

**RACCOMANDAZIONI DELLA  
SOCIETÀ ITALIANA DI MALATTIE  
INFETTIVE E TROPICALI SULL'USO DI  
TIXAGEVIMAB/CILGAVIMAB (EVUSHELD)  
NELLA PROFILASSI PRE-ESPOSIZIONE  
DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2**



**A cura di**  
Massimo Andreoni  
Giovanni Di Perri  
Claudio M. Mastroianni



**SIMIT**  
Società Italiana  
di Malattie Infettive  
e Tropicali

## INDICE

<b>Gli anticorpi monoclonali nella profilassi/terapia delle malattie infettive .....</b>	<b>Pag. 2</b>
<b>L'impiego degli anticorpi monoclonali nella prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 .....</b>	<b>3</b>
<b>Farmacologia clinica degli anticorpi monoclonali .....</b>	<b>5</b>
<b>Indicazione AIFA sull'utilizzo di EVUSHELD (Determina n. DG/87/2022A - GU n. 42 del 19.02.2022) .....</b>	<b>7</b>
<b>Selezione del paziente .....</b>	<b>7</b>
<b>Valutazione del paziente e percorso decisionale .....</b>	<b>8</b>
<b>Prescrizione e somministrazione del farmaco .....</b>	<b>9</b>
<b>Impatto organizzativo .....</b>	<b>10</b>
<b>Follow-up dei pazienti .....</b>	<b>11</b>
<b>Raccomandazioni aggiuntive da parte della SIMIT .....</b>	<b>11</b>

## Gli anticorpi monoclonali nella profilassi/terapia delle malattie infettive

Il primo approccio terapeutico fondato sull'uso di anticorpi specifici data ormai al secolo scorso. L'impiego di siero di soggetti guariti dalla stessa infezione veniva impiegato nei soggetti più recentemente colpiti e prendeva il nome di sieroterapia. Successivamente, la possibilità di purificare anticorpi specifici a partire da pool di sieri ottenuti da soggetti precedentemente esposti ad uno specifico patogeno ha permesso di allestire preparati di immunoglobuline specifiche ad uso endovenoso. Dal 1975, anno in cui venne messa a punto la tecnica dell'ibridoma a partire da topi specificamente immunizzati, diventò possibile l'effettiva raccolta selettiva di anticorpi a singola specificità che meritavano il corrente appellativo di anticorpi monoclonali (MAbs), termine che ne sottolinea la selettività nei riguardi degli antigeni prescelti. Le tecnologie hanno quindi subito varie tappe di raffinazione, che hanno compreso la clonazione di singoli linfociti-B memoria antigene-specifici e plasmacellule, nonché procedure nell'area della proteomica e della genetica inversa.<sup>1</sup>

Nel contesto delle malattie da infezione troviamo alcuni prodotti consolidati, disponibili in commercio, diretti contro lo stesso microorganismo o contro tossine da questo prodotte. Si tratta di MAbs attivi contro il *Bacillus anthracis* (oblitoximab) e la sua tossina (raxibacumab), in uso per la profilassi e la terapia in caso di esposizione all'antrace, del bezlotoxumab, antagonista della tossina B del *Clostridium difficile*, dei MAbs specifici per la glicoproteina G del virus della rabbia (Rmab), impiegati nella profilassi post-esposizione, dei MAbs attivi nel bloccare la proteina F del RSV (virus respiratorio sinciziale, palivizumab) in uso nella profilassi nei soggetti ad alto rischio, e dell'ultimo nato, l'ibalizumab, coadiuvante nella terapia antiretrovirale in soggetti con resistenze farmacologiche multiple, il cui meccanismo d'azione consiste nella riduzione dell'infezione di nuove cellule suscettibili attraverso il legame con il recettore CD4, lo stesso necessario al virus HIV per entrare nelle cellule.<sup>2</sup>

Il successo in generale dei MAbs, specie in ambito oncologico e nelle malattie a patogenesi infiammatoria, ha dato ulteriore impulso allo sviluppo di nuove soluzioni profilattiche e/o terapeutiche anche in altre malattie infettive, cercando di venire incontro a necessità specifiche quali l'immunodepresso nelle sue svariate identità iatrogene e/o costitutive, (e.g. *Cytomegalovirus*) o quelle rappresentate da altre infezioni virali quali l'Influenza, l'infezione da virus Ebola, lo stesso HIV.<sup>3</sup>

L'ultimo passaggio di questa evoluzione riguarda l'infezione da virus SARS-CoV-2, nella terapia della quale i MAbs hanno rappresentato il primo presidio terapeutico antivirale da impiegare nelle fasi precoci dell'infezione allo scopo di ridurre la diffusione del virus nelle cellule suscettibili dell'albero respiratorio.<sup>4</sup> Il passo successivo è stato il cimento dei MAbs come forma profilattica complementare alla vaccinazione, da destinare in particolare ai soggetti non responsivi alla vaccinazione per motivi di immunosoppressione in atto.<sup>5,6</sup>

- 
1. Salazar G, Zhang N, Fu TM, An Z. Antibody therapies for the prevention and treatment of viral infections. *NPJ Vaccines*. 2017 Jul 10;2:19.
  2. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* (2017) 6, 576–588.
  3. Casadevall A, Pirofski L, Joyner MJ. 2021. The principles of antibody therapy for infectious diseases with relevance for COVID-19. *mBio* 12:e03372-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03372-20>.
  4. Taylor, P.C., Adams, A.C., Hufford, M.M. et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 21, 382–393 (2021).
  5. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:1184–1195.
  6. Levin MJ, M.D., Ustianowski A, M.D., Ph.D., De Wit S, M.D., et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *NEJM*, April 20, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620

## L'impiego degli anticorpi monoclonali nella prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2

Lo sviluppo di anticorpi monoclonali (MAbs) attivi contro il virus SARS-CoV-2 è stato reso possibile dall'analisi della produzione anticorpale di pazienti che avevano superato l'infezione e dalla selezione delle immunoglobuline in grado di determinare un effetto neutralizzante su colture virali. In successione cronologica nel panorama italiano si sono resi sequenzialmente disponibili il bamlanivimab, l'associazione bamlanivimab/etesevimab, l'associazione casirivimab/imdevimab, il sotrovimab ed infine l'associazione tixagevimab/cilgavimab (Evusheld), quest'ultima attualmente indicata per la sola profilassi. Questa numerosa serie di preparati a base di MAbs non corrisponde purtroppo all'attuale disponibilità per ciò che concerne l'uso clinico. Infatti, il susseguirsi delle diverse varianti del SARS-CoV-2, la cui variazione identitaria è sostanzialmente scaturita dalla modifica degli epitopi antigenici della proteina spike, ha progressivamente reso inefficaci gran parte dei MAbs. Lo stabilirsi infatti della variante Omicron ha risparmiato soltanto sotrovimab fra i MAbs in uso nella terapia precoce, e l'associazione tixagevimab/cilgavimab in profilassi.<sup>1</sup> L'ulteriore evoluzione della variante Omicron ha determinato la rapida sostituzione della stessa con la sub-variante Omicron 2, contro la quale l'unico prodotto attivo è rappresentato dall'associazione tixagevimab/cilgavimab,<sup>2</sup> lasciando di fatto al momento sguarnito di MAbs attivi il settore della terapia precoce dell'infezione da SARS-CoV-2 in attesa dell'approvazione EMA per l'associazione tixagevimab/cilgavimab per il quale i risultati dello studio di fase 3 (TACKLE) sono favorevoli. Inoltre, sono comunque disponibili tre farmaci antivirali, ovvero remdesivir, molnupiravir e nirmetralvir/ritonavir.<sup>3</sup>

Sono stati sin qui effettuati due studi sulla prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 mediante l'uso di MAbs, ed in entrambi i casi la profilassi con MAbs ha ottenuto non solo una riduzione della necessità di ricovero ospedaliero di almeno il 70% rispetto al placebo, ma in caso di infezione avvenuta ad onta della profilassi con MAbs la gravità clinica è risultata comunque assai inferiore rispetto al braccio di controllo. Da rilevare che il primo di questi studi registrativi ha purtroppo perso di significato con l'avvicinarsi delle varianti del SARS-CoV-2.

Casirivimab/imdevimab<sup>4</sup> – L'associazione di questi MAbs è stata cimentata in uno studio comparativo, randomizzato vs placebo in soggetti definiti a rischio di malattia grave con recente esposizione domiciliare a conviventi con infezione acuta. L'obiettivo primario era rappresentato dal confronto dell'incidenza di infezione sintomatica nei due gruppi di studio entro il 28° giorno dall'esposizione; i soggetti reclutati dovevano risultare negativi al test molecolare e con sierologia negativa. L'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 ha avuto luogo in 11 soggetti su 753 (1.5%) ricevuti casirivimab/imdevimab mentre i casi nel gruppo trattato con placebo sono risultati 59 su 752 (7.8%), con una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo dell'81.4%. Nei soggetti trattati con i MAbs che hanno sviluppato un'infezione sintomatica, il tempo mediano necessario alla risoluzione dei sintomi è risultato più breve di 2 settimane (1.2 vs 3.2 settimane), così come la condizione di portatore di cariche virali elevate ( $> 10^4$  copie/mL; 0.4 settimane vs 1.3 settimane). I soggetti arruolati presentavano nel 38.1% un'età superiore ai 50 anni, con un'età media di 42.9 anni.

Tixagevimab/cilgavimab<sup>5</sup> – In questo studio comparativo, randomizzato vs placebo, sono stati reclutati soggetti a rischio per una ridotta risposta al vaccino, per un'elevata esposizione all'infezione o per entrambi. L'obiettivo primario consisteva nel confronto dell'incidenza di infezione sintomatica fra i due gruppi entro il 183° giorno dall'inizio dello studio. Un'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 si è sviluppata in 8 soggetti su 3441 (0.2%) all'interno del gruppo trattato con tixagevimab/cilgavimab ed in 17 soggetti su 1731 (1.0%) nel gruppo placebo, con una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo pari al 76.7%. L'estensione del *follow-up* a 6 mesi ha visto crescere la riduzione

del rischio relativo di infezione sintomatica all'82.8%. Cinque casi di COVID-19 grave/critica e due decessi sono stati registrati nel gruppo placebo, mentre nessuno di questi eventi si è verificato nei soggetti trattati con MAb. È inoltre interessante rilevare come all'interno delle sperimentazioni sin qui effettuate nell'area della prevenzione e della terapia precoce dell'infezione da SARS-CoV-2 (MAb ed antivirali) questo studio ha compreso la più elevata percentuale (> 43%) di soggetti al di sopra dei 60 anni d'età (età media 53.5 anni) ed il numero in assoluto maggiore di soggetti reclutati (5197).

In conclusione, l'unica soluzione profilattica a base di MAb che è sopravvissuta all'evoluzione delle varianti virali è rappresentata dall'associazione tixagevimab/cilgavimab, la cui efficacia protettiva non solo è al momento sostenuta fino a 6 mesi di *follow-up*, ma è andata addirittura crescendo all'interno dello stesso periodo. La proprietà di una lunga emivita di eliminazione, che garantisce un prolungato permanere di concentrazioni utili di MAb, viene a rappresentare un'importante caratteristica protettiva in coloro che non sviluppano un'adeguata risposta alla vaccinazione, le cui coordinate cronologiche sono almeno pari a quelle fornite da una normale risposta vaccinale.

- 
1. Salazar G, Zhang N, Fu TM, An Z. Antibody therapies for the prevention and treatment of viral infections. *NPJ Vaccines*. 2017 Jul 10;2:19.
  2. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* (2017) 6, 576–588.
  3. Casadevall A, Pirofski L, Joyner MJ. 2021. The principles of antibody therapy for infectious diseases with relevance for COVID19. *mBio* 12:e03372-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.03372-20>.
  4. Taylor, P.C., Adams, A.C., Hufford, M.M. *et al.* Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 21, 382–393 (2021).
  5. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, *et al.* Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:1184-1195.
  6. Levin MJ, , M.D., Ustianowski A, M.D., Ph.D., De Wit S, M.D., *et al.* Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *NEJM*, April 20, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620

## Farmacologia clinica degli anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali (MAbs) presentano un profilo farmacologico particolare, sia dal punto di vista farmacocinetico che per ciò che concerne i meccanismi d'azione e quindi la farmacodinamica. Il loro impiego nella profilassi/terapia delle malattie infettive si fonda su un'intuitiva specificità del legame recettoriale, intervenendo sostanzialmente nell'interporre fra le strutture recettoriali del microorganismo o della tossina e gli specifici recettori delle cellule bersaglio. Benché oltre ai MAbs siano in uso veri e propri farmaci in grado di agire con simili meccanismi di interferenza recettoriale, attraverso azioni di ingombro sterico od inibizione delle modificazioni conformazionali necessarie all'infezione cellulare (e.g. enfuvirtide, maraviroc, bulevirtide), i MAbs possiedono caratteristiche farmacologiche che li distinguono nettamente come categoria di farmaci ad azione anti-infettiva.<sup>1-3</sup>

### Meccanismo d'Azione/Farmacodinamica

Il principale meccanismo d'azione riconosciuto per i MAbs in uso nelle malattie da infezione consiste sostanzialmente in un effetto antagonista di interferenza fra i reciproci recettori che in condizioni spontanee disciplinano il contatto con le membrane cellulari e la successiva infezione delle cellule bersaglio da parte del patogeno. L'elevata affinità di legame dei MAbs è alla base della loro selettività d'azione e della sostanziale assenza di effetti collaterali riconducibili ad effetti su altri bersagli. Ciò ne permette in genere un impiego che può comprendere sia l'uso in prevenzione che in terapia. Se nel primo caso l'intento è quello di ridurre la possibilità che un'esposizione al patogeno si concretizzi in un'infezione, nel secondo caso i MAbs riducono l'espandersi dell'infezione stessa a cellule non ancora infettate, riducendo in tal modo le conseguenze dell'infezione comunque già avvenuta. In pratica, in funzione del momento in cui si interviene con i MAbs, possiamo distinguere una profilassi pre-esposizione, una profilassi post-esposizione ed un uso terapeutico. In questa sequenza la profilassi post-esposizione si colloca in un *continuum* circostanziale che ne contempla sia la posizione profilattica vera e propria che l'uso terapeutico precoce. In soggetti già immunizzati non è escludibile che un ulteriore meccanismo d'azione possa consistere nella cosiddetta citotossicità anticorpo-dipendente a carico delle cellule infettate, mediata dalla porzione Fc delle immunoglobuline.

### Farmacocinetica

I MAbs vengono somministrati per via parenterale e pertanto non risentono di variabili legate all'assorbimento intestinale. In caso di somministrazione per via intramuscolare o sottocutanea i MAbs presentano una biodisponibilità variamente ridotta (rispetto alla via infusione endovenosa) a causa di fenomeni di degradazione proteolitica che avvengono nello spazio interstiziale e nei linfatici. Dalla sede di somministrazione i MAbs diffondono appunto nei tessuti e nello spazio interstiziale legandosi a componenti tissutali. La diffusione avviene perlopiù mediante trasporto convettivo e transcitosi attraverso l'epitelio vascolare.

Rispetto ad altri farmaci hanno un volume di distribuzione ridotto, generalmente poco oltre quello del compartimento centrale (circolo).

L'aspetto maggiormente caratterizzante la farmacologia clinica dei MAbs consiste in una prolungata emivita di eliminazione, la quale spesso permette di fatto la monosomministrazione. A questa proprietà concorre il fatto che la porzione Fc degli anticorpi è in grado di riconoscere e legarsi al cosiddetto recettore neonatale (FcRn) espresso dalle cellule endoteliali. Questo legame recettoriale media un processo di endocitosi che avviene senza degradazione liso-

somiale degli anticorpi, i quali vanno soggetti ad una sorta di restituzione in circolo, determinando di fatto l'aumento del tempo di permanenza dei MAb in circolazione.

### **Metabolismo**

Le dimensioni molecolari dei MAb non ne permettono l'eliminazione attraverso l'emuntorio renale, ed il loro catabolismo avviene in sede intracellulare previo pinocitosi attraverso la degradazione lisosomiale in aminoacidi in seguito a pinocitosi od altro processo di internalizzazione (endocitosi, anche recettore-mediata).

- 
1. Castelli MS, McGonigle P, Hornby OJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;00:e00535.
  2. Pattnaik GP, Chakraborty H. Entry Inhibitors: Efficient Means to Block Viral Infection. *J Membr Biol.* 2020;253(5):425-444.
  3. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut* 2021;70:1782-1794.



## **Indicazione AIFA sull'utilizzo di EVUSHELD (Determina n. DG/87/2022A - GU n. 42 del 19.02.2022)**

Profilassi pre-esposizione dell'infezione da SARS-CoV-2 in soggetti adulti ed adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40kg, con un controllo sierologico negativo (anticorpi IgG anti-Spike negativi), e che presentano almeno uno dei fattori di rischio di seguito elencati:

- Pazienti che abbiano assunto nell'ultimo anno terapie che comportano deplezione dei linfociti B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab)
- Pazienti in trattamento con inibitori della tirosin-chinasi Bruton
- Pazienti trattati con CarT
- Pazienti trapiantati di cellule ematopoietiche che hanno una malattia di rigetto o che stanno assumendo farmaci immunosoppressori
- Pazienti con malattia onco-ematologica in fase attiva
- Pazienti trapiantati di polmone
- Pazienti trapiantati di organo solido (diverso dal trapianto di polmone) entro 1 anno dal trapianto
- Pazienti trapiantati di organi solidi con recente trattamento per rigetto acuto con agenti che riducono le cellule T o B
- Pazienti con immunodeficienze combinate gravi
- Pazienti con infezione da HIV non in trattamento e una conta dei linfociti T CD4 <50 cellule/mm<sup>3</sup>
- Pazienti con altra compromissione del sistema immunitario che ha determinato mancata sieroconversione.

### **Selezione del paziente**

La selezione del paziente è in generale affidata ai medici di medicina generale o agli specialisti di riferimento che abbiano l'opportunità di individuare i pazienti che necessitano di una profilassi pre-esposizione al virus SARS-CoV-2, nel rispetto dei criteri fissati da AIFA.

I pazienti eleggibili vanno identificati durante le visite programmate o, preferibilmente, attraverso una chiamata proattiva.

Nel percorso di selezione è fondamentale il ruolo dei centri specialistici di riferimento che hanno in cura i pazienti che rispondono alle caratteristiche della popolazione target cui somministrare Evusheld. Gli specialisti di riferimento possono selezionare i pazienti eleggibili in maniera autonoma o con la consulenza del team del centro prescrittore normalmente coordinato dall'infettivologo. Il medico di medicina generale o gli specialisti di riferimento, una volta identificato il paziente, compilano il modulo di valutazione di eleggibilità e lo inviano al centro prescrittore identificato a livello regionale che provvede alla validazione della richiesta e alla compilazione della scheda eleggibilità AIFA e alla prescrizione del farmaco.

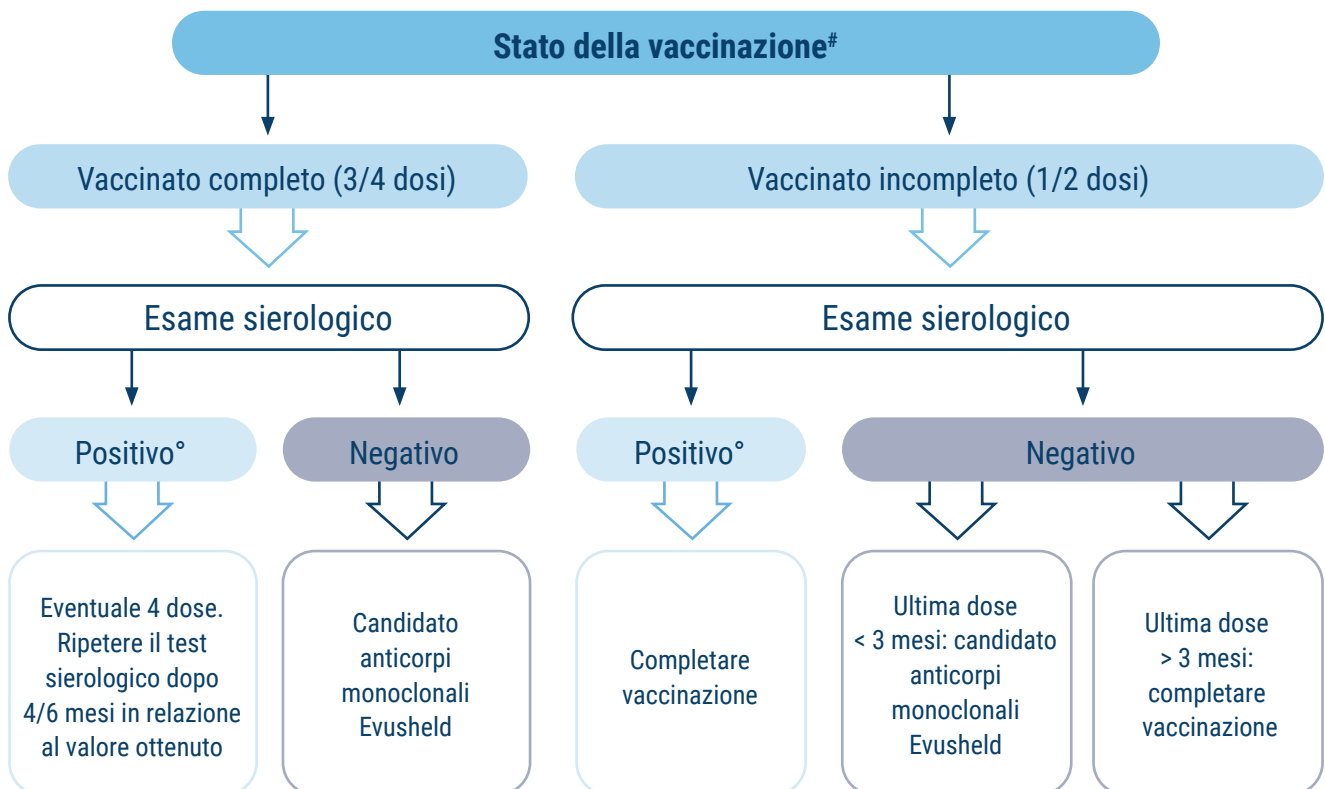
## Valutazione del paziente e percorso decisionale (Fig.1)

Ai fini di valutare l'eleggibilità del paziente al trattamento con Evusheld è necessario stabilire:

- A.** Assenza di infezione in atto attraverso la negatività di un tampone nasofaringeo.
- B.** Lo stato vaccinale del soggetto:
1. Paziente che ha eseguito la 3a dose o 4a dose booster: il test sierologico per la presenza di anticorpi anti-S deve essere eseguita almeno 15 giorni dopo l'ultima dose vaccinale.
  2. L'infezione naturale occorsa durante qualsiasi fase del calendario vaccinale viene considerata come aver eseguito una dose vaccinale.
  3. Si considera positivo un titolo anticorpale per la proteina S se supera il valore soglia indicato dal test.
  4. Potranno essere trattati con Evusheld i pazienti con test sierologico anti-S negativo\*.
  5. L'infezione naturale occorsa durante qualsiasi fase della vaccinazione viene considerata come aver eseguito una dose vaccinale.

*\*In presenza di positività anticorpale, la direzione scientifica SIMIT ritiene possano beneficiare della protezione di Evusheld pazienti ad alto rischio di malattia grave (tipologie pazienti identificate da AIFA) poiché la presenza di un titolo anticorpale non assicura né la presenza di anticorpi neutralizzanti né la certezza dell'attività neutralizzante del siero sulla variante circolante.*

**Fig.1 - Algoritmo per la selezione dei pazienti candidati al trattamento con Evusheld**



#L'infezione naturale occorsa durante qualsiasi fase della vaccinazione viene considerata come aver eseguito una dose vaccinale

°Si considera positivo un titolo anticorpale per la proteina S se supera il valore soglia indicato dal test

## Prescrizione e somministrazione del farmaco

In base a quanto indicato da AIFA, la prescrizione può essere fatta da tutti gli specialisti operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione (GU 19-02-2022). In un modello centralizzato accade che la prescrivibilità sia convogliata su un numero ristretto di prescrittori specifici (di solito infettivologi) al fine di garantire la migliore appropriatezza e efficienza organizzativa. Spesso in questi casi gli specialisti di riferimento o i medici di medicina generale che identificano il paziente si confrontano con lo specialista infettivologo, e conferiscono a quest'ultimo l'onere esclusivo della prescrizione e della somministrazione. Questo modello centralizzato dunque genera un enorme carico di lavoro sulla sola infettivologia e tempi di attesa potenzialmente lunghi per i pazienti. Sarebbe auspicabile che l'infettivologo mantenga il suo ruolo chiave di consulente preferenziale, ma che la prescrizione e somministrazione possano essere effettuate anche da altri specialisti identificati da AIFA a livello delle strutture locali. La somministrazione può avvenire direttamente nel reparto specialistico o, su decisione specifica della struttura, può essere effettuato nel reparto d'infettivologia/medicina interna o altro reparto.

Evusheld viene somministrato come due iniezioni intramuscolari separate e sequenziali da 1,5 mL in siti diversi di iniezione, preferibilmente una in ciascuno dei muscoli glutei.

Ogni confezione di Evusheld contiene due flaconcini, le due iniezioni sono costituite da:

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

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

Come riportato nella Gazzetta Ufficiale di Evusheld, la struttura sanitaria responsabile dell'impiego dei medicinali a base di anticorpi monoclonali, è tenuta ad acquisire il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dall'art. 1, comma 4, della legge n. 219/2017. Gli operatori sanitari nella gestione del trattamento tengono conto delle informazioni riportate negli allegati 1 e 2:

- informativa per l'operatore sanitario
- informativa per il paziente (da condividere con il paziente prima della somministrazione e da conservare da parte dello stesso)

## Impatto organizzativo

Vi è la necessità di istituzionalizzare un percorso terapeutico tra medicina del territorio e i centri di cura che in ogni territorio sono stati preposti alla somministrazione del farmaco. È noto come le differenze regionali esistenti fanno sì che nel territorio ci sia un'eterogeneità nelle figure specialistiche titolari delle gestione della COVID19: laddove non sia presente il reparto di infettivologia, molte strutture hanno infatti eletto i reparti di medicina interna, pronto soccorso o pneumologia; per questo motivo è importante identificare e mappare il contatto di riferimento che localmente può gestire questa tipologia di pazienti avviando quindi alla terapia con Evusheld il prima possibile il paziente a rischio. La creazione di questa sorta di "corsia preferenziale" nel Centro di cura ha il vantaggio di migliorare il *linkage to care*, accelerare l'inizio della terapia, ridurre il rischio di *drop-out* e di migliorare lo scambio di informazioni per il monitoraggio nel breve o nel lungo termine.

La medicina del territorio deve quindi poter conoscere, all'interno del centro di cura, la figura di riferimento per la gestione dei pazienti fragili che potrebbero giovare di un rapido avvio alla terapia monoclonale in modo preciso ed evitando rimandi di ufficio o reparti. Una volta definito il contatto sarà necessaria la condivisione in sicurezza delle informazioni relative al paziente.

Per la ottimizzazione del percorso diventa prioritario minimizzare il numero degli appuntamenti. A tal fine per il test sierologico sono prevedibili due scenari:

1. Paziente che già eseguito da non più di due settimane il test sierologico negativo: prende direttamente appuntamento con il centro di cura per la somministrazione del farmaco
2. Paziente che non ha un test sierologico o non ha un test sierologico recente: prende appuntamento per eseguire il test e quindi, se negativo, riceve la somministrazione.

Un fondamentale requisito operativo è che il centro di cura abbia tutte le strutture necessarie per somministrare la terapia, ovvero un ambiente idoneo al periodo di osservazione post somministrazione intramuscolo di circa un'ora.

I tempi ridotti, dalla presa in carico del paziente alla somministrazione del trattamento, richiedono uno stretto coordinamento dei Prescrittori con il Farmacista ospedaliero il quale, nell'ottica di un corretto flusso operativo, procederà all'allestimento dell'anticorpo monoclonale, dopo aver verificato il corretto inserimento della terapia sul Registro di Monitoraggio AIFA e la scheda di prescrizione per l'allestimento galenico, secondo le procedure riprese dalla scheda tecnica di prodotto e del foglietto illustrativo. Per questo motivo sarà importante che il farmacista abbia contezza dei potenziali pazienti prossimi al trattamento e quindi del corretto approvvigionamento, al fine di evitare ritardi nella somministrazione al paziente.

## **Follow-up dei pazienti**

Il flusso operativo termina con la fase di *follow-up* del paziente. Dopo la somministrazione i soggetti devono essere osservati in accordo alla pratica clinica locale.

Si raccomanda un contatto telefonico sugli sviluppi del suo stato nelle prime 24 ore e quindi mensilmente fino alla scadenza dei sei mesi di protezione da parte del farmaco. Il monitoraggio dopo le prime 24 ore seguirà in particolare i criteri della vigile attesa, con valutazione periodica dei principali parametri vitali e la possibilità telefonica di riferire eventuali segni e/o sintomi ascrivibili alla somministrazione ricevuta.

Tutto il *follow-up* dovrà essere fatto dal centro di cura in stretto accordo con il MMG del paziente che dovrà essere informato su eventuali effetti collaterali.

La chiusura della scheda AIFA sarà eseguita dal medico prescrittore del centro di cura.

## **Raccomandazioni aggiuntive da parte della SIMIT**

Rimangono alcune questioni aperte che non hanno ancora trovato una risposta definitiva:

- Tutti i soggetti non vaccinati che non hanno potuto essere sottoposti a vaccinazione per controindicazione al vaccino, oggi esclusi al trattamento profilattico con Evusheld dovrebbero poter afferire alla terapia.
- Si dovrà, come da indicazioni AIFA, sempre di più incoraggiare la prescrizione del farmaco anche ad opera di altri specialisti già dedicati alla prevenzione di infezioni opportunistiche, fermo restando il ruolo centrale di consulenza dell'infettivologo.
- Sarebbe utile incentivare la somministrazione del farmaco direttamente nel reparto di riferimento del paziente (anche in aree non esplicitamente dedicate).
- In presenza di positività anticorpale, la direzione scientifica SIMIT ritiene possano beneficiare della protezione di Evusheld pazienti ad alto rischio di malattia grave (tipologie pazienti identificate da AIFA) poiché la presenza di un titolo anticorpale non assicura né la presenza di anticorpi neutralizzanti né la certezza dell'attività neutralizzante del siero sulla variante circolante.
- Sarebbe opportuno condividere queste raccomandazioni con altre società scientifiche e avviare attività di *medical education* ad altre figure specialistiche potenzialmente interessate.
- Sarebbe fondamentale avere esplicitamente formalizzata da AIFA la rimborsabilità del test sierologico che, ad oggi, è parte integrante del processo di prescrizione del farmaco.





*Si ringrazia AstraZeneca per il contributo alla stampa*

