



PRIX GALIEN

Italia



I Vincitori dell'Edizione 2022

Tixagevimab + cilgavimab vincono nella categoria

FARMACI BIOLOGICI

PRIX GALIEN Italia 2022

**Tixagevimab + cilgavimab vincono nella categoria
FARMACI BIOLOGICI**

ISBN 978-88-6756-746-1

Redazione

<https://www.springerhealthcare.it/redazione/>

Produzione

<https://www.springerhealthcare.it/produzione/>

Indirizzo WEB

<https://www.springerhealthcare.it/journal/mediformat/>

Indirizzo e-mail

shcmilan@springer.com



Springer Healthcare

Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano
www.springerhealthcare.it

© 2023 Springer Healthcare Italia S.r.l.
MediFormat. Registrazione del Tribunale di Milano n. 413 del 22 giugno 1996.
Direttore responsabile: Alessandro Gallo.
Versione online.

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia. Springer Healthcare Italia è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è *peer reviewed*.

MediFormat è indicizzata nella banca dati *Google Scholar*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia o *AstraZeneca*.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo di *AstraZeneca*.



Il Prix Galien¹

Il *Prix Galien* è nato nel 1970 per iniziativa del farmacista francese Roland Mehl, con l'intento di promuovere i progressi più significativi della ricerca in campo farmaceutico. Il prestigio assunto dall'evento in Francia ha portato a promuovere edizioni anche in altri 15 Paesi, in Europa e nel mondo. La prima edizione italiana risale al 1992, anno che coincide con la fondazione di Springer Italia, l'editore scientifico che ne cura l'organizzazione. Il *Prix Galien* è un appuntamento atteso, oltre che dall'industria farmaceutica, dagli scienziati, dalle autorità pubbliche e dalla stampa del settore medico. Ai vincitori del premio viene consegnata la medaglia d'oro realizzata dall'artista francese Albert de Jaeger (1908-1992). Il *Prix Galien Italia* viene assegnato sulla base delle valutazioni di un Comitato Scientifico indipendente presieduto dal Professor Pier Luigi Canonico, Ordinario di Farmacologia presso l'Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro". I criteri di assegnazione del premio da parte della giuria includono l'originalità e l'innovatività del farmaco, l'impatto medico-scientifico e sociale, e la sicurezza.

Le motivazioni del premio²

Benché i vaccini contro il COVID-19 siano stati altamente efficaci nel ridurre l'ospedalizzazione e la morte, circa il 2% della popolazione mondiale è considerato ad alto rischio di una risposta inadeguata alla vaccinazione (in particolare gli individui immunodepressi).

La combinazione dei due anticorpi monoclonali tixagevimab + cilgavimab ottimizzati per estenderne la durata d'azione, rispetto a quella degli anticorpi di classe IgG immodificati, si caratterizza per sinergismo in termini di attività neutralizzante contro l'agente virale, prolungata emivita, oltre che di sensibile riduzione dell'attività effettrice. Le caratteristiche delle molecole e gli effetti clinici dimostrati nella profilassi pre-esposizione al SARS-CoV-2 rappresentano pertanto ragioni di innovatività biochimica e clinica.

Tixagevimab + cilgavimab, la protezione supplementare ai vaccini anti-COVID per fragili e immunocompromessi

Il virus SARS-CoV-2 (coronavirus respiratorio acuto grave 2) è stato identificato ad inizio 2020, quale patogeno responsabile di una polmonite atipica che può provocare un danno alveolare diffuso simile a quello causato da altri virus respiratori, come MERS-CoV e virus dell'influenza, ma anche danni più seri, come quelli vascolari, con gravi lesioni endoteliali, trombosi diffusa, microangiopatia e angiogenesi³.

Tuttavia, la maggior parte delle infezioni risulta asintomatica o con malattia lieve, con pieno recupero.

Condizioni di salute sottostanti come ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche, malattie renali croniche, sistema immunitario compromesso, cancro e obesità, oltre all'età avanzata, sono considerati fattori di rischio per la forma grave di COVID-19³.

La glicoproteina spike (proteina S) di SARS-CoV-2 è una proteina transmembrana di classe I che forma

un omotrimerico e media il legame, la fusione e l'ingresso del virus nelle cellule ospiti: è lei la responsabile della capacità del virus di attaccarsi e fondersi con la membrana di una cellula. La proteina S contiene un sito polibasico di clivaggio, una caratteristica nota per aumentare la patogenicità e la trasmissibilità. La subunità S1 catalizza l'attacco al recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) presente sulle cellule del tratto respiratorio, mentre la subunità S2 facilita la fusione con la membrana cellulare. La proteina S è considerata un antigene importante per lo sviluppo di vaccini perché è stato dimostrato che gli anticorpi diretti contro di essa neutralizzano il virus e suscitano una risposta immunitaria che previene l'infezione³.

La vaccinazione ha aiutato molto a ridurre la diffusione della malattia. Tuttavia, i soggetti immunocompromessi restano a rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19. Gli anticorpi monoclonali, che proteggono dalla malattia indipendentemente dallo stato del sistema immunitario, sono opzioni potenziali per l'immunoprofilassi contro il COVID-19.

Tra questi vi sono tixagevimab e cilgavimab, una combinazione di anticorpi monoclonali umani diretti contro la proteina S di SARS-CoV-2, in grado di neutralizzare l'agente virale. Hanno una prolungata emivita (90 giorni) grazie alle modifiche apportate al frammento cristallizzabile (Fc) di ciascun anticorpo in relazione alla piattaforma YTE, di AstraZeneca, che prevede la sostituzione di 3 aminoacidi in posizioni definite della catena peptidica, oltre che una sensibile riduzione dell'attività effettrice, come ad esempio quella alla base dell'ADE, legata all'interazione con FcγRs presenti sulle cellule fagocitiche⁴.

È stato il Vanderbilt University Medical Center (Nashville, USA) a scoprire questa combinazione di anticorpi monoclonali, derivati da cellule B donate da pazienti convalescenti dopo aver contratto il virus SARS-CoV-2. AstraZeneca ha ottenuto una licenza per utilizzarli nel giugno 2020. Sono stati quindi ottimizzati per estendere la loro durata d'azione rispetto agli anticorpi di classe IgG immo modificati. I dati dello studio registrativo PROVENT di fase III mostrano che la protezione ottenuta con la combinazione di anticorpi dura almeno sei mesi. La combinazione ha già ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione europea e anche l'AIC da parte di AIFA (GU CNN n.88 del 14/04/2022)⁵.

Meccanismo d'azione

La combinazione è diretta contro due epitopi distinti, non sovrapposti, del dominio di legame del recettore della proteina S di SARS-CoV-2. Gli anticorpi derivano da cellule B di individui precedentemente guariti da SARS-CoV-2. Sono stati poi modificati con sostituzioni YTE e tripla mutazione per estenderne l'efficacia, prolungarne l'emivita e ridurre la funzione effettrice attraverso un ridotto legame con FcγRs e C1q.

Quando si legano alla proteina S, gli anticorpi impediscono la sua interazione con il recettore cellulare umano dell'enzima di conversione dell'angiotensina (hACE2) e neutralizzano il virus bloccandone l'ingresso e la replicazione³.

Il prodotto viene commercializzato come soluzione già pronta per ciascuna delle due componenti e somministrato in due iniezioni intramuscolari separate e sequenziali a dosaggi specifici per la profilassi pre-esposizione (150+150 mg) e trattamento (300+300 mg).

Lo studio PROVENT

La combinazione di anticorpi monoclonali tixagevimab e cilgavimab (AZD7442) è stata testata nell'ambito dello studio registrativo di fase III PROVENT che ha reclutato adulti che presentavano un rischio aumentato di una risposta inadeguata alla vaccinazione COVID-19 o all'esposizione a SARS-CoV-2. L'endpoint primario di sicurezza era l'incidenza di eventi avversi dopo una singola dose di AZD7442. L'endpoint primario di efficacia era la comparsa di COVID-19 sintomatica (infezione da SARS-CoV-2 confermata mediante la trascrittasi inversa-polimerasi-chimica) verificatasi dopo la somministrazione di AZD7442 o placebo e al giorno 183 o prima⁴.

Efficacia nella riduzione della comparsa di COVID-19 sintomatico

Nei pazienti che, nel 75% dei casi, presentavano comorbidità (soggetti ad alto rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19 in caso di infezione) e su quelli che potevano avere una risposta immunologica inadeguata alla vaccinazione (compresi i soggetti immunocompromessi), la combinazione dei due anticorpi ha determinato una riduzione del rischio relativo del 76,7% di sviluppare una malattia sintomatica da SARS-CoV-2, rispetto al placebo, a tre mesi dal trattamento intramuscolare di 300 mg totali (150 mg di tixagevimab + 150 mg di cilgavimab). Percentuale che sale all'82,8% nel *follow-up* di sei mesi, senza aver mostrato alcun problema significativo sotto il profilo della sicurezza⁵. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale, in un rapporto di 2:1, per ricevere una singola dose (due iniezioni intra muscolare, una contenente tixagevimab e l'altra cilgavimab) di 300 mg di AZD7442 (n = 3441) o di placebo salino (n = 1731), e sono stati seguiti per un massimo di 183 giorni⁴. Il COVID-19 sintomatico si è verificato in 8 dei 3441 partecipanti (0,2%) del gruppo AZD7442, in 17 su 1731 partecipanti (1,0%) nel gruppo placebo (riduzione del rischio relativo, 76,7%; intervallo di confidenza [CI] al 95%, da 46,0 a 90,0; p<0,001); il *follow-up* prolungato a sei mesi ha mostrato una riduzione del rischio relativo dell'82,8% (95% CI, da 65,8 a 91,4). Si sono verificati cinque casi di COVID-19 grave e due decessi correlati a COVID-19, tutti nel gruppo placebo⁴.

Questo aumento di efficacia nel *follow-up* è stato determinato da una maggiore percentuale di eventi nel gruppo placebo (1,2%, in 12 su 960 partecipanti) rispetto al gruppo AZD7442 (0,1%, in 3 partecipanti su 2003) durante i mesi da 3 a 6, rispetto ai mesi da 0 a 3⁴.

Il profilo della sicurezza

In totale, 1221 dei 3461 partecipanti (35,3%) nel gruppo AZD7442 e 593 su 1736 partecipanti (34,2%) nel gruppo placebo, hanno riferito di aver avuto almeno un evento avverso, la maggior parte dei quali di gravità lieve o moderata⁴.

Nell'analisi primaria, l'evento avverso più comune è stata la reazione sul sito di iniezione, che si è verificato nel 2,4% dei partecipanti al gruppo AZD7442 e nel 2,1% di quelli del gruppo placebo⁴.

L'incidenza di eventi avversi gravi è stata simile nei due gruppi⁴.

Per quanto riguarda la sicurezza nei sei mesi di *follow-up*, non si sono verificati eventi avversi di particolare interesse o inattesi. Si sono verificati nove decessi nel gruppo AZD7442 e sette decessi nel gruppo placebo, nessuno dei quali correlato ad AZD7442 o al placebo⁴.

KEY POINTS

- La combinazione dei due anticorpi monoclonali tixagevimab + cilgavimab ottimizzati per estenderne la durata d'azione, rispetto a quella degli anticorpi di classe IgG immodificati, si caratterizza per sinergismo in termini di attività neutralizzante contro l'agente virale, prolungata emivita, oltre che di sensibile riduzione dell'attività effettrice².
- La combinazione dei due anticorpi monoclonali viene somministrata per la profilassi pre-esposizione per via intramuscolare: 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab in due iniezioni separate e consecutive³.
- Questa combinazione è già stata autorizzata per l'immissione in commercio nell'Unione europea per la profilassi contro il COVID-19⁵.
- In Italia, tixagevimab e cilgavimab sono autorizzati per il commercio in fascia CNN (GU CNN n.88 del 14/04/2022)⁴. Lo studio PROVENT (fase III) ha dimostrato una riduzione del rischio relativo di contrarre una forma sintomatica di CoVID-19 nel gruppo di pazienti che aveva ricevuto la combinazione di anticorpi monoclonali rispetto al placebo pari al 76,7% in pazienti ad alto rischio per inadeguata risposta vaccinale o di esposizione al SARS-CoV-2⁵.
- Nel *follow-up* di 6 mesi l'efficacia è aumentata all'82,8%⁴.
- La combinazione dei due anticorpi si è dimostrata sicura e la maggior parte degli eventi avversi è stata lieve o moderata⁴.

Bibliografia

1. Prix Galien, la Storia del premio, <https://www.prixgalien.it/la-storia-del-premio/>
2. Motivazioni approvate in sede di premiazione
3. Assessment Report, Evusheld, EMA
4. Template Dossier, Evusheld, Prix Galien 2022
5. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al.; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of COVID-19. *N Engl J Med.* 2022;386(23):2188-2200

