

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.

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 (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

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

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).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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, somministrati mediante due iniezioni intramuscolari sequenziali separate.

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

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 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).

Tabella 1 Dose raccomandata

Dose di EVUSHELD tixagevimab + cilgavimab	Dose di anticorpi	Numero di flaconcini necessari	Volume da prelevare dal flaconcino
150 mg + 150 mg	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

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 anticorpi monoclonali sono state osservate gravi reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi. 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 i partecipanti nel braccio EVUSHELD hanno manifestato più eventi avversi cardiovascolari gravi rispetto a quelli nel braccio placebo (0,7% rispetto a 0,3%), in particolare eventi coronarici (ad es. infarto miocardico). Uno squilibrio minore è stato osservato per eventi tromboembolici (0,8% rispetto a 0,6%), in particolare embolia polmonare. La maggior parte dei soggetti 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. L'efficacia di tixagevimab e cilgavimab contro alcune varianti di SARS-CoV-2 circolanti, con diminuita sensibilità *in vitro*, è incerta (vedere paragrafo 5.1).

In base ai dati clinici dello studio PROVENT, la durata stimata della protezione dopo la somministrazione di una singola dose di EVUSHELD (150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab) è di almeno 6 mesi. A causa della diminuzione dell'attività di neutralizzazione osservata *in vitro* contro le sottovarianti di Omicron BA.1 e BA.1.1 (BA.1+R346K), la durata della protezione di EVUSHELD per queste sottovarianti non è attualmente nota.

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.

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 (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

Le reazioni avverse più comuni sono state reazioni in sede di iniezione (1,3%) e ipersensibilità (1,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Un totale di 4.210 partecipanti adulti ha ricevuto 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, tramite iniezione intramuscolare, nell'ambito di studi di profilassi di fase III.

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 ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); 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
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ^a	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione correlata a iniezione ^b	Non comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazione in sede di iniezione ^c	Comune

^a Inclusi i termini preferiti "eruzione cutanea" e "orticaria".

^b 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.

^c 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 nell'[allegato V](#).

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 150 mg di tixagevimab e fino a 150 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 IgG1 κ 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 (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 μ g/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).

Tixagevimab e cilgavimab in associazione hanno mantenuto l'attività di neutralizzazione completa o quasi completa contro pseudovirus e/o ceppi di varianti di virus vivo SARS-CoV-2 che ospitano tutte le sostituzioni di spike identificate nelle varianti di interesse Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) e Delta [+K417N] (AY.1/AY.2) e Omicron (BA.2). Le particelle simil-virus (VLP) pseudotipizzate che esprimevano la proteina spike e le varianti di SARS-CoV-2 autentico Omicron BA.1 (B.1.1.529) e Omicron BA.1 variante (B.1.1.529 [+R346K]) hanno mostrato una ridotta suscettibilità a tixagevimab e cilgavimab in associazione (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	1,3 - 4,2	0,5 - 1,4	2,7 - 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
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	12 - 30	51 - 277	147 - 278
Omicron BA.1,1 (origine da più Paesi)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omicron BA.2 (origine da più Paesi)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K:S 477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K:P 681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Varianti di interesse					
B.1.525 (Eta, diversi Paesi)	E484K	1,8 - 3,0	ND	5 - 9,5	ND
B.1.526 (Iota, Stati Uniti)	□□□□□	0,7 - 3,4	0,3 - 1,8	1,8 - 4,5	1,0 - 7,0
B.1.617.1 (Kappa, India)	L452R:E484Q	0,9 - 3,4	0,5 - 1,3	2,5 - 5,1	2,0 - 5,0
C.37 (Lambda, Perù)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621 (Mu, Colombia)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	13,5	ND

Lignaggio Pango con sostituzioni della proteina	Caratteristiche sostituzioni RBD testate	Numero di volte di riduzione della suscettibilità ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
Allerte varianti per ulteriore monitoraggio					
B.1.427/B.1.429 (Epsilon, Stati Uniti)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,2 - 4,4	5,0 - 14,0
R.1 (diversi Paesi)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (diversi Paesi)	T478K	1,0	ND	2,3	ND
C.36.3 (diversi Paesi)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (diversi Paesi)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (diversi Paesi)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Varianti non più soggette a ulteriore monitoraggio					
P.2 (Zeta, Brasile)	E484K	2,9	ND	10,4	ND
B.1.616 (Francia)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1 - 1,2	ND
A.23.1 (Regno Unito)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (diversi Paesi)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (diversi Paesi)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	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 (IC₅₀) 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.

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 (6 che hanno ricevuto tixagevimab e cilgavimab e 15 con placebo). Ad una frazione allelica $\geq 25\%$, 14 partecipanti sono stati infettati con varianti 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). Ulteriori sostituzioni RBD della proteina spike rilevate in una frazione allelica $\geq 3\%$ includevano V503F nel gruppo tixagevimab e cilgavimab.

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.

Effetti farmacodinamici

Nello studio PROVENT, dopo somministrazione intramuscolare di 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, la media geometrica dei titoli anticorpali GMT a 7 (n= 891), 28 (n= 954) e 57 (n= 43) giorni di distanza dalla somministrazione è stata simile a quella osservata nello studio di fase I su volontari sani e, rispettivamente, 16, 22 e 17 volte più elevata della GMT misurata nel plasma dei pazienti con COVID19 convalescenti (GMT= 30,8).

Immunogenicità

Fino al Giorno 183 dello studio PROVENT, anticorpi anti-tixagevimab, anti-cilgavimab e anti-EVUSHELD emergenti dal trattamento sono stati rilevati nello 0,8% (6/716), 1,1% (7/644) e 1,3% (10/743) dei partecipanti con ADA valutabili che hanno ricevuto EVUSHELD. Non è stata osservata nessuna evidenza di un'associazione degli ADA a un eventuale impatto sull'efficacia o sulla sicurezza.

Efficacia clinica

PROVENT

PROVENT è uno studio clinico di fase III in corso, 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.

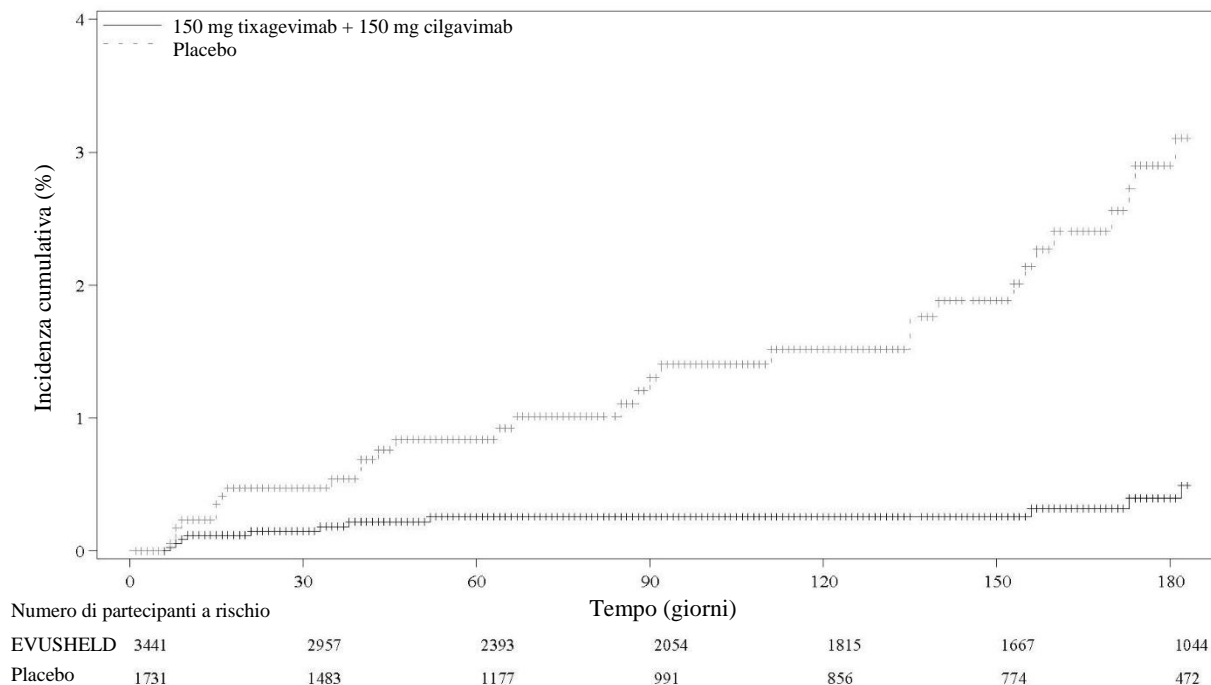
L'efficacia è stata coerente nei sottogruppi predefiniti compresi età, sesso, etnia e comorbilità al basale o caratteristiche associate a un rischio aumentato di COVID-19 severa.

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**



Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con EVUSHELD in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la profilassi 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.

Assorbimento

Dopo somministrazione intramuscolare di una dose di 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab in volontari sani, la concentrazione massima (C_{max}) media (%CV) è stata rispettivamente di 16,5 (35,6%) e 15,3 (38,5%) $\mu\text{g/mL}$ per tixagevimab e cilgavimab, raggiunta a un T_{max} mediano di 14 giorni. La biodisponibilità assoluta stimata dopo una singola somministrazione per via intramuscolare di 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 protettiva minima (2,2 $\mu\text{g/mL}$) è stimata a 6 ore dopo somministrazione intramuscolare di 150 mg di tixagevimab e 150 mg cilgavimab nella regione glutea.

Distribuzione

In base ai modelli di PK, il volume di distribuzione centrale era di 2,72 L per tixagevimab e 2,48 L per cilgavimab. Il volume di distribuzione periferico era 2,64 L per tixagevimab e 2,57 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) è stata di 0,041 L/die per tixagevimab e 0,041 L/die per cilgavimab con variabilità interindividuale rispettivamente del 21% e 29%. L'emivita media di eliminazione terminale della popolazione stimata è stata di 89 giorni per tixagevimab e 84 giorni per cilgavimab.

Nello studio PROVENT, a seguito di una singola somministrazione intramuscolare di 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, la concentrazione sierica mediana di EVUSHELD è stata di 8,3 µg/mL (intervallo da 1,3 a 19,5 µg/mL) al Giorno 183.

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 lieve (N= 978) o moderata (N= 174) rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Nel modello PK di popolazione non vi erano sufficienti partecipanti con compromissione renale severa (N= 21) 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 2.560 partecipanti nelle analisi di PK aggregate, il 21% (N= 534) aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 4,2% (N= 107) 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 nello studio PROVENT sono stati inclusi adulti con pesi corporei simili.

Peso corporeo elevato

Sulla base dell'analisi di PK di popolazione, è stata osservata una diminuzione delle concentrazioni sieriche di EVUSHELD con l'aumento del peso corporeo. Era previsto che la concentrazione sierica media in un adulto di peso >95 kg a seguito di una somministrazione intramuscolare di 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab fosse inferiore di circa il 37% rispetto a un adulto di peso di 65 kg.

Altre popolazioni speciali

Sulla base di un'analisi di PK di popolazione, sesso, età, razza, 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 (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 pseudotipizzato 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 TCID₅₀ 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
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

Flaconcino aperto

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 4 ore a temperature dai 2 °C ai 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, eccetto qualora il metodo di apertura precluda i rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Nel caso in cui non venga utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utente.

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.

Ogni dose di 1,5 mL di tixagevimab e 1,5 mL di cilgavimab è prelevata in una siringa a parte per essere somministrata per via intramuscolare in due diversi muscoli, preferibilmente nei muscoli glutei.

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