

**Recomandările ghidurilor internaționale referitoare
la indicațiile și utilizarea anticorpilor monoclonali
Tixagevimab & Cilgavimab
în infecția cu SARS-CoV-2**

Traducere în limba română efectuată de

Prof. Dr. Victoria Aramă și As. Univ. Dr. Nicoleta Mihai (doctorand)

UMF "Carol Davila" București

Institutul Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" București

În Tabelul de mai jos (tabelul 1) am realizat o sinteză în limba română a recomandărilor ghidurilor internaționale în ceea ce privește indicațiile și utilizarea anticorpilor monoclonali Tixagevimab și Cilgavimab în infecția cu SARS-CoV-2. Sinteza a fost efectuată plecând de la datele disponibile la data 6 ianuarie 2022 pe site-urile instituțiilor sau societăților științifice internaționale care au elaborat aceste ghiduri. Pentru a vă asigura că toate informațiile și recomandările de mai jos sunt încă de actualitate, sugerăm cititorilor să consulte în mod direct ghidurile din linkurile furnizate de noi în tabelul de mai jos.

Tabelul 1. Recomandările ghidurilor internaționale referitoare la indicațiile și utilizarea anticorpilor monoclonali Tixagevimab & Cilgavimab în infecția cu SARS-CoV-2

Instituția sau Societatea științifică care a emis ghidul	Recomandări
<p>Institutul Național de Sănătate din SUA (NIH)</p> <p>Ghid de tratament COVID-19 (actualizat la 05.01.2022)</p> <p>Ce este nou în ghid (actualizat la 05.01.2022)</p> <p>Declarația grupului NIH referitoare la administrarea de tixagevimab + cilgavimab (Evusheld) pentru profilaxia preexpunere a</p>	<p>Introducere</p> <ul style="list-style-type: none">• Vaccinarea rămâne cel mai eficient mod de prevenire a infecției cu SARS-CoV-2 și ar trebui considerată o opțiune de primă linie. Cu toate acestea, unele persoane nu pot dezvolta un răspuns imun adecvat după vaccinarea împotriva COVID-19. De asemenea, este posibil ca unele persoane să nu fi fost vaccinate complet din cauza reacțiilor adverse documentate la vaccinurile disponibile sau la componentele acestora.• Bazându-se pe rezultatele studiului PROVENT, pe 8 decembrie 2021 FDA a emis o autorizație de utilizare de urgență (EUA) pentru anticorpii monoclonali anti-SARS-CoV-2 tixagevimab + cilgavimab (<i>Evusheld</i>). Autorizația permite utilizarea acestei combinații ca profilaxie preexpunere pentru anumite persoane care, dacă se infectează, au un risc ridicat de a dezvolta o formă severă de COVID-19. <p>Recomandări</p> <ul style="list-style-type: none">• Ghidul NIH recomandă utilizarea tixagevimab + cilgavimab ca profilaxie preexpunere pentru adulții și adolescenții (vârstă ≥ 12 ani și greutate ≥ 40 kg) care nu au infecție SARS-CoV-2, care nu au intrat recent în contact cu persoane confirmate cu infecție SARS-CoV-2 și care:<ul style="list-style-type: none">○ Sunt moderat sau sever imunodeprimați și pot avea un răspuns imun postvaccinal inadecvat (BIIa);

[infecției cu SARS-CoV-2](#)
(actualizat la 05.01.2022)

[Declarația provizorie a grupului NIH referitoare la prioritizarea pacienților care necesită tratament ambulatoriu sau profilaxie anti-SARS-CoV-2, atunci când există constrângeri logistice sau de aprovizionare](#)
(actualizat la 23.12.2021)

sau

- Nu pot fi vaccinați complet cu niciun vaccin împotriva COVID-19 disponibil din cauza antecedentelor documentate de reacții adverse severe la un vaccin împotriva COVID-19 sau la oricare dintre componentele acestuia (Alla).
- Dacă stocurile de tixagevimab + cilgavimab sunt limitate, trebuie să se acorde prioritate celor care prezintă cel mai mare risc de a dezvolta o formă severă de COVID-19.
- Utilizarea de tixagevimab + cilgavimab ca profilaxie preexpunere a infecției cu SARS-CoV-2 **NU ESTE AUTORIZATĂ** de FDA pentru persoanele nevaccinate la care vaccinarea împotriva COVID-19 este recomandată.
- Conform EUA, persoanele moderat sau sever imunodeprimare sunt cele care:
 - Primesc tratament activ pentru tumori solide sau boli hematologice maligne
 - Au efectuat un transplant de organ solid și primesc terapie imunosupresoare
 - Au primit terapie cu celule T cu receptor de antigen himeric (CAR-T) sau transplant de celule stem hematopoietice (în ultimii 2 ani)
 - Au imunodeficiență primară moderată sau severă (ex. sindromul DiGeorge, sindromul Wiskott-Aldrich)
 - Au infecție HIV netratată sau aflată într-un stadiu avansat (număr de limfocite T CD4 <200/mm³, antecedente de afecțiuni definitorii SIDA fără reconstituire imună sau manifestări clinice de infecție HIV simptomatică)
 - Primesc tratament cu doze mari de corticosteroizi (ex. ≥20 mg de prednison pe zi sau echivalent, administrat timp de cel puțin 2 săptămâni), agenți alchilanți, antimetaboliți, agenți chimioterapici clasificați drept imunosupresori puternici, blocați ai factorului de necroză tumorală (TNF) și alți agenți biologici cu efect imunosupresor sau imunomodulator (ex. agenți ce produc depleția limfocitelor B)

Informații adiționale

- O cutie de tixagevimab + cilgavimab conține un flacon de tixagevimab și unul de cilgavimab, fiecare având 150 mg/1,5 mL (concentrație de 100 mg/mL per flacon). Aceste flacoane se administrează sub formă de 2 injecții intramusculare (IM) consecutive.
- Persoanele care continuă să îndeplinească criteriile de utilizare a profilaxiei preexpunere cu tixagevimab + cilgavimab și care rămân într-un areal în care există o circulație continuă a virusului SARS-CoV-2 pot primi o doză suplimentară la fiecare 6 luni.
- Dacă o persoană a primit un vaccin împotriva COVID-19, tixagevimab + cilgavimab ar trebui administrat la cel puțin 2 săptămâni de la vaccinare.

Considerații suplimentare

- A fost studiată doar administrarea în doză unică a terapiei cu tixagevimab și cilgavimab. Prin urmare, nu există date de siguranță sau eficacitate pentru doze repetate.
- Durata medie de urmărire a persoanelor înrolate în studiul PROVENT a fost de 83 de zile. Prin urmare, durata protecției pe termen lung nu este bine definită.
- Combinația tixagevimab + cilgavimab este autorizată pentru utilizare ca profilaxie preexpunere la o populație slab reprezentată în studiul PROVENT (o proporție foarte mică dintre participanții incluși în studiu erau imunodeprimați).
- Studiul PROVENT nu a fost publicat.
- Nu există date privind eficacitatea tixagevimab și cilgavimab în prevenirea infecției cu varianta Omicron.

Prioritizarea pacienților în ceea ce privește profilaxia preexpunere

- Combinația tixagevimab + cilgavimab este autorizată pentru profilaxia preexpunere a infecției cu SARS-CoV-2 la persoanele moderat sau sever imunodeprimare ce pot avea un răspuns imun

inadecvat la vaccinarea împotriva COVID-19. Spre deosebire de alte medicamente folosite în tratamentul infecției cu SARS-CoV-2, combinația tixagevimab + cilgavimab nu este autorizată pentru utilizare la persoanele nevaccinate, exceptând cazul în care vaccinarea completă nu este posibilă din cauza antecedentelor alergice severe la vaccinurile împotriva COVID-19. În general, cei care se califică pentru administrarea profilaxiei preexpunere din cauza alergiei la vaccin sau a contraindicației de vaccinare, sunt mai puțin susceptibili de a suferi consecințe grave, cu excepția cazului în care sunt, de asemenea, imunodeprimați moderat-sever.

- Dacă terapia anti-SARS-CoV-2 nu poate fi administrată tuturor persoanelor imunodeprimate, din cauza problemelor de natură logistică sau a limitărilor de aprovizionare, experții NIH sugerează să se acorde prioritate persoanelor la care există o probabilitate mai mare de apariție a unui răspuns suboptimal la vaccinarea împotriva COVID-19 și care sunt expuși riscului de a dezvolta forme severe, incluzând (dar fără a se limita la) următorii pacienți:
 - Pacienți care au primit în ultimul an terapii care produc depleția limfocitelor B (ex. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab)
 - Pacienți cărora li se administrează inhibitori de tirozin-kinază Bruton
 - Pacienți care au primit terapie cu celule T cu receptor de antigen himeric
 - Pacienți posttransplant de celule hematopoietice care au dezvoltat boala grefă-contra-gazdă cronică sau care iau medicamente imunosupresoare pentru o altă indicație
 - Pacienți cu boli hematologice maligne care primesc tratament activ
 - Pacienți care au efectuat transplant pulmonar
 - Pacienți care au efectuat în ultimul an un transplant de organ solid (altul decât transplantul pulmonar)
 - Pacienți care au efectuat un transplant de organ solid și care au primit recent tratament împotriva rejetului acut de grefă cu agenți ce produc depleția limfocitelor B sau T
 - Pacienți cu imunodeficiențe severe combinate
 - Pacienți cu infecție HIV netratată, care au un număr de limfocite T CD4 <50/mm³
- Dacă rezervele sunt extrem de limitate, experții NIH sugerează să se acorde prioritate pacienților sever imunodeprimați (vezi lista de mai sus) care au, de asemenea, factori de risc suplimentari pentru a dezvolta o formă severă de boală.
- Câțiva dintre cei mai importanți factori de risc sunt reprezentați de vârstă (> 50 de ani, riscul crește cu fiecare deceniu), boli oncologice, boli cardiovasculare, boală cronică de rinichi, boli pulmonare cronice, diabet zaharat, obezitate (IMC ≥30 kg/m²), sarcină, siclemie, afecțiuni care compromit sistemul imunitar sau administrare de medicamente imunosupresoare. De remarcat faptul că probabilitatea de a dezvolta o formă severă de COVID-19 crește atunci când o persoană are multiple comorbidități.
- Deși datele privind factorii de risc pentru dezvoltarea unei forme severe de COVID-19 la copii sunt limitate, există o suprapunere substanțială între factorii de risc identificați la copii și cei identificați la adulți (enumerați mai sus). Copiii cu vârsta <1 an sau cu obezitate, cu imunosupresie moderată până la severă, precum și cei cu boli cronice complexe, dependenți de suport respirator, prezintă un risc crescut de a dezvolta o formă severă de boală.

Societatea Americană de Boli Infecțioase (IDSA)
[Ghidul IDSA de management și tratament al pacienților cu COVID-19](#)

Introducere

- Conform autorizației de utilizare de urgență a tixagevimab + cilgavimab emisă de FDA, afecțiunile sau tratamentele care pot determina compromiterea moderată până la severă a sistemului imunitar includ (dar nu se limitează la):
 - Tratamentul activ al tumorilor solide și al bolilor hematologice maligne
 - Efectuarea unui transplant de organ solid și administrarea terapiei imunosupresoare
 - Efectuarea terapiei cu celule T cu receptor de antigen himeric (CAR-T) sau a transplantului

<p>(actualizat la 04.01.2022) <i>*Recomandările condiționate au fost postate ca „alertă” și nu au fost încă integrate în ghidul complet</i></p> <p>Anticorpi neutralizanti în scop profilactic (actualizat la 23.12.2021)</p>	<p>de celule stem hematopoietice (în ultimii 2 ani)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Imunodeficiență primară moderată sau severă (de ex. sindromul DiGeorge, sindromul Wiskott-Aldrich) ○ Infecția HIV netratată sau aflată într-un stadiu avansat (număr de limfocite T CD4 <200/mm³, antecedente de afecțiuni definitorii SIDA fără reconstituire imună sau manifestări clinice ale infecției HIV simptomatice) ○ Tratament activ cu doze mari de corticosteroizi (ex. ≥20 mg de prednison pe zi sau echivalent, administrat timp de cel puțin 2 săptămâni), agenți alchilanți, antimetaboliți, agenți chimioterapici clasificați drept imunosupresori puternici, blocați ai TNF și alți agenți biologici cu efect imunosupresor sau imunomodulator (ex. agenți ce produc depleția limfocitelor B) <ul style="list-style-type: none"> ● Criteriile autorizației de utilizare de urgență emisă de FDA pentru administrarea tixagevimab/cilgavimab ca profilaxie preexpunere a COVID-19 includ: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adulți și copii (cu vârsta ≥ 12 ani și greutate ≥ 40 kg) care nu sunt infectați cu SARS-CoV-2 în prezent și care nu au intrat recent în contact cu o persoană infectată cu SARS-CoV-2 ȘI: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Au o imunodeficiență moderată sau severă din cauza unei afecțiuni medicale SAU a unui tratament imunosupresor ȘI pot avea un răspuns imun postvaccinal suboptimal SAU ▪ Pentru care vaccinarea cu orice vaccin disponibil împotriva COVID-19, conform programului aprobat, nu este recomandată din cauza antecedentelor de reacții adverse severe (ex. reacție alergică severă) la un vaccin împotriva COVID-19 și/sau la componentele vaccinurilor. <p>Recomandări</p> <ul style="list-style-type: none"> ● La persoanele moderat sau sever imunodeprimăte cu risc crescut de a dezvolta un răspuns imun suboptimal la vaccinul împotriva COVID-19, precum și la cei la care vaccinul împotriva COVID-19 nu este recomandat din cauza unei reacții adverse grave documentate la vaccin, experții IDSA sugerează efectuarea profilaxiei preexpunere cu tixagevimab/cilgavimab. (Recomandare condiționată, din cauza insuficienței dovezilor științifice) <ul style="list-style-type: none"> ○ Posologie tixagevimab/cilgavimab: 150 mg de tixagevimab și 150 mg de cilgavimab, administrate consecutiv, intramuscular (IM), în două locuri diferite ○ Susceptibilitatea variantei SARS-CoV-2 circulante la nivel local trebuie luată în considerare
<p>Academia Americană de Pediatrie (AAP)</p> <p>Ghid COVID-19 provizoriu – Strategii de management la copii și adolescenți cu forme ușoare până la moderate de COVID-19 (actualizat la 27.12.2021)</p>	<p>Introducere</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vaccinarea împotriva COVID-19 este ferm recomandată tuturor persoanelor eligibile, inclusiv a copiilor cu vârsta ≥5 ani și a contactilor apropiați ai copiilor care nu sunt încă eligibili pentru vaccinarea împotriva COVID-19. Vaccinarea continuă să fie unul dintre cele mai importante și eficiente instrumente în protecția noastră, a familiilor și a comunităților noastre. ● Anticorpii monoclonali anti-SARS-CoV-2 (AcM) au apărut ca potențiale strategii de tratament și prevenție în managementul ambulatoriu al pacienților cu risc crescut de a dezvolta o formă severă de COVID-19 și care ar putea să nu fie eligibili pentru vaccinarea împotriva COVID-19 sau care au o afecțiune medicală subiacentă sau primesc terapii despre care se cunoaște că pot determina un răspuns slab postvaccinal. ● AAP sprijină cu tărie distribuirea echitabilă a medicamentelor și a vaccinurilor pentru copiii și adolescenții eligibili. ● Având în vedere rapiditatea apariției de noi date, precum și modificările indicațiilor AcM și recunoscând, în același timp, că AcM pot fi insuficienți sau greu accesibili în anumite zone geografice și că există în continuare insuficiente date cu specific pediatric în ceea ce privește

siguranța, eficacitatea și farmacocinetica AcM, acest ghid provizoriu are drept scop depășirea provocărilor și a considerentelor de management și sintetizarea recomandărilor disponibile în prezent pentru gestionarea în ambulatoriu a COVID-19 la copii și adolescenți.

Recomandări

- FDA a emis o autorizație de utilizare de urgență a AcM anti-SARS-CoV-2 pentru (1) tratamentul formelor ușoare sau moderate de COVID-19, (2) profilaxia post-expunere și (3) profilaxia preexpunere la persoanele cu risc crescut de dezvoltare a unei forme severe de boală.
- Alegerea AcM anti-SARS-CoV-2 va fi individualizată pentru fiecare pacient și va depinde de **(a)** indicația pentru AcM și îndeplinirea criteriilor, **(b)** vârsta și greutatea, **(c)** susceptibilitatea variantei SARS-CoV-2 circulante la nivel local și **(d)** disponibilitatea locală a AcM.
- Criteriile autorizației de utilizare de urgență emisă de FDA includ:
 - Copil/adolescent cu vârsta ≥12 ani și cu greutatea ≥40 kg **ȘI**
 - Fără infecție anterioară sau actuală cu SARS-CoV-2 și fără expunere recentă la SARS-CoV-2
 - Status imunocompromis moderat sau sever din cauza unei afecțiuni preexistente sau a unui tratament, care nu permite un răspuns imun serologic adecvat la vaccinarea împotriva COVID-19 **sau** contraindicație pentru vaccinare. Exemple de afecțiuni sau medicamente care determină imunodepresie moderată sau severă:
 - Efectuarea unui transplant de celule hematopoietice în ultimii 2 ani și lipsa reconstituirii imune sau administrarea unor medicamente imunosupresoare
 - Efectuarea unei terapii cu celule T cu receptor de antigen himeric (CAR-T) în ultimii 2 ani
 - Imunodeficiență primară cunoscută (de ex. sindromul DiGeorge, sindromul Wiskott-Aldrich)
 - Infecție HIV netratată sau aflată în stadiu avansat (de ex. antecedente de afecțiuni definitorii SIDA fără reconstituire imună, număr de limfocite T CD4+ <200/mm³)
 - Administrarea activă a chimioterapiei pentru boli hematologice maligne sau tumori solide
 - Efectuarea unui transplant de organ în ultimele 3 luni și administrarea unor medicamente imunosupresoare care induc o imunodepresie moderată/severă
 - Administrarea activă a unui tratament imunosupresor care induce o imunodepresie moderată/severă
- Pentru profilaxie preexpunere, tixagevimab și cilgavimab ar trebui administrate pacienților eligibili după minim 2 săptămâni de la ultima doză de vaccin împotriva COVID-19. Durata protecției este în curs de evaluare, fiind estimată la cel puțin 6 luni.

Figura 1. Rezumatul terapiilor disponibile cu anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 în funcție de indicație și criterii de includere (vârstă/greutate) la copii și adolescenți cu risc crescut de a dezvolta o formă severă de COVID-19

	Vârsta și greutatea minimă	
Tratamentul formelor ușoare până la moderate de COVID-19	>1 kg și <40 kg	>40 kg
	• Bamlanivimab/Etesevimab	• Bamlanivimab/Etesevimab • Casirivimab/Imdevimab • Sotrovimab
Profilaxie	>1 kg și <40 kg	>40 kg

postexpunere	<ul style="list-style-type: none"> Bamlanivimab/Etesevimab 	<ul style="list-style-type: none"> Bamlanivimab/Etesevimab > 12 ani și >40 kg Casirivimab/Imdevimab
Profilaxie preexpunere	<ul style="list-style-type: none"> <12 ani și <40 kg Nicio opțiune de AcM 	<ul style="list-style-type: none"> > 12 ani și >40 kg Tixagevimab/Cilgavimab

Tabelul 3. Posologia tratamentului cu Tixagevimab în combinație cu Cilgavimab

	Posologie
Doză tixagevimab/cilgavimab	150 mg/150 mg
Flacoane individuale cu doză unică	Tixagevimab 1,5 mL (flacon cu capac gri închis) plus Cilgavimab 1,5 mL soluție (flacon cu capac alb) Nu agitați flacoanele. Extrageți 1,5 mL de tixagevimab și 1,5 mL de cilgavimab în 2 seringi diferite.
Instrucțiuni de administrare	Administrați 2 injecții intramusculare succesive, în zone diferite, de preferat câte una în fiecare mușchi fesier. Pacientul trebuie ținut sub observație minim o oră după administrarea injecțiilor.
Condiții de depozitare	Produsul nu conține conservanți și trebuie administrat imediat după preparare. Dacă nu este posibilă administrarea imediată, seringile pregătite trebuie păstrate la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C (36°F și 46°F) sau la temperatura camerei, dacă aceasta nu depășește 25°C (77°F). Timpul total de la momentul perforării flaconului și până la administrare nu trebuie să fie mai mare de 4 ore.

Înalta Autoritate pentru Sănătate (HAS), Comisia de Transparență și Agenția Națională de Securitate a Medicamentului din Franța (ANSM)

[EVUSHELD \(tixagevimab/cilgavimab\)](#)
– [Opinia ANSM și a Comisiei de Transparență și decizia HAS](#)
(actualizat la 10.12.2021)

Introducere

- HAS a eliberat o autorizație de acces imediat pentru tixagevimab/cilgavimab cu indicația de profilaxie preexpunere a infecției cu SARS-CoV-2 la adulții cu vârsta de peste 18 ani:
 - cu răspuns slab sau fără răspuns după încheierea unei scheme complete de vaccinare conform recomandărilor curente și care fac parte dintr-un subgrup cu risc ridicat de a dezvolta o formă severă de COVID-19 (pacienți care au efectuat un transplant de organ, pacienți cu boli limfoproliferative, pacienți care primesc terapie anti-CD20 etc.)
- SAU**
 - neeligibili pentru vaccinare și cu risc ridicat de a dezvolta o formă severă de COVID-19.
- Combinația tixagevimab și cilgavimab nu trebuie utilizată ca alternativă la vaccinarea anti-SARS-CoV-2.

Opinia ANSM

- ANSM a concluzionat că este foarte probabil ca acest medicament să fie sigur și eficient în profilaxia preexpunere a infecției cu SARS-CoV-2 la adulții cu vârsta de peste 18 ani:
 - Cu răspuns slab sau fără răspuns după încheierea unei scheme complete de vaccinare conform recomandărilor curente și care fac parte dintr-un subgrup cu risc ridicat de a dezvolta o formă severă de COVID-19:
 - Pacienți care au efectuat un transplant de organ solid

- Pacienți care au efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice
- Pacienți cu boli limfoproliferative: leucemii limfocitare cronice în tratament sau netratate, limfoame non-Hodgkin sau mieloame în tratament, inclusiv pacienți care primesc terapii cu celule T cu receptor de antigen himeric (CAR-T) sau cu anticorpi bispecifici
- Pacienți care primesc terapie cu anticorpi anti-CD20, inhibitori BTK, azatioprină, ciclofosfamidă sau micofenolat mofetil
- Pacienți cu imunodeficiențe primare

SAU

- neeligibili pentru vaccinare și cu un risc ridicat de a dezvolta o formă severă de COVID-19
- Răspunsul slab este definit de un titru al anticorpilor anti-S cuprins între zona gri și 260 BAU/mL după încheierea unei scheme complete de vaccinare conform recomandărilor curente (dex. cel puțin 3 doze de vaccin anti-SARS-CoV-2).
- Lipsa răspunsului este definită de un titru al anticorpilor anti-S mai mic decât pragul de pozitivitate definit de către producător. Dacă testul serologic are o zonă gri definită de către producător, pacienții cu un titru al anticorpilor anti-S în această zonă sunt considerați, de asemenea, fără răspuns.

Opinia Comisiei de Transparență

- Infecția SARS-CoV-2 este o patologie virală acută ale cărei complicații au un potențial amenințător de viață. Chiar și pacienții care au avut forme ușoare de boală pot prezenta un sindrom post-COVID-19, ale cărui simptome sunt foarte variate și pot fluctua pe parcursul mai multor săptămâni sau luni.
- În prezent nu există niciun tratament care poate fi considerat adecvat pentru toți pacienții. Această situație este cauzată de evoluția pandemiei, de eficacitatea variabilă a anticorpilor monoclonali în funcție de varianta SARS-CoV-2 circulantă în Franța și de accesul dificil la aceste tratamente.
- Tixagevimab + cilgavimab este un medicament inovator deoarece implică o nouă metodă de tratament a acestei patologii din punct de vedere al eficacității și toleranței. Studiul PROVENT a demonstrat o scădere a riscului de infecție SARS-CoV-2 simptomatică și confirmată virusologic (test RT-PCR nazofaringian pozitiv) cu până la 80% în decurs de 183 de zile după administrarea tratamentului. Mai mult decât atât, timpul lung de înjumătățire al Evusheld asigură protecție de cel puțin 6 luni după administrarea unei singure doze

Decizia HAS

- HAS consideră că populația eligibilă pentru acest tratament ar trebui să fie definită în primul rând pe baza rezultatelor testelor serologice anti-*spike*.
- HAS evidențiază recomandarea ANSM de a nu se administra tixagevimab + cilgavimab ca profilaxie preexpunere la pacienții cu cel puțin doi factori de risc cardiovasculari (dislipidemie, diabet zaharat, obezitate, hipertensiune arterială, fumători, vârstnici).
- Pacienții care au primit acest tratament trebuie atenționați cu privire la posibilitatea de apariție a simptomelor cardiovasculare, caz în care trebuie să se prezinte la medic în cel mai scurt timp posibil. De asemenea, profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să monitorizeze aceste simptome și să raporteze orice efect advers.
- Monitorizarea sporită a evenimentelor adverse cardiovasculare va fi implementată ca măsură de farmacovigilență.

Network (NCCN)

[NCCN: Cancerul și vaccinarea împotriva COVID-19](#)

(actualizat la 04.01.2022)

- O deficiență majoră a vaccinării este reprezentată de faptul că mulți pacienți imunodeprimați dezvoltă un răspuns imun inadecvat la vaccinurile disponibile împotriva COVID-19. Se încearcă rezolvarea acestei deficiențe prin combinarea unor vaccinuri care induc atât un răspuns imun umoral, cât și celular împotriva proteinei *spike*, precum și prin imunoterapie pasivă, care conferă protecție independent de răspunsul imun al gazdei.
- Tixagevimab + cilgavimab este o combinație de anticorpi monoclonali cu durată lungă de acțiune, îndreptați împotriva proteinei *spike*. Combinația tixagevimab + cilgavimab este eficientă în scop profilactic la pacienții cu risc de a dezvolta complicații ale COVID-19.

Recomandări

- FDA a emis o autorizație de utilizare de urgență a tixagevimab + cilgavimab pentru profilaxia preexpunere a infecției cu SARS-CoV-2 la adulții și copiii (cu vârsta ≥ 12 ani și greutatea ≥ 40 kg) moderat sau sever imunodeprimați, care pot avea un răspuns imun suboptimal la vaccinurile împotriva COVID-19.
 - Important: profilaxia preexpunere cu tixagevimab + cilgavimab nu reprezintă o alternativă la vaccinare pentru persoanele la care aceasta este recomandată. De aceea, eforturile pentru asigurarea vaccinării rămân importante.
- Conform autorizației de utilizare de urgență, afecțiunile sau tratamentele care pot determina compromiterea moderată până la severă a sistemului imunitar includ (dar nu se limitează la):
 - Tratamentul activ al tumorilor solide și al bolilor hematologice maligne
 - Efectuarea unui transplant de organ și administrarea unei terapii imunosupresoare
 - Efectuarea unei terapii cu celule T cu receptor de antigen himeric (CAR-T) sau a unui transplant de celule stem hematopoietice (în ultimii 2 ani)
 - Imunodeficiență primară moderată sau severă (de ex. sindromul DiGeorge, sindromul Wiskott-Aldrich)
 - Infecția HIV netratată sau aflată într-un stadiu avansat
- Similar cu perioada în care disponibilitatea vaccinului împotriva COVID-19 era limitată, centrele oncologice trebuie să ia decizii dificile cu privire la prioritizarea pacienților care ar trebui să primească tratament cu tixagevimab + cilgavimab.
 - Pacienții cu boli hematologice maligne (inclusiv cei care primesc transplant de celule stem hematopoietice sau terapie CAR-T) sunt mai predispuși să dezvolte un răspuns imun inadecvat după vaccinarea împotriva COVID-19 și prezintă cel mai mare risc de a dezvolta complicații majore ale COVID-19. Experții NCCN recomandă prioritizarea acestor pacienți pentru tixagevimab + cilgavimab.
 - În plus, ar trebui să se facă eforturi pentru distribuirea echitabilă a medicamentului.
 - Titrul de anticorpi ar putea fi folosit de unele centre pentru a ajuta la alocarea tratamentului, fiind vizați mai întâi pacienții cu niveluri mici de anticorpi. Experții NCCN sunt imparțiali cu privire la utilizarea titrului de anticorpi pentru a stabili prioritatea pacienților. Până când vor fi disponibile informații suplimentare, astfel de decizii ar trebui discutate la nivel local.
 - În ceea ce privește pacienții cu tumori solide, este posibil ca majoritatea să răspundă la vaccinarea împotriva COVID-19. Acestor pacienți trebuie să li se recomande ferm administrarea boosterelor ca mod principal de prevenție, iar celor în tratament oncologic activ ar trebui să li se administreze tixagevimab + cilgavimab, atunci când este disponibil.
 - Având în vedere că tixagevimab + cilgavimab se injectează intramuscular profund, trebuie respectate politicile fiecărui centru privind administrarea la pacienții cu trombocitopenie sau la cei aflați în tratament anticoagulant.
- Pentru a evita interacțiunea cu răspunsul imun indus de vaccin, tixagevimab + cilgavimab trebuie

	<p>administrat la cel puțin două săptămâni după vaccinarea împotriva COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ În cazul particular al pacienților care efectuează transplant de celule stem hematopoietice sau terapie CAR-T, administrarea anterioară de tixagevimab + cilgavimab are potențialul de a reduce eficacitatea revaccinării posttransplant/postterapie celulară. Momentul optim al vaccinării posttransplant/postterapie celulară la pacienții care au primit anterior tratament cu tixagevimab + cilgavimab necesită evaluare. ○ Cunoscând aceste limitări, experții NCCN recomandă utilizarea tixagevimab + cilgavimab la acești pacienți, imediat ce tratamentul devine disponibil.
<p>Colegiul American de Reumatologie (ACR)</p> <p>Utilizarea anticorpilor monoclonali cu durată lungă de acțiune pentru profilaxia preexpunere a infecției cu SARS-CoV-2 (actualizat la 14.12.2021)</p>	<p>Introducere</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Studiile recente arată că pacienții imunodeprimați au o rată de răspuns mai scăzută la vaccinarea împotriva COVID-19. ● Astfel, FDA a emis o autorizație de utilizare de urgență a Evusheld ca profilaxie preexpunere la pacienții imunodeprimați cu vârsta peste 12 ani. ● Deși vaccinurile împotriva COVID-19 rămân cea mai importantă măsură de prevenție, Evusheld este autorizat pentru pacienții a căror imunitate postvaccinală este probabil inadecvată din cauza statusului sever imunocompromis. Tixagevimab + cilgavimab nu reprezintă o alternativă la vaccinurile disponibile. Acest tratament trebuie utilizat doar la pacienții care nu dezvoltă un răspuns imun adecvat prin vaccinare. ● Recunoscând importanța asigurării protecției pacienților imunodeprimați împotriva SARS-CoV-2 și ținând cont de stocul limitat al acestor tratamente recent autorizate, ACR oferă următoarele recomandări: <p>Recomandări</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Toți pacienții, în special cei imunodeprimați, sunt ferm încurajați să se vaccineze împotriva COVID-19. Vaccinarea rămâne principala metodă de prevenire a simptomelor severe, a spitalizării și a decesului. Este recomandat ca pacienții imunodeprimați să beneficieze de schemele adecvate de vaccinare și rapel, conform recomandărilor CDC. ● Pacienții cu status imunocompromis moderat până la sever sunt candidați pentru tixagevimab + cilgavimab și ar trebui luați în considerare pentru profilaxie preexpunere (un ghid ACR referitor la utilizarea specifică a tixagevimab + cilgavimab la pacienții cu afecțiuni reumatologice va fi disponibil în viitorul apropiat). ● Este necesar ca alocarea resurselor să fie prioritizată, astfel încât pacienții sever imunodeprimați – cei care primesc terapii de depleție a limfocitelor B (ex. rituximab), micofenolat și corticosteroizi în doze mari – să fie luați în considerare cu prioritate pentru tratament.
<p>Societatea Americană de Transplant (AST)</p> <p>Declarația AST cu privire la utilizarea anticorpilor monoclonali ca profilaxie preexpunere (actualizat la 13.12.2021)</p>	<p>Introducere</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tixagevimab și cilgavimab a primit autorizație de utilizare de urgență din partea FDA pentru profilaxia preexpunere a infecției cu SARS-CoV-2 la adulții și copiii cu vârsta peste 12 ani și greutatea peste 40 kg care au un status imunocompromis moderat până la sever sau o contraindicație medicală la vaccinare. Tixagevimab + cilgavimab are un timp de înjumătățire mai lung în comparație cu alte combinații de anticorpi utilizate până în prezent (ex. sotrovimab, casirivimab/imdevimab). ● Studiul PROVENT a arătat reducerea riscului de infecție cu 77% în grupul tixagevimab + cilgavimab comparativ cu placebo, în primele 183 de zile după administrare. Sunt așteptate informații cu privire la menținerea protecției după 6 luni, la eficacitatea în rândul pacienților transplantați și la activitatea împotriva variantei Omicron. Tixagevimab + cilgavimab nu este indicat în prezent ca profilaxie postexpunere sau ca tratament curativ. ● În acest moment, se anticipează că stocul acestui tratament va fi limitat, cu o disponibilitate inițială de 700.000 de doze în SUA. Armata SUA va primi 100.000 de doze, iar cele 600.000 rămase vor fi

distribuite guvernelor de stat care vor elabora protocoale de alocare la nivel local.

Recomandări

- Terapia cu anticorpi monoclonali (AcM) NU trebuie utilizată ca alternativă la vaccinare sau la strategiile de prevenție primară, inclusiv utilizarea măștilor de protecție, distanțarea socială și evitarea evenimentelor cu număr mare de persoane în spații închise.
 - Vaccinarea contactilor apropiați, inclusiv a persoanelor care locuiesc în același spațiu, continuă să rămână o măsură importantă pentru protejarea pacienților transplantați.

Riscuri asociate cu formele severe de boală¹

- Serologie negativă anti-RBD după o schemă completă de vaccinare²
- Vârsta ≥ 60
- 2 sau mai multe comorbidități³
- Transplant pulmonar
- Imunosupresie: tratament recent care produce depleția limfocitelor B (ex. Rituximab) sau depleția limfocitelor T, (ex. ATG, alemtuzumab)

Riscuri asociate cu expunerea crescută⁴

- Ocupații cu risc crescut de expunere, în special în cadrul școlilor, grădinițelor, spitalelor
- Locuirea pe termen lung în unități de îngrijire sau alte cadre comune (ex. cămine, închisori)

- Având în vedere stocul limitat, centrele ar trebui să ia în considerare distribuirea tixagevimab + cilgavimab în funcție de nivelul de risc al fiecărui pacient. Evaluarea riscului ar trebui să includă atât factorii de risc preexistenți ai pacientului, cât și expunerea la COVID-19.

1 – Nu reprezintă o listă detaliată

2 – Accesul la teste serologice poate să nu fie disponibil pentru toți pacienții transplantați. Centrele care aleg să utilizeze teste serologice pentru stratificarea riscului ar trebui să asigure un acces echitabil la serologii. Autoritățile de finanțare a sănătății ar trebui să asigure accesul gratuit la serologii pentru toți pacienții, cu scopul de a raționaliza utilizarea profilactică a AcM.

3 – Include IMC ≥ 30 , hipertensiune arterială, diabet zaharat, boală cronică de rinichi, boală pulmonară cronică, insuficiența cardiacă congestivă, boli neurodegenerative

4 – Mai ales dacă în aceste zone există o rată deficitară de vaccinare și de purtare a măștii de protecție