positività agli anticorpi anti-SARS-CoV-2 allo screening.

I dati demografici al basale erano ben equilibrati nei bracci EVUSHELD e placebo. L'età mediana era di 57 anni (il 24% dei partecipanti era di età pari o superiore a 65 anni e il 4% dei partecipanti era di età pari o superiore a 75 anni), il 46% dei partecipanti era di sesso femminile, il 73% era bianco, il 3% era asiatico, il 17% era nero/afroamericano e il 15% era ispanico/latino-americano. Dei 5.197 partecipanti, il 78% presentava comorbilità al basale o caratteristiche associate a un rischio aumentato di COVID-19 severa, tra cui obesità (42%), diabete (14%), malattia cardiovascolare (8%), cancro, inclusa un'anamnesi di tumore maligno (7%), malattia polmonare ostruttiva cronica (5%), malattia renale cronica (5%), malattia epatica cronica (5%), farmaci immunosoppressori (3%) e malattia immunosoppressiva (< 1%).

L'analisi primaria comprendeva 5 172 partecipanti negativi alla RT-PCR per SARS-CoV-2 al basale, di cui 3 441 hanno ricevuto EVUSHELD e 1 731 hanno ricevuto il placebo. EVUSHELD ha ridotto significativamente (valore di $p < 0,001$) il rischio di malattia sintomatica (COVID-19) positiva alla RT-PCR per SARS-CoV-2 rispetto al placebo (Tabella 4). La mediana del tempo di follow-up post-somministrazione è stata di 83 giorni.

Tabella 4 Incidenza di COVID-19

	N	**Numero di eventi[a] (%)**	**Riduzione del rischio relativo (%) (IC al 95%)**
EVUSHELD[b]	3 441	8 (0,2%)	77% (46, 90)
Placebo	1 731	17 (1,0%)	

IC = intervallo di confidenza, N = numero di partecipanti nelle analisi.

[a] Endpoint primario: un partecipante è stato definito come un caso di COVID-19 se il suo primo caso di malattia sintomatica positiva alla RT-PCR per SARS-CoV-2 si è verificato dopo la somministrazione e prima del Giorno 183.

[b] 150 mg tixagevimab e 150 mg cilgavimab.

L'efficacia è stata coerente nei sottogruppi predefiniti compresi età, sesso, etnia e comorbilità al basale o caratteristiche associate a un rischio aumentato di COVID-19 severa.

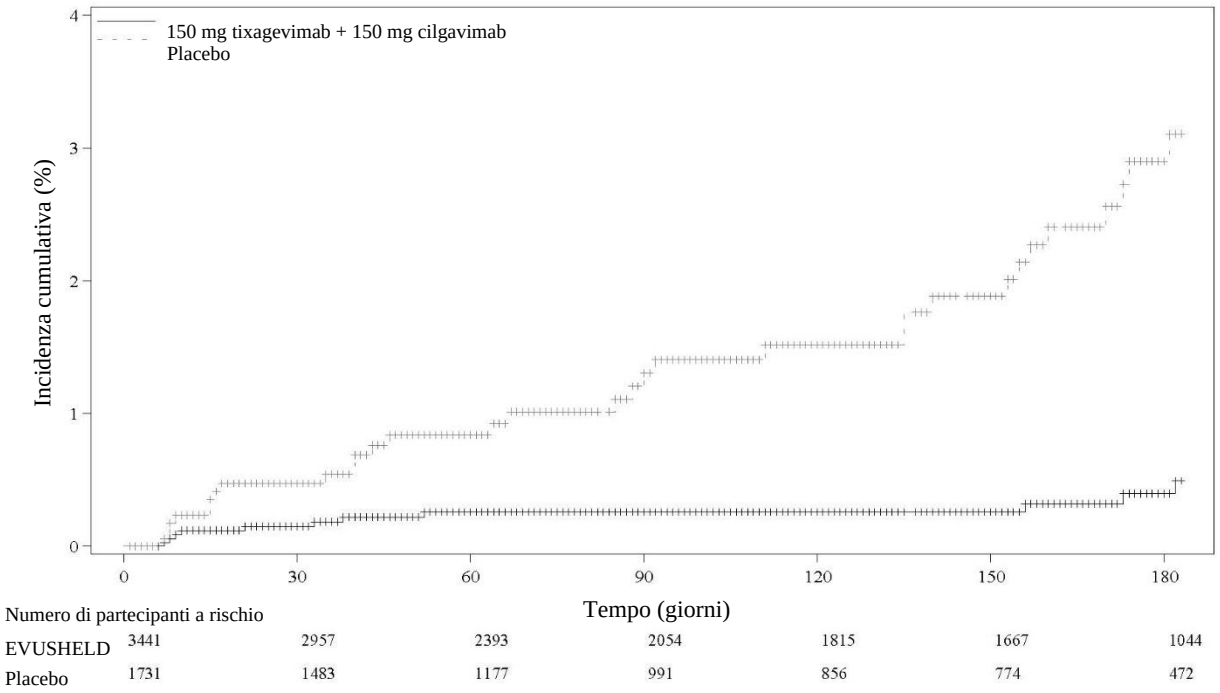
Tra i partecipanti che hanno ricevuto EVUSHELD non vi sono stati eventi di COVID-19 critica/severa (definita come malattia sintomatica positiva alla RT-PCR per SARS-CoV-2, caratterizzata come minimo da polmonite [febbre, tosse, tachipnea o dispnea e infiltrati polmonari] oppure ipossiemia [SpO_2 < 90% in aria ambiente e/o distress respiratorio severo] e un punteggio pari o superiore a 5 sulla scala di progressione clinica dell'OMS) rispetto a un evento (0,1%) tra i partecipanti che hanno ricevuto il placebo.

È stato condotto un ulteriore cut-off dei dati per fornire analisi post-hoc di efficacia e di sicurezza aggiornate; il follow-up mediano è stato di 6,5 mesi per i partecipanti in entrambi i bracci

EVUSHELD e placebo. La riduzione del rischio relativo di malattia sintomatica positiva alla RT-PCR per SARS-CoV-2 è stata dell'83% (IC al 95% 66, 91), con 11 eventi su 3 441 (0,3%) nel braccio EVUSHELD e 31 eventi su 1 731 (1,8%) nel braccio placebo, vedere Figura 1). Tra i partecipanti che hanno ricevuto EVUSHELD non vi sono stati eventi di COVID-19 critica/severa rispetto a cinque eventi nei partecipanti che hanno ricevuto il placebo.

In analisi esplorative di tutti i partecipanti che hanno ricevuto EVUSHELD o placebo, inclusi 25 partecipanti per i quali si è successivamente scoperto che erano positivi alla RT-PCR per SARS-CoV-2 al basale, la riduzione del rischio relativo di malattia sintomatica positiva alla RT-PCR per SARS-CoV-2 è stata del 78% (IC al 95% 59, 88), con 14/3 460 (0,4%) eventi nel braccio di EVUSHELD e 31/1 737 (1,8%) eventi nel braccio placebo a un follow-up mediano di 6,5 mesi.

Figura 1 Kaplan Meier: incidenza cumulativa di COVID-19 sintomatica



Le varianti predominanti del SARS-COV-2 in circolazione per il periodo di tempo rappresentato nella Figura 1 erano Alpha, Beta, Gamma, Epsilon e Delta. In base all'incidenza degli eventi endpoint primari, la durata dell'efficacia è stata di 6 mesi.

Trattamento di COVID-19 da lieve a moderata
TACKLE è stato uno studio clinico di fase III, randomizzato (1:1), in doppio cieco, controllato con placebo, che studia EVUSHELD per il trattamento di pazienti adulti affetti da COVID-19 da lieve a moderata. Lo studio ha arruolato soggetti che non avevano ricevuto la vaccinazione anti-COVID-19, che non erano stati ospedalizzati per il trattamento di COVID-19 e che avevano almeno 1 o più sintomi di COVID-19 di severità almeno lieve. Il trattamento è stato avviato entro 3 giorni dall'ottenimento di un test positivo per l'infezione da SARS-CoV-2 ed entro ≤ 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19. I pazienti hanno ricevuto lo standard di cura e 300 mg di tixagevimab e 300 mg di cilgavimab (N= 413) o placebo (N= 421), somministrati come due iniezioni intramuscolari separate. I partecipanti sono stati stratificati in base al tempo dall'esordio dei sintomi (≤ 5 giorni contro > 5 giorni) e al rischio di progressione verso la forma severa della malattia (rischio alto contro rischio basso).

I dati demografici e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra il gruppo di trattamento e il gruppo placebo. Al basale, l'età mediana era di 46 anni (il 13% dei soggetti era di età pari o superiore a 65 anni), il 50% dei partecipanti era di sesso femminile, il 62% era bianco, il 5,6% era asiatico, il 4,0% era nero e il 52% era ispanico/latino. La maggior parte dei partecipanti (84%) era sieronegativa al

basale e il 90% era considerato a rischio più elevato di progressione a COVID-19 severa, definito come soggetti di età pari o superiore a 65 anni al momento della randomizzazione o soggetti di età < 65 anni e con almeno una condizione medica o un altro fattore che li poneva a maggior rischio di progredire verso la forma severa della malattia. Le comorbilità ad alto rischio includevano: obesità (IMC ≥ 30) (43%), fumo (attuale o precedente) (40%), ipertensione (28%), malattia polmonare cronica o asma da moderata a severa (12%), diabete (12%), malattia cardiovascolare (inclusa storia di ictus) (9%), stato di immunocompromissione (da trapianto di organi solidi, trapianto di sangue o di midollo osseo, deficienze immunitarie , HIV, uso di corticosteroidi o uso di altri farmaci immunosoppressori) (5%), cancro (4%), malattia renale cronica (2%) o malattia epatica cronica (2%).

Al basale, l'88% dei pazienti aveva COVID-19 definita da un punteggio sulla scala di progressione clinica dell'OMS di 2 e il 12% aveva COVID-19 definita da un punteggio sulla scala di progressione clinica dell'OMS di 3, la durata mediana dei sintomi prima del trattamento era di 5 giorni.

L'endpoint primario di efficacia era una combinazione di COVID-19 severa o morte per qualsiasi causa entro il Giorno 29, nei partecipanti che hanno ricevuto il trattamento entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi e non sono stati ospedalizzati al basale. COVID-19 severa è stata definita come caratterizzata da polmonite (febbre, tosse, tachipnea o dispnea e infiltrati polmonari osservati alla radiografia del torace o alla tomografia computerizzata del polmone) o ipossiemia (SpO_2 < 90% nell'aria ambiente e/o distress respiratorio severo) e un punteggio sulla scala di progressione clinica dell'OMS di 5 o superiore. EVUSHELD ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa di COVID-19 severa o morte per qualsiasi causa rispetto al placebo (Tabella 5). Data la ridotta dimensione del campione, non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia nei pazienti sieropositivi.

Tabella 5 Incidenza di COVID-19 severa o morte per qualsiasi causa fino al Giorno 29

Popolazione	**Trattamento**	**N**	**Numero di eventi, n (%)**	**Riduzione del rischio relativo, % (IC 95%)**	**p-value [a]**
Pazienti non ospedalizzati a cui è stata somministrata una dose a ≤ 7 giorni dall'esordio dei sintomi (mFAS)	EVUSHELD [b]	407	18 (4,4%)	50% (15, 71)	p= 0,010
	Placebo	415	37 (8,9%)		
Tutti i partecipanti randomizzati, compresi i pazienti ospedalizzati e non ospedalizzati (FAS)	EVUSHELD [b]	446	24 (5,4%)	42% (5, 64)	p= 0,028
	Placebo	444	41 (9,2%)		

IC = Intervallo di confidenza, N= Numero di partecipanti inclusi nell'analisi, mFAS= Set di analisi completo modificato, FAS= Set di analisi completo.

a. Risultati di un test CMH stratificati per tempo dall'esordio dei sintomi (≤ 5 rispetto > 5 giorni) e rischio di progressione a COVID-19 severa (alto rispetto a basso).

b. 300 mg di tixagevimab e 300 mg di cilgavimab.

I dati di risposta mancanti non sono stati calcolati.

La riduzione del rischio relativo è stata del 67% (IC 95% di 31, 84) nei pazienti non ospedalizzati trattati entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi (p= 0,002).

I risultati dell'endpoint composito primario sono derivati dall'incidenza di COVID-19 severa. Fino al Giorno 29, erano stati segnalati 7 decessi, di cui 3 nel braccio EVUSHELD e 4 nel braccio placebo.

Dei 7 decessi, 2 non erano correlati a COVID-19. Entrambi si sono verificati nel braccio EVUSHELD e hanno contribuito all'endpoint composito primario.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con EVUSHELD in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la profilassi e per il trattamento di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le farmacocinetiche di tixagevimab e cilgavimab sono paragonabili, lineari e dose-dipendenti tra 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab e 1 500 mg di tixagevimab e 1 500 mg di cilgavimab dopo una singola somministrazione endovenosa. L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti da volontari sani e pazienti arruolati in tre studi di fase III di tixagevimab e cilgavimab nella profilassi pre-esposizione (PROVENT), nella profilassi post-esposizione (STORMCHASER) e nel trattamento del COVID-19 da lieve a moderato (TACKLE), nonché dati provenienti da altri cinque studi di fase I e II, con dosi variabili da 300 mg (150 mg tixagevimab e 150 mg cilgavimab) a 600 mg (300 mg tixagevimab e 300 mg di cilgavimab) per la somministrazione intramuscolare e 300 mg (150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab) fino a 3 000 mg (1 500 mg di tixagevimab e 1 500 mg di cilgavimab) per la somministrazione endovenosa, supporta la proporzionalità della dose di tixagevimab, cilgavimab ed EVUSHELD.

Assorbimento

Sulla base del modello di PK di popolazione, dopo una singola dose intramuscolare di 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, la concentrazione sierica massima (C_{max}) prevista mediana (intervallo di previsione del 90% [PI]) di EVUSHELD è stata 26,9 µg/mL (PI 90%: 12,6, 53,7), il tempo mediano per raggiungere C_{max} (T_{max}) è stato di 19 giorni (PI al 90%: 5, 45).

Dopo una singola dose intramuscolare di 300 mg di tixagevimab e 300 mg di cilgavimab, la C_{max} prevista di EVUSHELD è stata di 53,9 µg/mL (PI al 90%: 25,2,107,3), che è stata raggiunta ad un T_{max} mediano di 19 giorni (PI 90%: 5, 46).

La biodisponibilità assoluta stimata è stata del 67,1% per EVUSHELD, del 61,5% per tixagevimab e del 65,8% per cilgavimab.

Distribuzione

In base ai modelli di PK, il volume di distribuzione centrale era di 3,17 L per tixagevimab e 3,52 L per cilgavimab. Il volume di distribuzione periferico era 1,77 L per tixagevimab e 1,82 L per cilgavimab.

Biotrasformazione

Si prevede che tixagevimab e cilgavimab si degradino in piccoli peptidi e componenti amminoacidici tramite vie cataboliche allo stesso modo degli anticorpi IgG endogeni.

Eliminazione

La clearance (CL) mediana (IC al 95%) è stata di 0,050 (0,049, 0,052) L/die per EVUSHELD, 0,046 (0,044, 0,047) L/die per tixagevimab e 0,052 (0,049, 0,054) L/die per cilgavimab con variabilità interindividuale rispettivamente del 43%, 41% e 44%. L'emivita media di eliminazione terminale della popolazione stimata (5° e 95° percentile) è stata di 79 (46, 101) giorni per EVUSHELD, 81 (49, 106) giorni per tixagevimab e 78 (49, 97) giorni per cilgavimab.

Dopo una singola dose intramuscolare di 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, la concentrazione sierica mediana stimata di EVUSHELD è stata pari a 24,5 µg/mL (PI al 90%: 11,8, 44,8) il Giorno 29 e 6,2 µg/mL (PI 90%: 1,8, 14,7) il Giorno 183.

Dopo una singola dose intramuscolare di 300 mg di tixagevimab e 300 mg di cilgavimab, la concentrazione sierica mediana stimata di EVUSHELD è stata pari a 49,1 µg/mL (PI al 90%: 23,6, 89,5) il Giorno 29 e 12,5 µg/mL (PI al 90%: 3.6, 29.3) il Giorno 183.

Non c'era alcuna differenza clinicamente rilevante sulla clearance di tixagevimab o cilgavimab tra i partecipanti con COVID-19 arruolati nello studio TACKLE e quelli arruolati negli studi di profilassi.

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 sono eliminati intatti nelle urine, pertanto non si prevede che la compromissione renale influenzi significativamente l'esposizione di tixagevimab e cilgavimab. Analogamente non si prevede che la dialisi incida sulla PK di tixagevimab e cilgavimab.

In base alle analisi di PK di popolazione, non vi è alcuna differenza nella clearance di tixagevimab e cilgavimab in pazienti con compromissione renale (valutata tramite eGFR al basale e clearance della creatinina) rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Nel modello PK di popolazione non vi erano sufficienti 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. Si prevede che l'impatto della compromissione epatica sulla PK di tixagevimab e cilgavimab sia basso.

Si prevede che tixagevimab e cilgavimab siano catabolizzati da molteplici tessuti attraverso degradazione proteolitica in amminoacidi e riciclo in altre proteine, pertanto la compromissione epatica non dovrebbe influenzare l'esposizione di tixagevimab e cilgavimab.

Anziani
Dei partecipanti nelle analisi di PK aggregate, il 17,6% (N= 871) aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 3,2% (N= 156) aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Non vi è alcuna differenza clinicamente significativa nella PK di tixagevimab e cilgavimab nei soggetti anziani (≥ 65 anni) rispetto a individui più giovani.

Popolazione pediatrica
La PK di tixagevimab e cilgavimab in individui < 18 anni non è stata valutata.

Sulla base di modelli e simulazioni di PK di popolazione, si prevede che il regime di dosaggio raccomandato porti a esposizioni sieriche di tixagevimab e cilgavimab comparabili negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 kg, come osservato negli adulti, poiché negli studi clinici di profilassi e di trattamento sono stati inclusi adulti con pesi corporei simili.

Peso corporeo elevato
Sulla base dell'analisi di PK di popolazione, è stata osservata una diminuzione della concentrazione sierica massima e della concentrazione a 6 mesi di EVUSHELD con l'aumento del peso corporeo. Era previsto che la concentrazione sierica massima e la concentrazione a 6 mesi in un adulto di peso 108 kg (87,5 percentile) fossero entrambe inferiori di circa il 24% rispetto a un adulto di peso di 81 kg (mediano).

Altre popolazioni speciali
Sulla base di un'analisi di PK di popolazione, sesso, età, popolazione, etnia, malattie cardiovascolari, diabete e immunocompromissione non hanno avuto effetti clinicamente rilevanti sulla PK di tixagevimab e cilgavimab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi di legame sui tessuti e uno studio di tossicità a dose singola in scimmie cynomolgus, che includeva una valutazione della farmacologia di sicurezza e della tollerabilità locale.

Potenziamento anticorpo-dipendente (*antibody dependent enhancement*, ADE) dell'infezione

Il potenziale di tixagevimab e cilgavimab di favorire l'ingresso virale anticorpo-dipendente è stato valutato in cellule Raji esprimenti FcγRII co-incubate con virus ricombinante psuedotipizzato con proteina spike di SARS-CoV-2, con concentrazioni anticorpali in un intervallo da 6,6 nM (1 µg/mL) a 824 pM (125 ng/mL). Tixagevimab, cilgavimab e la loro associazione non hanno favorito l'ingresso di pseudovirus in queste cellule.

Il potenziale ADE è stato valutato anche in un modello di primate non umano di SARS-CoV-2 utilizzando EVUSHELD. La somministrazione intravascolare prima dell'inoculazione del virus ha determinato un miglioramento dose-dipendente in tutti gli esiti misurati (RNA virale totale nei polmoni o mucose nasali, livelli di virus infettivo nei polmoni sulla base delle misurazioni di $TCID_{50}$ e traumatismo e patologia polmonari in base a esame istologico). Nessuna evidenza di potenziamento della malattia è stata osservata a qualsiasi dose valutata, comprese dosi inferiori ai livelli neutralizzanti fino a 0,04 mg/ kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Saccarosio
Polisorbato 80 (E 433)
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

3 anni

Siringhe preparate

Le siringhe preparate devono essere somministrate immediatamente. Se la somministrazione immediata non è possibile, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono superare di norma le 4 ore a 2 °C - 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare.
Non agitare.

Per le condizioni di conservazione dopo la perforazione iniziale del flaconcino e la preparazione delle siringhe, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di tixagevimab

1,5 mL di soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro trasparente chiuso da un tappo in elastomero clorobutilico sigillato con cappuccio di alluminio a strappo di colore grigio scuro.

Flaconcino di cilgavimab

1,5 mL di soluzione iniettabile in un flaconcino di vetro trasparente chiuso da un tappo in elastomero clorobutilico sigillato con cappuccio di alluminio a strappo di colore bianco.

Dimensioni della confezione: ogni confezione contiene 2 flaconcini: 1 flaconcino di tixagevimab e 1 flaconcino di cilgavimab.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

Il medicinale deve essere manipolato da un operatore sanitario con tecnica asettica per garantire la sterilità di ciascuna dose.

Ispezionare visivamente i flaconcini per individuare eventuale particolato e scolorimento. Sia tixagevimab che cilgavimab sono soluzioni da limpide a opalescenti, da incolore a leggermente gialle. Eliminare i flaconcini se la soluzione è torbida, in caso di alterazioni del colore o in presenza di particelle visibili. Non agitare i flaconcini.

Ciascuna dose di tixagevimab e di cilgavimab è prelevata in due siringhe separate per essere somministrata per via intramuscolare in due diversi muscoli, preferibilmente nei muscoli glutei.

Per le condizioni di conservazione delle siringhe preparate, vedere paragrafo 6.3.

Qualsiasi soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1651/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 marzo 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11 ottobre 2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.