

Profilassi dell'infezione COVID-19:

risposte alle domande più frequenti
sulla combinazione di anticorpi
tixagevimab + cilgavimab





DOMANDE FREQUENTI

1. Combinazione di anticorpi tixagevimab + cilgavimab (AZD7442) per la profilassi dell'infezione COVID-19: cosa sono?
2. Qual è per AZD7442 l'utilizzo autorizzato in Italia da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e per quali pazienti?
3. Chi può prescrivere la profilassi con AZD7442?
4. Come viene somministrato AZD7442?
5. Quanto dura la protezione offerta da AZD7442?
6. Cosa si intende per approvazione all'uso di emergenza?
7. Il trattamento preventivo sostituisce il vaccino?
8. Posso accedere a questo trattamento anche se ho ricevuto una o più dosi di vaccino?
9. Sono stati segnalati eventi avversi collegati all'utilizzo degli anticorpi monoclonali per la prevenzione della COVID-19?
10. Quali sono gli studi scientifici che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della combinazione di anticorpi tixagevimab + cilgavimab (AZD7442)?
11. Qualche informazione aggiuntiva sullo studio PROVENT?
12. Ci sono pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali?
13. Ci sono dati di efficacia sulla variante omicron?



1. Combinazione di anticorpi tixagevimab + cilgavimab (AZD7442) per la profilassi dell'infezione COVID-19: cosa sono?

Gli anticorpi sono una parte importante del sistema di difesa del nostro organismo contro i microrganismi che causano malattie. ^(1,2) Gli anticorpi monoclonali sono prodotti in laboratorio per imitare o migliorare la risposta immunitaria naturale ⁽¹⁾ e possono essere progettati per identificare e attaccare uno specifico microrganismo che causa una specifica infezione, spesso, a partire dalle cellule immunitarie di persone che si sono riprese dall'infezione da esso causata. ⁽³⁾

Da più di 30 anni, gli anticorpi monoclonali sono stati **approvati e utilizzati per trattare numerose malattie** come asma grave, artrite reumatoide, morbo di Crohn, sclerosi multipla, malattie infettive e alcuni tipi di cancro. ⁽⁴⁾

Oggi, gli anticorpi monoclonali **possono svolgere un ruolo importante anche nella profilassi dell'infezione COVID-19 in quelle persone che hanno un sistema immunitario indebolito**. ⁽⁵⁻⁹⁾

La combinazione dei due anticorpi monoclonali tixagevimab + cilgavimab – derivati da cellule B donate da pazienti convalescenti dopo aver contratto il virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome – CoronaVirus 2*; comunemente detto Coronavirus) – è stata scoperta dal *Vanderbilt University Medical Center* e concessa in licenza ad AstraZeneca nel giugno 2020. Da quel momento, questa combinazione di anticorpi monoclonali ha proseguito il suo percorso di sviluppo come AZD7442.

I due anticorpi monoclonali umani di AZD7442, che sono in grado di legarsi a siti distinti sulla proteina *spike* del Coronavirus ⁽¹⁰⁾ (necessaria al virus per legarsi alle cellule *target* del nostro organismo), ⁽¹¹⁾ sono stati **ottimizzati da AstraZeneca per estenderne la durata d'azione** ⁽²⁾ rispetto a quella degli anticorpi di classe IgG imm modificati. ^(6,7,9) Infatti, **i dati dello studio PROVENT di fase III, mostrano che la protezione che si ottiene con AZD7442 dura almeno 6 mesi**. ⁽⁵⁾

La combinazione AZD7442 viene somministrata per via intramuscolare (IM): 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab in due iniezioni separate e consecutive.

1. Lloyd EC, et al. JAMA. 2021;325(10):1015.

2. Zost SJ, et al. Nature. 2020;584(7821):443-49

3. Immunomodulators – COVID-19 Real Time Learning Network. <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/therapeutics-and-interventions/immunomodulators/>. Ultimo accesso marzo 2022.

4. Lu RM, et al. J Biomed Sci. 2020;27(1):1.

5. AZD7442 PROVENT Phase III prophylaxis trial met primary endpoint in preventing COVID-19. <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/azd7442-prophylaxis-trial-met-primary-endpoint.html>. Ultimo accesso marzo 2022.

6. Robbie GJ, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(12):6147-53.

7. Griffin MP, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e01714-16.

8. Yu XQ, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2016;61(1):e01020-16.

9. Domachowskw JB, et al. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(9):886-92.

10. Dong J, et al. bioRxiv. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.428529>.

11. Thai W, et al. Cell Mol Immunol. 2020;17(6):613-20.



2. Qual è per AZD7442 l'utilizzo autorizzato in Italia da AIFA e per quali pazienti?

Alcuni gruppi di individui, compresi quelli con sistema immunitario compromesso o soppresso, potrebbero non sviluppare una risposta adeguata ai vaccini per l'infezione COVID-19. ⁽¹⁻⁵⁾ Inoltre, gli individui immunocompromessi, di per sé, hanno purtroppo una capacità naturale di combattere le infezioni più bassa rispetto a quella della popolazione generale. ^(6,7) Per queste popolazioni più vulnerabili potrebbe essere necessario prendere in considerazione ulteriori precauzioni, aggiuntive rispetto alla vaccinazione, in quanto potrebbero beneficiare di una protezione addizionale. ^(3,7-10)

AZD7442 è indicato per la profilassi pre-esposizione dell'infezione da Coronavirus in soggetti adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo pari o superiore a 40 kg) **con grave stato di compromissione del sistema immunitario e in presenza di sierologia negativa** (anticorpi IgG anti-Spike assenti). ⁽¹¹⁾

Le principali condizioni cliniche che rendono eleggibili a ricevere AZD7442 sono:

- **assunzione nell'ultimo anno di terapie che comportano deplezione dei linfociti B** (per la cura di **linfoma non Hodgkin, leucemia linfatica cronica, artrite reumatoide, diverse forme di vasculiti, lupus eritematoso sistemico, pemfigo volgare o sclerosi multipla recidivante/recidivante remittente**)
- **trattamento con inibitori della tirosin-chinasi di Bruton** (per la cura di **leucemia linfatica cronica, macroglobulinemia di Waldenstrom o linfoma mantellare**)
- **trattamento con CarT**
- **malattia onco-ematologica in fase attiva**
- **immunodeficienze combinate gravi**
- **infezione da HIV** (non in trattamento e conta dei linfociti T CD4 <50 cellule/mm³)
- **trapianto**, in particolare:
 - trapianto di cellule ematopoietiche con malattia da rigetto o assunzione di farmaci immunosoppressori
 - trapianto di polmone
 - trapianto di organo solido (diverso dal trapianto di polmone) entro 1 anno dal trapianto
 - trapianto di organi solidi con recente trattamento per rigetto acuto con agenti che riducono le cellule T o B
 - altra **compromissione del sistema immunitario che ha determinato mancata sieroconversione** (produzione di anticorpi specifici contro il Coronavirus)

1. Centers for Disease Control and Prevention. General Best Practice Guidelines for Immunization: altered immunocompetence. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.pdf>. Ultimo accesso marzo 2022.

2. Broyarsky BJ, et al. JAMA. 2021;325(17):1784-86.

3. Rabinowich L, et al. J Hepatol. 2021;75(2):435-38.

4. Deepack P, et al. medRxiv. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.05.21254656>.

5. Simon D, et al. Ann Rheum Dis. 2021;80(10):1312-16.

6. Centers for Disease Control and Prevention - People with certain medical conditions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Ultimo accesso marzo 2022.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently approved or authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html> Ultimo accesso marzo 2022.

8. Robinson, J. Types of Blood Cancer. WebMD.com. 2020. <https://www.webmd.com/cancer/lymphoma/types-and-differences>. Ultimo accesso marzo 2022.

9. The American Cancer Society. Why people with cancer are more likely to get infections. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/low-blood-counts/infections/why-people-with-cancer-are-at-risk.html>. Ultimo accesso marzo 2022.

10. Mayo Clinic. Low blood cell counts: side effect of cancer treatment. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/in-depth/cancer-treatment/art-20046192>. Ultimo accesso marzo 2022.

11. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA - Serie generale n. 42. Determina n. DG/87/2022.



3. Chi può prescrivere la profilassi con AZD7442?

Per avere maggiori informazioni su AZD7442 puoi rivolgerti al tuo medico di base o allo specialista di riferimento presso il quale sei in cura. ⁽¹⁾

1. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA - Serie generale n. 42. Determina n. DG/87/2022.



4. Come viene somministrato AZD7442?

Per l'indicazione in profilassi pre-esposizione, ogni confezione di AZD7442 contiene una fiala di tixagevimab e una di cilgavimab, ognuna da 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL concentrazione per fiala). La dose da 300 mg va somministrata in due iniezioni intramuscolari consecutive in sequenza su ciascun gluteo, che potranno essere effettuate presso le strutture definite a livello regionale. ^(1,2)

1. From The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. JAMA. 2022;327(4):384-85.

2. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA - Serie generale n. 42. Determina n. DG/87/2022.



5. Quanto dura la protezione offerta da AZD7442?

Dal punto di vista clinico, **AZD7442 si è dimostrato efficace con riduzione del rischio relativo di contrarre COVID-19 sintomatica a 6 mesi rispetto a placebo pari all'83%**. ⁽¹⁾ Da un punto di vista farmacocinetico, la dose da 300 mg di AZD7442 somministrata per via intramuscolare ha generato un GMT (*Geometric Mean Titre* = rapporto medio geometrico di titolazione) di anticorpi anti-coronavirus pari a 270 al giorno (circa 3 volte maggiore di quello rilevato nel plasma di soggetti convalescenti). Inoltre, le concentrazioni farmacologicamente attive di AZD7442 presenti nella mucosa nasale a 7 e 30 giorni dalla ricezione della dose, sono considerevolmente aumentate (in media 40 volte superiori all'IC50 = concentrazione di anticorpi in grado di neutralizzare il 50% del virus). ⁽²⁾

1. Mahase E. BMJ. 2021;375:n2860. 2. Loo YM, et al. medRxiv. 2021; preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.30.21262666>.



6. Cosa si intende per approvazione all'uso di emergenza?

Un'autorizzazione per l'uso di emergenza consente l'uso temporaneo di un medicinale non ancora autorizzato all'immissione in commercio purché si verifichino circostanze che rientrino tra quelle considerate di emergenza.

In accordo al Decreto legislativo 219/2006, art. 5 rientrano tra le circostanze considerate di emergenza la sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi. ⁽¹⁾ In questi casi il Ministro della Salute può autorizzare la temporanea distribuzione del medicinale adatto a fronteggiare tempestivamente l'emergenza.

1. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA - n. 142 del 21 giugno 2006 - Supplemento Ordinario n. 153 <https://web.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm>. Ultimo accesso marzo 2022



7. Il trattamento preventivo sostituisce il vaccino?

L'autorizzazione all'uso di emergenza concessa a **AZD7442** in diversi Paesi, ne prevede l'utilizzo **in aggiunta al vaccino contro la COVID-19 per alcune categorie di soggetti immunocompromessi** che potrebbero rispondere alla vaccinazione in misura inferiore rispetto ai soggetti della popolazione generale,⁽¹⁻⁴⁾ in alternativa a esso, solo per quei soggetti che, a causa di severe problematiche allergiche, non possono sottoporsi a vaccinazione.

1. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA - Serie generale n. 42. Determina n. DG/87/2022. 2. Simon D, et al. Ann Rheum Dis. 2021;80(10):1312-16. 3. Munro C. BMJ. 2021;374:n2098. 4. Boyarsky B, et al. JAMA. 2021;325(17):1784-86.



8. Posso accedere a questo trattamento anche se ho ricevuto una o più dosi di vaccino?

Sì, perché **AZD7442 non va inteso come sostituto del vaccino**⁽¹⁾ ma piuttosto come una sua integrazione.

1. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA - Serie generale n. 42. Determina n. DG/87/2022.



9. Sono stati segnalati effetti avversi collegati all'utilizzo degli anticorpi monoclonali per la prevenzione della COVID-19?

Gli effetti avversi più comuni riscontrati nello studio PROVENT sono stati cefalea (6%) e stanchezza (4%).⁽¹⁾ La frequenza degli effetti avversi complessivi e di quelli gravi è stata simile sia nel gruppo trattato con la combinazione di anticorpi monoclonali AZD7442 sia nel gruppo di controllo che ha ricevuto placebo.⁽¹⁾

1. From The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. JAMA. 2022;327(4):384-85.



10. Quali sono gli studi che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della combinazione di anticorpi tixagevimab + cilgavimab (AZD7442)?

I dati principali a sostegno dell'approvazione all'uso di emergenza di AZD7442 provengono dallo studio di prevenzione pre-esposizione di fase III PROVENT, attualmente in corso, che ha mostrato **con AZD7442 una riduzione statisticamente significativa (77% all'analisi primaria, 83% all'analisi mediana a 6 mesi) del rischio di sviluppare COVID-19** sintomatica rispetto a placebo, con una protezione dal virus che continua per almeno 6 mesi.⁽¹⁾

Anche i dati dello studio di fase III STORM CHASER per la post-esposizione e lo studio di fase I hanno supportato l'utilizzo in emergenza di AZD7442.⁽¹⁾ In questi studi, AZD7442 è stato ben tollerato.⁽²⁾

1. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA - Serie generale n. 42. Determina n. DG/87/2022.
2. Mahase E. BMJ 2021;375:n2860.



11. Qualche informazione aggiuntiva sullo studio PROVENT?

PROVENT è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico che valuta la sicurezza e l'efficacia di una singola dose intramuscolare da 300 mg di AZD7442 rispetto a placebo per la prevenzione della COVID-19 in partecipanti che all'inizio dello studio non presentavano infezione da SARS-CoV-2 (profilassi pre-esposizione).^(1,2)

Lo studio PROVENT è il primo studio di fase III disegnato in maniera specifica per valutare l'efficacia di AZD7442 per la profilassi pre-esposizione della COVID-19 sintomatica, con l'inclusione mirata di partecipanti immunocompromessi. Circa il 43% dei partecipanti aveva ≥ 60 anni e più del 75% presentava altre patologie che li ponevano più a rischio di COVID-19 severa.⁽²⁾

Nello studio, condotto su 5.197 pazienti, AZD7442 **ha dimostrato di ridurre il rischio di sviluppare COVID-19 sintomatica rispetto a placebo del 77% all'analisi primaria e dell'83% all'analisi di follow-up a 6 mesi.**^(1,2)

Non ci sono stati casi gravi o decessi correlati alla COVID-19 nei soggetti trattati con AZD7442 sia all'analisi primaria sia all'analisi di *follow-up* a 6 mesi.⁽²⁾

Nel braccio placebo, si sono verificati cinque casi di COVID-19 grave e due decessi correlati.⁽²⁾

1. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA - Serie generale n. 42. Determina n. DG/87/2022.

2. Mahase E. BMJ. 2021;375:n2860.



12. Ci sono pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali?

Gli studi clinici condotti con AZD7442 sono in attesa di essere pubblicati su riviste internazionali *peer-reviewed*. I primi risultati dello studio PROVENT sono stati presentati a un importante congresso internazionale di infettivologia (ID week, svoltosi a fine settembre 2021) e i dati preliminari aggiornati a 6 mesi sono stati pubblicati all'interno di alcuni editoriali di una prestigiosa rivista scientifica britannica (*British Medical Journal* - BMJ).



13. Ci sono dati di efficacia sulla variante omicron?

I dati pre-clinici, forniti da laboratori indipendenti (Università di Oxford, Washington e FDA [*Food and Drug Administration* ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici]), mostrano che **AZD7442 mantiene attività neutralizzante contro la variante omicron**, come evidenziato anche nel Decreto del Ministro della Salute del 20 gennaio (GU 28 gennaio) 2022 e nella determina AIFA del 15 febbraio (GU 19 febbraio) 2022.

