



**Gli anticorpi monoclonali
nella terapia
del COVID-19
di recente insorgenza.**

**Documento di indirizzo
regionale**

Documento PTR n. 327
a cura del Gruppo di Lavoro regionale

18 Marzo 2021
Update del 18 settembre 2021

Gruppo di Lavoro regionale

AUSL Piacenza:

Andena Anna Maria	USCA ed MMG
Codeluppi Mauro	Malattie Infettive
Radici Simonetta	Servizio farmaceutico
Vercelli Andrea	Pronto Soccorso

AUSL e AOU Parma

Del Canale Stefano	MMG
Ferrari Carlo	Malattie Infettive
Pascale Federica	MMG
Volpi Annalisa	PS UO Territorio interazione con USCA

AUSL Reggio Emilia

Francesco Greci	USCA
Lattuada Ivana	Pronto Soccorso
Massari Marco	Malattie Infettive
Pinna Valentina	MMG

AUSL e AOU Modena

Bandiera Geminiano	Pronto Soccorso
Chiara Salvia	ADI
Mussini Cristina	Malattie Infettive
Pinelli Giovanni	Medicina D'urgenza
Ricconi Silvia	MMG

AUSL e AOU Bologna

Ermini Giuliano	MMG
Gordini Giovanni	Pronto Soccorso
Morini Beatrice	USCA
Savini Denis	Farmacista
Viale Pierluigi	Malattie Infettive

AUSL e AOU Ferrara

Cariani Daniele	Pronto Soccorso
Catapano Luca	MMG
Libanore Marco	Malattie Infettive
Previati Rita	Pronto Soccorso

AUSL Romagna

Biagetti Carlo	Malattie Infettive
Creti Marcello	MMG
Dappozzo Antonella	Cure primarie
Immordino Vincenzo	MMG
Lucia Rossi	Farmacista
Sambri Vittorio	Laboratorio Pieve Sestina

DG Sanità RER

De Palma Rossana
Giroladini Roberta
Marata Anna Maria
Pasi Elisabetta
Solfrini Valentina
Sapigni Ester

Premessa

Il Gruppo di Lavoro (GdL) della Regione Emilia Romagna si è riunito per concordare una strategia condivisa rispetto al posto in terapia degli anticorpi monoclonali nella terapia domiciliare del COVID-19 di recente insorgenza di grado lieve-moderato.

Tale necessità è emersa dal fatto che questi farmaci sono stati messi a disposizione con il DECRETO del 6 febbraio 2021 del Ministero della Salute, in via emergenziale, attraverso un'autorizzazione temporanea e straordinaria di cui all'art. 5, comma 2, del Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che recita: “è autorizzata, nelle more del perfezionamento delle procedure finalizzate all'autorizzazione all'immissione in commercio, la temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19, privi di una autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale.”

I farmaci attualmente previsti nel Decreto e nei suoi aggiornamenti sono rappresentati da:

- l'anticorpo monoclonale bamlanivimab, prodotto dall'azienda farmaceutica Eli Lilly
- l'associazione di bamlanivimab-etesevimab, prodotti dall'azienda farmaceutica Eli Lilly,
- l'associazione di casirivimab-imdevimab dell'azienda farmaceutica Regeneron/Roche,
- l'anticorpo monoclonale sotrovimab prodotto dall'azienda farmaceutica GlaxoSmithKline.

Secondo quanto stabilito dal Decreto del Ministero della Salute, la distribuzione di tali medicinali di cui al comma 2 è effettuata dal Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure di contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica COVID-19 di cui all'articolo 122 del Decreto Legge 17 marzo 2020, n. 18, e suo aggiornamento del 12 luglio 2021 secondo modalità e procedure dallo stesso definite. Per l'eventuale disponibilità di altri anticorpi monoclonali è previsto un ulteriore aggiornamento di tale Decreto Legge.

L'indicazione prevista è la seguente:

Soggetti di età ≥ 12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e presenza di almeno un fattore di rischio fra quelli elencati nella Tabella 1. Il trattamento è possibile oltre i 10 giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

I documenti EMA ed FDA precisano, inoltre, che la somministrazione di anticorpi monoclonali a pazienti con COVID-19, ospedalizzati che richiedono ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica può essere associata ad un peggioramento clinico. L'uso di questi farmaci non è quindi autorizzato nei pazienti:

- ospedalizzati per COVID-19^{oo} oppure
- che richiedono (anche a domicilio) supplementazione di O₂ oppure
- già in ossigenoterapia cronica a causa di una comorbidità sottostante non correlata al COVID-19 e che richiedono un aumento della velocità di flusso di ossigeno al basale a causa del COVID-19.

^{oo} Secondo AIFA si intende “un ricovero unicamente per l'infezione COVID-19 che a causa della gravità della sintomatologia necessita di terapie non somministrabili a domicilio”.

Non esistono ad oggi evidenze solide, da studi clinici, a favore o contro l'efficacia degli anticorpi monoclonali attualmente disponibili nei pazienti vaccinati per COVID-19, o con anamnesi di pregresso COVID-19, che contraggono l'infezione. Partendo dal presupposto che se un soggetto vaccinato si ammala si deve supporre che il vaccino non lo abbia protetto e considerata la situazione di emergenza e la necessità di interrompere la trasmissione del virus e l'eventuale isolamento di varianti, il GdL ritiene che l'essere stati vaccinati (completamente o parzialmente) non rappresenti una controindicazione al trattamento con anticorpi monoclonali

I fattori di rischio individuati dal DM del 6 febbraio 2021 (GU n. 32 del 8-2-2021) e le sue successive modifiche, sono illustrati nella Tabella 1.

Tabella 1. Criteri di selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVID-19. Tali criteri sono inseriti nel registro AIFA e non sono soggetti a blocchi. Rispetto all'età l'unico blocco è rappresentato dal limite dei 12 aa indicato nell'informativa per gli operatori sanitari di AIFA

Fattori di rischio	Commenti
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BMI \geq 30 kg/m² oppure >95° percentile per età e per genere 	<p>Il corrispondente percentile è applicabile fino ai 18 anni di età</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insufficienza renale cronica, inclusa dialisi peritoneale o emodialisi 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabete mellito non controllato (HbA1c \geq 9,0% ovvero 75 mmol/mol) o con complicanze croniche 	<p>Le note fra parentesi si riferiscono alla definizione accettata di diabete non controllato.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunodeficienze primitive o secondarie 	<p>In questo caso l'utilizzo degli anticorpi monoclonali può essere esteso in presenza di tutte le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - COVID-19 con sintomi insorti da >10 gg, - sintomi lievi-moderati e senza necessità di O₂ terapia, - mancato sviluppo di anticorpi in corso di infezione a causa dello stato immunitario, - prolungata positività al tampone molecolare. <p>I risultati del braccio dello studio RECOVERY (preprint del 16 giugno 2021) evidenziano un'efficacia di casirivimab-imdevimab in pazienti ricoverati per COVID-19 che non hanno sviluppato anticorpi (si veda la descrizione dello studio a pag. 26)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Epatopatia cronica 	<p>Dovrà essere considerato quanto scritto in scheda tecnica: <i>“gli anticorpi monoclonali non sono stati studiati in pazienti con compromissione epatica moderata o grave”</i>.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione arteriosa con concomitante danno d'organo) 	<p>Le definizioni sono volutamente generiche, il clinico dovrà valutare globalmente il singolo paziente ed i suoi fattori di rischio e tenere conto anche del fatto che all'aumentare dell'età può accentuarsi l'entità del rischio.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche (es. asma, soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di O₂ terapia per ragioni differenti da SARS CoV2, ecc.) 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ malattia del neurosviluppo e patologie neurodegenerative 	<p>Esiste un documento di consenso prodotto dai pediatri della regione Emilia Romagna e consultabile al sito:</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ emoglobinopatie 	<p>https://www.medicoebambino.com/index.php?id=2102_85.pdf_c</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Età > 65 anni 	<p>L'età \geq 65 anni è stata considerata un fattore di rischio sufficiente per il trattamento, la decisione clinica dipenderà dalla valutazione complessiva del paziente.</p>

NB: l'essere stati vaccinati (completamente o parzialmente), non rappresenta una controindicazione al trattamento con anticorpi monoclonali, anche se non esistono dati negli studi in questo specifico setting.

Il GdL ha pertanto deciso di elaborare un breve documento di raccomandazioni rispetto al ruolo di questi farmaci nell'ambito del trattamento domiciliare del COVID-19 nel rispetto delle indicazioni nazionali come supporto per i professionisti coinvolti nella gestione di tali pazienti.

Il GdL ha inoltre deciso di formulare le raccomandazioni seguendo i principi del metodo GRADE pur non applicando in modo formale il metodo stesso.

Secondo il metodo GRADE, rispetto alla forza, una raccomandazione può essere classificata come forte o debole.

Una **raccomandazione forte**, poiché espressione globale di un minor grado di incertezza, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti/condizioni con le caratteristiche indicate.

Una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata ad una popolazione selezionata. Nella definizione della strategia terapeutica il clinico dovrebbe considerare i benefici e i rischi attesi ed esporre ai pazienti i risultati disponibili (in termini di benefici e di rischi) e le possibili alternative terapeutiche.

Il 27 aprile 2021, dopo la pubblicazione del documento regionale (doc. PTR 327 del 18 marzo 2021), il gruppo regionale si è riunito con due obiettivi:

1. aggiornare il documento e le raccomandazioni in funzione dei nuovi farmaci disponibili
2. verificare l'andamento della prescrizione ed individuare gli eventuali problemi organizzativi rilevati.

Indice

Premessa	Pag.	3
Sinossi delle raccomandazioni		7
Disponibilità di anticorpi monoclonali in Italia		11
Valutazione delle prove di efficacia		
▪ Bamlanivimab		13
- Commenti allo studio		17
▪ Bamlanivimab + etesevimab		18
- Commenti allo studio e raccomandazione 1		20
▪ Casirivimab + imdevimab		21
- Commenti allo studio e raccomandazione 2		25
- Studio RECOVERY		26
- Commenti allo studio e raccomandazione 3		27
▪ Sotrovimab		29
- Commenti allo studio e raccomandazione 4		31
▪ Varianti virali e anticorpi monoclonali		32
- Raccomandazione 5		38
▪ Conclusioni e raccomandazione 6		39
Modalità organizzative		
▪ Opzione 1: somministrazione in ambiente ospedaliero		40
▪ Opzione 2: somministrazione al domicilio del paziente		41
Le regole della Farmacovigilanza		42
Bibliografia		43
Allegati:		
▪ All. 1 Bamlanivimab-etesevimab: informazioni per gli operatori sanitari Aggiornate al 10 sett 2021		
▪ All. 2 Casirivimab-imdevimab: informazioni per gli operatori sanitari Aggiornate al 1 settembre 2021		
▪ All. 3 Sotrovimab: informazioni per gli operatori sanitari Al 6 agosto 2021		
▪ All. 4 Foglio informativo per il paziente e consenso informato (infusione in ospedale)		
▪ All. 5 Foglio informativo per il paziente e consenso informato (infusione a domicilio)		
▪ All. 6 Scheda per la proposta di trattamento		
▪ All. 7 Guida per il cittadino sulla segnalazione di Farmacovigilanza		

Sinossi delle raccomandazioni

Il gruppo di lavoro, sulla base delle evidenze valutate e considerando il forte bisogno terapeutico nella gestione domiciliare dei pazienti COVID 19, esprime le seguenti raccomandazioni sull'utilizzo degli anticorpi monoclonali in tale setting.

1

RACCOMANDAZIONE 1: bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) EV (unica somministrazione)

Il gruppo di lavoro, sulla base delle evidenze valutate e considerando il forte bisogno terapeutico nella gestione domiciliare dei pazienti COVID-19, ritiene che nei soggetti:

- ≥ 12 anni (e almeno 40 kg),
- non ospedalizzati per COVID-19,
- ospedalizzati, ma che hanno contratto l'infezione in occasione di un ricovero per altra patologia,
- non in ossigenoterapia per COVID-19,
- con sintomi di grado lieve - moderato

l'utilizzo di bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) dovrebbe essere riservato esclusivamente ad un sottogruppo selezionato

con una sintomatologia insorta da non più di 7 gg*, in assenza di alternative terapeutiche, in cui il rischio di evolvere verso una forma grave di COVID è considerato dal clinico **molto elevato**.

Non esistono ad oggi evidenze, da studi clinici, a favore o contro l'efficacia di Bamlanivimab + etesevimab nei pazienti vaccinati per COVID-19, o con anamnesi di pregresso COVID-19, che contraggono l'infezione.

Non viene quindi raccomandato il dosaggio routinario degli anticorpi prima della somministrazione del farmaco.

* sulla base di considerazioni fisiopatologiche e cliniche è ragionevole considerare la possibilità di eseguire la somministrazione oltre il 7° giorno dall'insorgenza dei sintomi nei soli pazienti immunodepressi con sintomi lievi-moderati che **non** hanno sviluppato anticorpi in corso dell'infezione e prolungata positività al tampone molecolare.

(Raccomandazione debole², basata su prove di efficacia di qualità molto bassa).

² Secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata ad una popolazione selezionata. Nella definizione della strategia terapeutica si dovrebbero considerare benefici e rischi attesi, esplorando le aspettative e i valori dei pazienti e discutendo con loro i risultati attesi e le possibili alternative.

Una **raccomandazione forte**, poiché espressione globale di un minor grado di incertezza, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti/condizioni con le caratteristiche indicate.

2**RACCOMANDAZIONE 2: casirivimab (1.200 mg) + imdevimab (1.200 mg) EV** (unica somministrazione)

Il gruppo di lavoro, sulla base delle evidenze valutate e considerando il forte bisogno terapeutico nella gestione domiciliare dei pazienti COVID 19, ritiene che nei soggetti:

- ≥ 12 anni (e almeno 40 kg),
- non ospedalizzati per COVID-19,
- ospedalizzati, ma che hanno contratto l'infezione in occasione di un ricovero per altra patologia,
- non in ossigenoterapia per COVID-19,
- con sintomi di grado lieve - moderato

l'utilizzo di **casirivimab (1.200 mg) + imdevimab (1.200 mg) dovrebbe essere riservato esclusivamente ad un sottogruppo selezionato**

con una sintomatologia insorta da non più di 7 gg* in cui, in assenza di alternative terapeutiche, il rischio di evolvere verso una forma grave di COVID-19 è considerato dal clinico **molto elevato**.

Dai dati preliminari attualmente disponibili, l'associazione di casirivimab + imdevimab sembra essere inefficace nei pazienti positivi al dosaggio degli anticorpi anti SARS-CoV-2.

* sulla base di considerazioni fisiopatologiche e cliniche è ragionevole considerare la possibilità di eseguire la somministrazione oltre il 7° giorno dall'insorgenza dei sintomi nei soli pazienti immunodepressi con sintomi lievi-moderati che non hanno sviluppato anticorpi in corso dell'infezione e prolungata positività al tampone molecolare.

(Raccomandazione debole², basata su prove di efficacia di qualità molto bassa).

3**RACCOMANDAZIONE 3: casirivimab (4.000 mg) + imdevimab (4.000 mg) EV** (unica somministrazione)

Il gruppo di lavoro, sulla base delle evidenze valutate, ritiene che nei soggetti:

- ≥ 12 anni (e almeno 40 kg),
- ospedalizzati per COVID-19,
- sieronegativi per anticorpi (IgG) anti SARS-CoV-2 *,
- che non necessitano di ossigenoterapia ad alti flussi o di procedure di ventilazione meccanica per condizione correlata al COVID-19

l'utilizzo di **casirivimab (4.000 mg) + imdevimab (4.000 mg) dovrebbe sempre essere considerato**

*NB i pazienti per i quali non è disponibile un dosaggio degli anticorpi anti SARS-CoV-2 non potranno essere trattati

(Raccomandazione forte², basata su prove di efficacia di qualità moderata)

² Secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata ad una popolazione selezionata. Nella definizione della strategia terapeutica si dovrebbero considerare benefici e rischi attesi, esplorando le aspettative e i valori dei pazienti e discutendo con loro i risultati attesi e le possibili alternative.

Una **raccomandazione forte**, poiché espressione globale di un minor grado di incertezza, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti/condizioni con le caratteristiche indicate.

4

RACCOMANDAZIONE 4: sotrovimab (500 mg) EV (unica somministrazione)

Il gruppo di lavoro, sulla base delle evidenze valutate e considerando il forte bisogno terapeutico nella gestione domiciliare dei pazienti COVID 19, ritiene che nei soggetti:

- ≥ 12 anni (e almeno 40 kg),
- non ospedalizzati per COVID-19,
- ospedalizzati, ma che hanno contratto l'infezione in occasione di un ricovero per altra patologia,
- non in ossigenoterapia per COVID-19,
- con sintomi di grado lieve - moderato

**l'utilizzo di sotrovimab (500 mg) dovrebbe essere riservato
esclusivamente ad un sottogruppo selezionato**

con una sintomatologia insorta da non più di 7 gg* in cui, in assenza di alternative terapeutiche, il rischio di evolvere verso una forma grave di COVID-19 è considerato dal clinico **molto elevato**.

* sulla base di considerazioni fisiopatologiche e cliniche è ragionevole considerare la possibilità di eseguire la somministrazione oltre il 7° giorno dall'insorgenza dei sintomi nei soli pazienti immunodepressi con sintomi lievi-moderati che non hanno sviluppato anticorpi in corso dell'infezione e prolungata positività al tampone molecolare.

(Raccomandazione debole², basata su prove di efficacia di qualità molto bassa).

5

RACCOMANDAZIONE 5: scelta del trattamento in funzione delle varianti

**Nella attuale situazione epidemiologica regionale in cui gli isolamenti virali
riguardano per il 100% la variante delta,**

**il GdL concorda che la scelta dell'anticorpo monoclonale non richiede l'esecuzione routinaria di
indagini diagnostiche molecolari pre-terapia al fine di identificare la variante e
dovrebbe basarsi sul profilo di efficacia degli anticorpi monoclonali disponibili.**

**Bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab sono da considerare
di efficacia sovrapponibile rispetto alla variante delta.**

(Raccomandazione debole², basata su prove di efficacia di qualità molto bassa).

² Secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata ad una popolazione selezionata. Nella definizione della strategia terapeutica si dovrebbero considerare benefici e rischi attesi, esplorando le aspettative e i valori dei pazienti e discutendo con loro i risultati attesi e le possibili alternative. Una **raccomandazione forte**, poiché espressione globale di un minor grado di incertezza, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti/condizioni con le caratteristiche indicate.

RACCOMANDAZIONE 6

Il Gruppo di lavoro ritiene che, al fine di definire meglio il ruolo in terapia degli anticorpi monoclonali, sia indispensabile aumentare le attuali conoscenze. Invita quindi i clinici a contribuire a ciò partecipando ogniqualvolta possibile agli studi clinici in corso o di prossima programmazione*.

*Tali studi potrebbero valutare anche un'ipotesi di utilizzo non allineata con le attuali raccomandazioni.

Alla luce delle recenti decisioni di FDA che ha ritirato l'Emergency Use Authorization (EUA) che consentiva l'uso del **bamlanivimab** negli Stati Uniti

il GdL decide di non formulare più raccomandazioni sull'uso di questo farmaco in somministrazione singola

per le seguenti motivazioni:

- il potenziale rischio di bamlanivimab di selezionare varianti durante il trattamento non è stato sufficientemente valutato;
- sono ormai numerose le segnalazioni di inefficacia sulle varianti delta, beta e gamma;
- esiste disponibilità di anticorpi monoclonali da utilizzare in alternativa.

Disponibilità di anticorpi monoclonali in Italia

- **Bamlanivimab** al dosaggio di 700 mg per il quale EMA il 5 marzo 2021 ha prodotto una “*harmonised scientific opinion*” per supportare le decisioni nazionali sul possibile uso prima di una eventuale autorizzazione alla commercializzazione. Il farmaco era stato già autorizzato da FDA con una Emergency Use Authorization (EUA) e dall’Agenzia Canadese. Il 16 Aprile FDA ha ritirato l’Emergency Use Authorization (EUA) che autorizzava l’uso del farmaco negli Stati Uniti. Il Governo canadese ha modificato il documento tecnico del farmaco affermando che esiste un potenziale rischio di fallimento del trattamento dovuto allo sviluppo di varianti virali di SARS-CoV-2 resistenti a bamlanivimab e che l’uso del bamlanivumab dovrebbe essere limitato a situazioni nelle quali non esiste la disponibilità di altri anticorpi monoclonali.

AIFA (GU 162 n. 108 del 7 maggio 2021) ha revocato l’utilizzo del bamlanivimab in monoterapia con le seguenti motivazioni testuali: “Tenuto conto della sopraggiunta disponibilità di terapie di combinazione (bamlanivib/etesevimab e imdevimab/casirivimab), nonché della revoca dell’autorizzazione all’uso in emergenza della monoterapia con bamlanivimab da parte di Food and Drug Administration (FDA) del 19 aprile 2021, che non ne raccomanda l’ulteriore utilizzo in monoterapia”.

- l’associazione di **bamlanivimab-etesevimab**, per la quale il 5 marzo 2021 EMA ha prodotto una “*harmonised scientific opinion*” per supportare le decisioni nazionali sul possibile uso prima di una eventuale autorizzazione alla commercializzazione. Il farmaco era stato autorizzato da FDA con una Emergency Use Authorization (EUA) al seguente dosaggio: bamlanivimab 700 mg + etesevimab 1.400 mg EV (unica somministrazione). In Italia il farmaco è stato autorizzato alla temporanea distribuzione attraverso l’articolo 122 del Decreto Legge del 6 febbraio 2021 del Ministero della Salute; è disponibile in Italia dal 18 marzo 2021. In considerazione della attuale situazione epidemiologica rispetto alle varianti che destano preoccupazione (VOC), nell’attuale versione del registro AIFA si afferma che: “Tutti gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 disponibili in Italia (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab) mantengono una adeguata attività antivirale nei confronti delle varianti alfa (lignaggio B.1.1.7) e delta (lignaggio B.1.617.2), mentre l’attività neutralizzante della combinazione bamlanivimab/etesevimab, differentemente dagli altri anticorpi monoclonali disponibili (casirivimab/imdevimab e sotrovimab), è fortemente inibita nei confronti delle varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1).....*omissis*.” FDA ha recentemente approvato l’utilizzo del farmaco nella formulazione EV per la profilassi post esposizione nei pazienti ad alto rischio di progressione verso una forma grave e che non sono completamente vaccinati o per i quali non ci si aspetta una risposta adeguata ad un ciclo vaccinale completo e che sono stati esposti ad un contatto con un soggetto infetto o sono ad alto rischio di esposizione per la presenza di soggetti infetti nell’ambito di una istituzione.
- L’associazione di **casirivimab + imdevimab** per la quale il 26 febbraio 2021 EMA ha prodotto una “*harmonised scientific opinion*” per supportare le decisioni nazionali sul possibile uso prima di una eventuale autorizzazione alla commercializzazione. Il farmaco è stato autorizzato da FDA con una Emergency Use Authorization (EUA) e dall’Agenzia Canadese al seguente dosaggio: casirivimab 1.200 mg + imdevimab 1.200 mg EV (unica somministrazione). È disponibile in Italia dal 24 marzo 2021 con l’indicazione prevista dal Decreto Legge del 6 febbraio 2021. In seguito alla pubblicazione avvenuta il 16 giugno 2021 di un preprint contenente i dati preliminari di un braccio dello studio RECOVERY in cui si dimostrava l’efficacia di questa associazione nel trattamento di pazienti ricoverati con COVID grave sieronegativi AIFA ha consentito l’impiego di questa associazione anche in questo setting (GU 209 del 1 settembre 2021). L’agenzia regolatoria inglese ha autorizzato (autorizzazione condizionata) l’associazione (in vari dosaggi) sia per via ev sia per via sc. L’autorizzazione consente sia l’uso terapeutico, sia l’uso

profilattico, anche ripetuto. FDA ha autorizzato mediante EUA entrambe le vie di somministrazione ed ha attribuito al farmaco le stesse indicazioni recentemente approvate per l'associazione (per via EV) di bamlanivimab + etesevimab.

- **Sotrovimab** per il quale il 21 maggio 2021 EMA ha prodotto una “*harmonised scientific opinion*” prima di una eventuale autorizzazione alla commercializzazione al dosaggio di 500 mg EV (unica somministrazione). Il farmaco è stato autorizzato da FDA con una Emergency Use Authorization (EUA) il 26 maggio 2021 e dall’Agenzia Canadese il 30 luglio 2021. Il 12 luglio 2021 il farmaco è stato inserito in un aggiornamento del Decreto legge del 6 febbraio 2021 del Ministero della Salute. Il farmaco sarà a breve disponibile.

Secondo il parere espresso da EMA, tutti gli anticorpi monoclonali ad oggi disponibili debbono essere somministrati in ambienti in cui gli operatori sanitari hanno un accesso immediato ai medicinali per il trattamento di una grave reazione all'infusione, come l'anafilassi.

Il Gruppo di lavoro ha deciso di riunirsi periodicamente per:

- valutare le prove di efficacia che riguardano i farmaci via via resi disponibili e di esprimere raccomandazioni che ne definiscano il posto in terapia rispetto alle indicazioni definite da AIFA e da EMA
- definire le modalità organizzative
- mettere a disposizione:
 - le modalità di utilizzo via via che i vari farmaci saranno resi disponibili
 - un modello di foglio informativo e di consenso informato.
 - una scheda di prescrizione
 - un invito a segnalare gli eventi avversi

VALUTAZIONE DELLE PROVE DI EFFICACIA

Bamlanivimab (non più utilizzabile in monoterapia)

Bamlanivimab è un anticorpo monoclonale IgG1k umano ricombinante neutralizzante (mAb) contro la proteina spike di SARS-CoV-2 e non è modificato nella regione Fc.

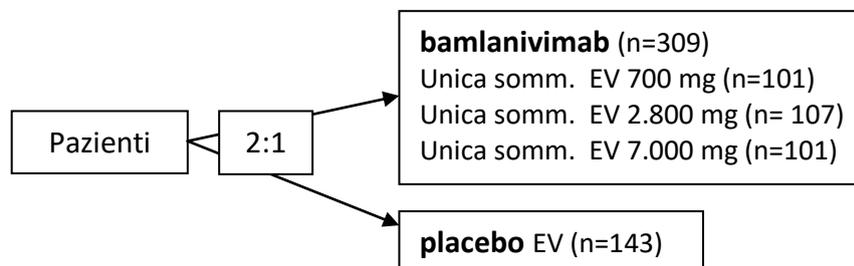
Bamlanivimab si lega alla proteina spike bloccando il legame della proteina spike al recettore ACE2.

Le prove di efficacia ad oggi disponibili sono:

- Un RCT multicentrico adattativo (41 centri in USA) di fase II/III in doppio cieco vs placebo (studio BLAZE 1)

Lo studio BLAZE 1 è stato inizialmente condotto su 467 pazienti randomizzati come descritto nella Fig. 1

Figura 1. Descrizione schematica dello studio BLAZE 1, parte prima.



NB i numeri in figura si riferiscono ai pazienti valutati per efficacia clinica.

Principali criteri di inclusione:

- Età ≥ 18 anni;
- Non ospedalizzati;
- Con 1 o più sintomi riferibili a COVID-19 di grado lieve o moderato (febbre, tosse, mal di gola, malessere, mal di testa, dolori muscolari, sintomi gastro-intestinali o dispnea da sforzo);
- Diagnosi confermata di COVID non antecedente di più di 3 giorni rispetto al momento dell'infusione

Principali criteri di esclusione:

- SpO₂ <93% in AA oppure Pa/FiO₂<300, oppure frequenza respiratoria >30 respiri/min, oppure frequenza cardiaca >125 battiti/min
- Qualsiasi grave malattia sistemica concomitante che a giudizio dello sperimentatore possa precludere la partecipazione allo studio
- Precedente trattamento con plasma da convalescenti per COVID-19
- Precedente riscontro di positività al COVID-19
- Precedente partecipazione a studi su vaccini per COVID-19 o su anticorpi monoclonali

Era ammesso associare la terapia standard oppure lopinavir/ritonavir, cloroquine, idrossiclorochina o altri farmaci.

Esito primario:

- Variazione rispetto al basale della carica virale SARS-CoV-2 al giorno 11 (± 4 giorni) dalla diagnosi.

Principali esiti di efficacia/sicurezza clinica (secondari):

- percentuale di pazienti che avevano presentato al giorno 29 uno dei seguenti eventi:
 - ricovero correlato a COVID-19
 - accesso al PS per una motivazione correlata al COVID-19
 - morte
- Modifica del punteggio dei sintomi (raccolti mediante questionario) dal basale ai giorni 7, 11, 15 e 22 (le visite erano in parte domiciliari, in parte ambulatoriali, in parte telefoniche)
- Analisi degli eventi avversi

Il 28 ottobre 2020 sono stati pubblicati i **risultati** di un'analisi ad interim riassumibili come segue:

La popolazione studiata aveva un'età mediana di 45-46 anni (l'11-14% aveva un'età > 65aa) per il 75-79% presentavano sintomi lievi e la sintomatologia era iniziata in media da 4 giorni. Il BMI mediano era di 29 kg/m² (il 38% dei pazienti aveva un BMI compreso fra 30 e 40 Kg/m²), il 66-70% aveva un rischio elevato di evolvere verso una forma grave (i criteri per definire il rischio aumentato erano almeno 1 dei seguenti: età ≥ 65 anni, BMI ≥ 35 o almeno una copatologia di rilevanza clinica).

La carica virale all'11° giorno dalla diagnosi si è ridotta in modo statisticamente significativa solo nel braccio che ha assunto 2.800 mg rispetto al placebo.

L'esito composito (ricovero correlato a COVID-19, Accesso al PS per una motivazione correlata al COVID-19, morte al giorno 29 dello studio) si è verificato nel 6,3% (9/143) dei pazienti trattati con placebo e nel 1,6% (5/309) nei trattati con Bamlanivimab con una differenza assoluta del 4,7% ed un NNT di 21. I risultati sono presentati senza alcuna valutazione statistica. Un'analisi post hoc eseguita sulle 2 classi di popolazione ad alto rischio più rappresentate (BMI ≥ 35 kg/m², età ≥ 65 anni) mostrava che l'esito primario si è verificato nel 14,6% (7/48) dei pazienti trattati con placebo e nel 4,2% (4/95) dei trattati con Bamlanivimab con una differenza assoluta del 10,4% ed un NNT di 10. Si osservava inoltre una riduzione statisticamente significativa nella gravità dei sintomi misurata mediante un punteggio (il punteggio calcolato su 8 item raccolti mediante la compilazione di un questionario variava da 0 a 24). La variazione del punteggio dei sintomi, valutata complessivamente per le 3 dosi appariva migliore per il farmaco rispetto al placebo a partire dal giorno 2 e fino al giorno 6.

Per quanto riguarda i dati di sicurezza, i principali eventi avversi sono elencati nella tab. 2.

Tabella 2. Elenco dei principali eventi avversi (EA) con frequenza >1%

Evento avverso	Bamlanivimab 309 paz n. (%)	Placebo 143 paz n. (%)
qualsiasi EA	63 (22,3)	35 (24,5)
di cui gravi	5 (1,6)	1 (0,7)
nausea	12 (3,9)	5 (3,5)
diarrea	10 (3,2)	7 (4,9)
Vertigini	10 (3,2)	3 (2,1)
Mal di testa	5 (1,6)	3 (2,1)
prurito	5 (1,6)	1 (0,7)
vomito	5 (1,6)	4 (2,8)
brividi	4 (1,3)	0
febbre	4 (1,3)	1 (0,7)
reazioni correlate ad infusione*	7 (2,3)	2 (1,4)

* prurito, arrossamento, eruzione cutanea e gonfiore al viso sono i principali EA osservati durante l'infusione

In alcuni pazienti sono stati somministrati antistaminici per risolvere i sintomi.

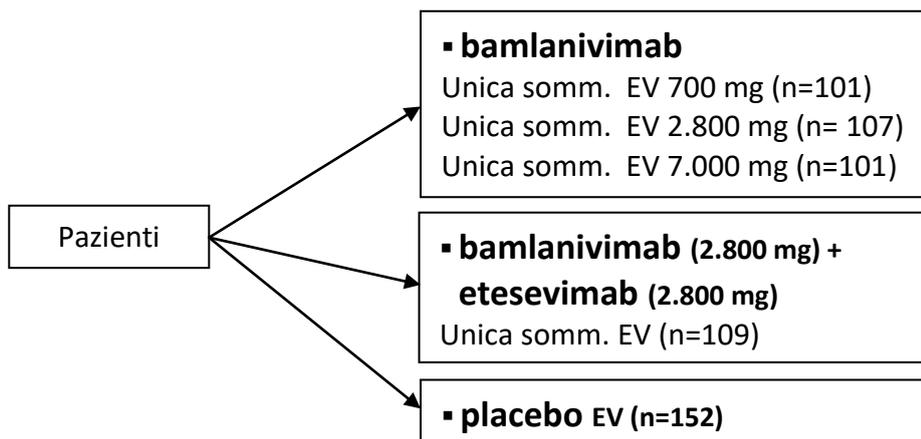
Nel *factsheet* (scheda informativa) pubblicato da FDA e nel documento di EMA oltre a descrivere gli eventi avversi elencati nello studio pubblicato si segnala che negli studi clinici in corso in cieco, in seguito all'infusione di bamlanivimab sono stati osservati un caso di anafilassi e altri casi di gravi reazioni correlate all'infusione. Tutte le reazioni hanno richiesto un trattamento, una di queste ha richiesto la somministrazione di adrenalina; tutti gli eventi sono stati risolti. Inoltre nei partecipanti allo studio BLAZE-1, sono stati osservati eventi avversi immediati non gravi nel 2% dei trattati con bamlanivimab e nell'1% dei trattati con placebo; in particolare sono stati segnalati prurito, vampate di calore e un caso di gonfiore del viso moderato; anche in questo caso tutti gli eventi sono stati risolti.

A questo studio, secondo la metodologia *seamless*² è seguita una fase II più completa che alla popolazione iniziale ha associato un braccio di valutazione dell'associazione bamlanivimab (2.800 mg) + etesevimab (2.800 mg) e veniva lievemente potenziato il braccio placebo. A questa è seguita una fase III non ancora pubblicata di cui non si conoscono i particolari.

Etesevimab è un anticorpo monoclonale IgG1k umano ricombinante neutralizzante (mAb) contro la proteina spike di SARS-CoV-2 modificato nella regione Fc per ridurre la funzione effettrice. Rispetto a bamlanivimab lega un diverso epitopo nel RBD della proteina spike; il loro uso associato dovrebbe consentire di ridurre il rischio di resistenza virale.

Il 21 gennaio 2021 sono stati pubblicati i **risultati** più avanzati dello studio di fase II descritto nella Fig. 2.

Figura 2 descrizione schematica dello studio BLAZE 1 parte seconda



NB i numeri in figura si riferiscono ai pazienti valutati per efficacia clinica

La popolazione studiata aveva un'età mediana di 44 anni (da 31 a 60 anni; l'11,7% aveva un'età > 65 anni) per il 77,5 % (dato medio) i pazienti presentavano sintomi lievi e la sintomatologia era iniziata da 3-7 giorni. Il BMI mediano era di 28,7 kg/m² (il 7% circa aveva un BMI fra 30 e 40), il 67% circa dei soggetti aveva un rischio elevato di evolvere verso una forma grave (i criteri per definire il rischio aumentato erano almeno 1 dei seguenti: età ≥ 65 anni, BMI ≥ 35 kg/m² o almeno una copatologia di rilevanza clinica).

La carica virale all'11° giorno dalla diagnosi si è ridotta in modo statisticamente significativo rispetto al placebo solo nel braccio che ha assunto bamlanivimab (2.800 mg) + etesevimab (2.800 mg) .

L'esito composito (ricovero correlato a COVID-19, accesso al PS per una motivazione correlata al COVID-19, morte al giorno 29 dello studio) si è verificato nel 5,8% (9/152) dei pazienti trattati con placebo e complessivamente nel 1,6% (5/309) dei trattati con Bamlanivimab ai vari dosaggi e nello 0,9% (1/109) dei pazienti trattati con bamlanivimab + etesevimab. Rispetto al placebo solo il braccio trattato con l'associazione ha raggiunto una differenza statisticamente significativa quantizzabile (in valore assoluto) al 4,9%. Un'analisi

² metodologia che consente di passare nell'ambito dello stesso studio da una fase all'altra accelerando in questo modo i tempi

post hoc eseguita sulla popolazione ad alto rischio mostra i risultati riassunti nella tabella sottostante.

Tabella 3. Analisi post hoc del principale esito secondario (ospedalizzazioni + accessi al PS al giorno 29) eseguita nella popolazione ad alto rischio di evoluzione verso una forma grave.

	Bamlanivimab 700mg	Bamlanivimab 2800mg	Bamlanivimab 7000mg	Bamlanivimab + Etesevimab	Placebo
<i>Post Hoc Analyses</i>					
COVID-Related Hospitalization or Emergency Room Events at Day 29 in high-risk patients*					
Number of patients, N	37	30	34	31	52
Events, (%)	1 (2.7)	1 (3.3)	2 (5.9)	0 (0.0)	7 (13.5)
vs Placebo, difference (95% CI)	-10.8 (-21.4, -0.1)	-10.1 (-21.4, 1.2)	-7.6 (-19.8, 4.6)	-13.5 (-22.7, -4.2)	
P value	0.13	0.25	0.31	0.042	

Anche in questo caso, l'unico risultato statisticamente significativo era ottenuto con l'associazione con una differenza assoluta del 13,5%, al limite della significatività i risultati del braccio bamlanivimab 700 mg.

Si osservava, inoltre, una riduzione statisticamente significativa nella gravità dei sintomi al giorno 11 misurata mediante un punteggio (il punteggio calcolato su 8 item raccolti mediante la compilazione di un questionario variava da 0 a 24). La differenza era statisticamente significativa rispetto al placebo solo per bamlanivimab 700 mg e per bamlanivimab + etesevimab, ma tale differenza misurata su uno score che andava da 0 a 24 era inferiore a 1.

Per quanto riguarda i dati di sicurezza, la tab. 4 elenca i principali eventi avversi registrati

Tabella 4. Elenco dei principali eventi avversi con frequenza >1%

Evento avverso (EA)	Bamlanivimab 700 mg 101 pz n. (%)	bamlanivimab 2800 mg 107 paz n. (%)	bamlanivimab 7000 mg 101 pz n. (%)	bamlanivimab + etesevimab 112 paz n. (%)	Placebo 156 paz n. (%)
≥1 EA	27 (26,7)	26 (24,3)	22 (21,8)	19 (17,0)	42 (26,9)
di cui: - lievi	17 (16,8)	18 (16,8%)	10 (9,9%)	15 (13,4)	21 (13,5)
- moderati	7 (6,9)	5 (4,7)	7 (6,9)	3 (2,7)	18 (11,5)
- gravi	2 (2,0)	3 (2,8)	5 (5,0)	1 (0,9)	3 (1,9)
EA seri*	0	0	0	1 (0,9)	1 (0,6)
Dolori toracici	0	2 (1,9)	1 (1,0)	0	0 (0,6)
nausea	3 (3,0)	4 (3,7)	5 (5,0)	4 (3,6)	6 (3,8)
diarrea	1 (1,0)	2 (1,9)	6 (5,9)	1 (0,9)	3 (1,9)
vertigini	3 (3,0)	3 (2,8)	3 (3,0)	1 (0,9)	3 (1,9)
mal di testa	3 (3,0)	2 (2,9)	0	0	3 (1,9)
congestione nasale	2 (2,0)	1 (0,9)	0	0	1 (0,6)
prurito	2 (2,0)	3 (2,8)	0	2 (1,8)	1 (0,6)
brividi	0	1 (0,9)	3 (3,0)	0	0
febbre	1 (1,0)	2 (1,9)	1 (1,0)	1 (0,9)	0
rash	1 (1,0)	0	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,6)
sincope	0	1 (0,9)	1 (1,0)	0	2 (1,3)
vomito	1 (1,0)	3 (2,8)	1 (1,0)	1 (0,9)	4 (2,6)

*Definiti come qualsiasi evento che a qualsiasi dose abbia provocato morte, pericolo di vita, ricovero o prolungamento di ricovero ospedaliero, disabilità o malformazione.

Il *factsheet* pubblicato da FDA in occasione dell'EUA per l'associazione di bamlanivimab + etesevimab descrive sia i risultati completi della fase II sia i risultati (non pubblicati della fase III) dello studio BLAZE1; elenca inoltre gli eventi avversi segnalati nello studio pubblicato di fase II segnalando che negli studi clinici in corso in cieco, in seguito all'infusione di bamlanivimab da solo o associato a etesevimab sono stati osservati un caso di anafilassi e altri casi di gravi reazioni correlate all'infusione. Tutte le reazioni hanno richiesto un trattamento, una di queste ha richiesto la somministrazione di adrenalina; tutti gli eventi sono stati risolti. Inoltre nei partecipanti alla fase II dello studio BLAZE-1, sono stati osservati eventi avversi immediati nell'1,2% dei trattati con bamlanivimab + etesevimab e nell'1% dei trattati con placebo; in particolare sono stati segnalati prurito e vampate di calore di entità lieve e un caso di gonfiore del viso di entità moderata. Nella fase III dello studio BLAZE-1 sono stati osservati eventi avversi immediati nell'1,1% dei trattati con bamlanivimab + etesevimab di cui 2 reazioni legate all'infusione di grado moderato, 2 casi di rash cutaneo (1 lieve, 1 moderato), 1 caso di rash nella sede di infusione di grado lieve e 1 caso di prurito di grado lieve. Tutti gli eventi sono stati risolti.

Commenti allo studio

Si tratta di uno studio adattativo non ancora completato di cui ad oggi esistono due articoli pubblicati della fase 2 che presentano dati sull'intera popolazione studiata di scarsa numerosità e solo parzialmente corredati da una valutazione statistica e con un limitatissimo numero di eventi. In particolare, il numero di pazienti e di eventi valutati per la popolazione di interesse rappresentata dai soggetti ad alto rischio di evoluzione verso una forma grave di COVID 19 è numericamente ancor più limitato e non consente di essere ragionevolmente certi dei risultati ottenuti.

Le attuali conoscenze ed, in generale, i pochi dati che derivano dallo studio BLAZE-1 sembrano confermare l'ipotesi che la somministrazione di un singolo anticorpo monoclonale abbia una minore probabilità di essere efficace rispetto all'associazione di due o più anticorpi, soprattutto in presenza di varianti virali. Sembra inoltre che esista il rischio che la somministrazione della monoterapia possa favorire l'insorgenza di varianti/mutazioni in corso di trattamento. Il significato clinico di tali osservazioni non è ad oggi definito.

La qualità globale delle prove può essere definita molto bassa (downgrade: -1 per trasferibilità, -2 per imprecisione) e ciò non consente di essere sufficientemente confidenti sulla solidità dei risultati.

Alla luce delle recenti decisioni di FDA che ha ritirato l'Emergency Use Authorization (EUA) che consentiva l'uso del bamlanivimab negli Stati Uniti

il GdL decide di non formulare più raccomandazioni sull'uso di questo farmaco in somministrazione singola

per le seguenti motivazioni:

- il potenziale rischio di bamlanivimab di selezionare varianti durante il trattamento non è stato sufficientemente valutato;
- sono ormai numerose le segnalazioni di inefficacia sulle varianti delta, beta e gamma;
- esiste disponibilità di anticorpi monoclonali da utilizzare in alternativa.

Bamlanivimab + etesevimab

Alcune informazioni per l'uso

La soluzione per infusione di bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) deve essere somministrata in un'unica sacca per via EV (mediante pompa o per gravità), da un operatore Sanitario qualificato; la modalità di preparazione e di somministrazione e la durata (da 20 a 60 minuti) sono definite in scheda tecnica (All. 1). È prevista un'unica somministrazione.

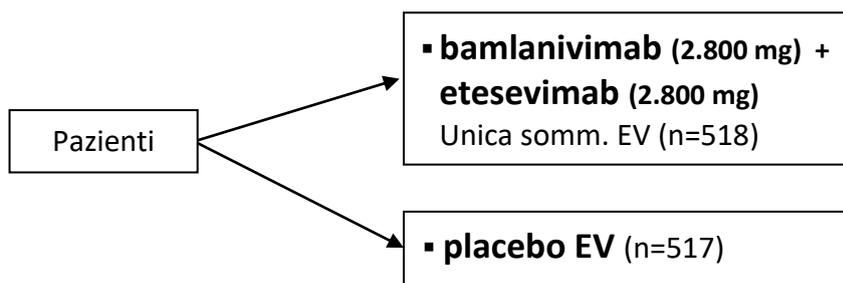
Durante l'infusione, sottoporre i pazienti a monitoraggio clinico e tenerli in osservazione per almeno 1 ora dopo il suo termine.

L'utilizzo di bamlanivimab + etesevimab è limitato alle strutture sanitarie che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi.

I dati di efficacia e sicurezza di questa associazione derivano:

- in parte dalla fase II dello studio BLAZE 1 precedentemente descritto in cui un braccio riguardava l'associazione Bamlanivimab+etesevimab (i risultati sono stati pubblicati il 21 gennaio 2021)
- cumulativamente dalla fase III dello stesso studio (dati non ancora pubblicati e descritti sommariamente nel factsheet di FDA e nel documento EMA)

Figura 3 descrizione schematica dello studio BLAZE-1 fase III



Principali criteri di inclusione:

- età ≥ 18 anni;
- non ospedalizzati;
- 1 o più sintomi riferibili a COVID-19 di grado lieve o moderato (febbre, tosse, mal di gola, malessere, mal di testa, dolori muscolari, sintomi gastro-intestinali o dispnea da sforzo);
- rischio aumentato di evoluzione verso una forma grave (i criteri per definire il rischio aumentato erano almeno 1 dei seguenti: età ≥ 65 anni, BMI ≥ 35 kg/m² o almeno una copatologia di rilevanza clinica)
- diagnosi confermata di COVID non antecedente più di 3 giorni rispetto al momento dell'infusione.

I Principali criteri di esclusione non sono stati definiti nel documento di EMA.

Esito primario:

- percentuale di pazienti che avevano presentato al giorno 29 uno dei seguenti eventi:
 - ricovero correlato a COVID-19
 - morte
- variazione rispetto al basale della carica virale SARS-CoV-2 al giorno 11 (± 4 giorni) dalla diagnosi mediante test.

Principali esiti secondari:

- variazione media della carica virale dal basale ai giorni 3, 5 e 7
- analisi degli eventi avversi

Risultati ad oggi disponibili

Al basale, l'età mediana era di 56 anni (con il 31% dei soggetti di età \geq 65 anni); Il 52% dei soggetti era di sesso femminile, l'87% era bianco, il 29% era ispanico o latino e l'8% era nero o afroamericano. I soggetti avevano una sintomatologia da lieve (77%) a moderato (23%); la carica virale per ciclo soglia al basale era 24; la durata media dei sintomi era di 4 giorni. I dati demografici di base e le caratteristiche della malattia erano ben bilanciati tra i gruppi di trattamento.

L'esito primario e alcuni esiti secondari sono elencati nella Tab. 5. I risultati riportati nel documento EMA e nel *factsheet* FDA sono parziali e con una valutazione statistica incompleta anche a causa della ridotta numerosità degli eventi in entrambi i gruppi a confronto. I dati sono quindi da considerare imprecisi.

Tabella 5. Principali esiti dello studio BLAZE-1 fase III

esito	bamlanivimab (2.800 mg) + etesevimab (2.800 mg)	Placebo
N. pz. valutati	518	517
Ricovero correlato a COVID-19 + morte per tutte le cause a 29 giorni		
N. eventi (%)	11 (2%)	36 (7%)
Differenza assoluta di rischio vs Placebo	-5,0% [IC 95% non riportato]^	
Morte per tutte le cause		
N. eventi (%)	0	10 (1,9%)^
Percentuale di paz. con viremia persistentemente elevata (>5.27) al giorno 7		
% pazienti	10%	29%^

^ risultati definiti come statisticamente significativi, ma non sono presentati gli intervalli di confidenza

Per quanto riguarda i dati di sicurezza

Gli eventi avversi si sono verificati nel 13% dei 518 soggetti che hanno ricevuto bamlanivimab 2.800 mg + etesevimab 2.800 mg e nel 12% dei 517 soggetti trattati con placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati nausea, vertigini ed eruzione cutanea. Questi eventi si sono verificati ciascuno nell'1% dei soggetti trattati con bamlanivimab + etesevimab e nell'1% dei soggetti trattati con placebo.

L'1% dei soggetti trattati con bamlanivimab + etesevimab ha manifestato eventi di ipersensibilità immediata, incluse 2 reazioni correlate all'infusione (di gravità moderata), 2 casi di eruzione cutanea (1 lieve, 1 moderata), 1 eruzione cutanea nel sito di infusione di entità lieve e 1 caso lieve di prurito.

Globalmente negli studi clinici in corso, in cieco, sono stati segnalati un caso di anafilassi e altri casi di gravi reazioni correlate all'infusione con l'infusione di bamlanivimab con e senza etesevimab. Tutte le reazioni avverse hanno richiesto un trattamento, in 1 caso è stata somministrata adrenalina. Tutti gli eventi avversi sono stati risolti.

Dose di Bamlanivimab + etesevimab proposta per la somministrazione

Gli studi clinici di cui abbiamo i risultati, anche se parziali, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di bamlanivimab (2.800 mg) + etesevimab (2.800 mg); l'utilizzo della dose attualmente autorizzata da FDA e raccomandata da EMA è di bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg). Quest'ultima dose è

attualmente valutata nello studio BLAZE-4 di cui non si conoscono ad oggi i risultati.

La scelta di utilizzare per la pratica clinica una dose minore è stata presa dagli organismi regolatori in base all'analisi dei dati disponibili non clinici, clinici e virologici, nonché dei modelli farmacocinetici/farmacodinamici, prevedendo un effetto flat dose e cioè presumendo che il dosaggio raccomandato di 700 mg di bamlanivimab e 1.400 mg di etesevimab abbia un effetto clinico simile a un dosaggio di 2.800 mg di bamlanivimab e 2.800 mg di etesevimab.

Commenti allo studio

Si tratta di uno studio adattativo; i risultati della parte che riguardano la fase III dello studio non sono stati ad oggi pubblicati integralmente, ma solo molto marginalmente riportati nei documenti pubblicati dalle agenzie regolatorie. Anche se i pazienti studiati sono numericamente maggiori di quelli dello studio di fase II e secondo i criteri di inclusione sono tutti pazienti ad alto rischio di evoluzione verso una forma grave, in realtà le caratteristiche della popolazione studiata sono presentate in modo sommario. Il numero di eventi registrati nei due bracci (trattamento attivo e placebo) sono numericamente limitati e privi di una valutazione statistica accettabile dal punto di vista metodologico.

Infine la posologia del farmaco proposta non coincide con quella utilizzata nello studio BLAZE-1.

Anche i dati di sicurezza sono presentati in modo incompleto.

La qualità globale delle prove può essere definita molto bassa (downgrade: -1 per trasferibilità, -2 per imprecisione) e non consente di essere sufficientemente confidenti sulla solidità dei risultati.

RACCOMANDAZIONE 1: bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) EV (unica somministrazione)

Il gruppo di lavoro, sulla base delle evidenze valutate e considerando il forte bisogno terapeutico nella gestione domiciliare dei pazienti COVID-19, ritiene che nei soggetti:

- ≥ 12 anni (e almeno 40 kg),
- non ospedalizzati per COVID-19,
- ospedalizzati, ma che hanno contratto l'infezione in occasione di un ricovero per altra patologia,
- non in ossigenoterapia per COVID-19,
- con sintomi di grado lieve - moderato

l'utilizzo di bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) dovrebbe essere riservato esclusivamente ad un sottogruppo selezionato

con una sintomatologia insorta da non più di 7 gg*, in assenza di alternative terapeutiche, in cui il rischio di evolvere verso una forma grave di COVID è considerato dal clinico **molto elevato**.

Non esistono ad oggi evidenze, da studi clinici, a favore o contro l'efficacia di Bamlanivimab + etesevimab nei pazienti vaccinati per COVID-19, o con anamnesi di pregresso COVID-19, che contraggono l'infezione.

Non viene quindi raccomandato il dosaggio routinario degli anticorpi prima della somministrazione del farmaco.

* sulla base di considerazioni fisiopatologiche e cliniche è ragionevole considerare la possibilità di eseguire la somministrazione oltre il 7° giorno dall'insorgenza dei sintomi nei soli pazienti immunodepressi con sintomi lievi-moderati che **non** hanno sviluppato anticorpi in corso dell'infezione e prolungata positività al tampone molecolare.

(Raccomandazione debole², basata su prove di efficacia di qualità molto bassa).

² Secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata ad una popolazione selezionata. Nella definizione della strategia terapeutica si dovrebbero considerare benefici e rischi attesi, esplorando le aspettative e i valori dei pazienti e discutendo con loro i risultati attesi e le possibili alternative.

Una **raccomandazione forte**, poiché espressione globale di un minor grado di incertezza, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti/condizioni con le caratteristiche indicate.

Casirivimab + imdevimab

Alcune informazioni per l'uso

La soluzione per infusione di casirivimab (1.200 mg) + imdevimab (1.200 mg) deve essere somministrata in un'unica sacca per via EV, da un operatore Sanitario qualificato. Le modalità di preparazione e di somministrazione e la durata (da 20 a 30 minuti) sono definite in scheda tecnica (All. 2). È prevista un'unica somministrazione.

Durante l'infusione, sottoporre i pazienti a monitoraggio clinico e tenerli in osservazione per almeno 1 ora dopo il suo termine.

L'utilizzo di casirivimab ed imdevimab in associazione è limitato alle strutture sanitarie che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi.

È una combinazione di due mAbs IgG1 umani ricombinanti non modificati nelle regioni Fc, dove ogni anticorpo agisce sulla proteina spike di SARS-CoV 2. REGN-COV 2 con un'attività neutralizzante.

Casirivimab e imdevimab si legano a epitopi non sovrapposti del dominio di legame del recettore della proteina spike (RBD). Il blocco dell'interazione della proteina spike con l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) porta all'inibizione dell'infezione nelle cellule ospiti.

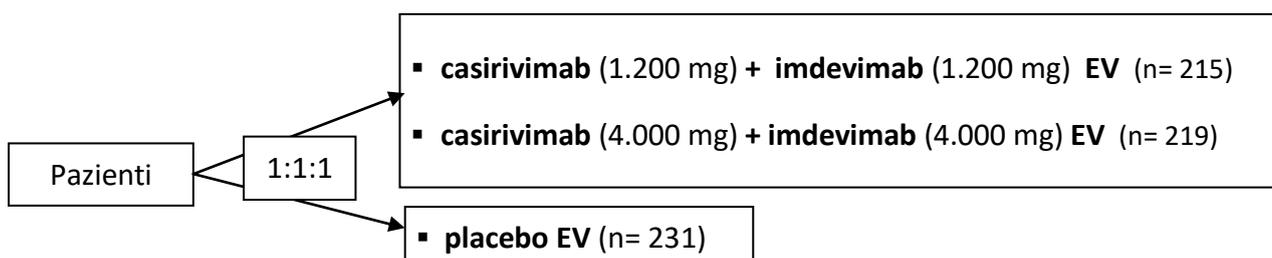
Prove di efficacia ad oggi disponibili sono:

- Un RCT multicentrico adattativo di fase I/III in doppio cieco vs placebo attualmente in corso di cui è stata pubblicata una prima analisi ad interim il 18 dicembre 2020 e di cui è disponibile una "harmonised scientific opinion" pubblicata da EMA il 26 febbraio 2021 per supportare le decisioni nazionali sul possibile uso prima di una eventuale autorizzazione alla commercializzazione. Tale documento contiene un update dei risultati che ancora non è stato pubblicato.

Verranno quindi presentati i risultati contenuti nel documento EMA che rappresentano l'analisi della fase I/II dello studio,

Si tratta di uno studio adattativo *seamless* costruito secondo lo schema riportato nella Figura 4

Figura 4: descrizione schematica dello studio di fase I/III che coinvolge l'associazione di casirivimab e imdevimab. Parte iniziale



NB i numeri in figura si riferiscono ai pazienti valutati per efficacia clinica nel documento EMA

La popolazione era stratificata rispetto al rischio di evolvere verso una forma grave di COVID 19

Principali criteri di inclusione:

- Età ≥ 18 anni;
- Non ospedalizzati;
- Diagnosi confermata di COVID antecedente di non più di 3 giorni rispetto al momento della randomizzazione
- 1 dei seguenti 2 criteri:

- Coorte (1) sintomatica (presente in tutte le fasi dello studio)
Presentavano sintomi riferibili a COVID-19 da non più di 7 giorni prima della randomizzazione
 - Coorte (2) asintomatica (presente solo nella fase 2 dello studio, e inserita in un emendamento successivo, ma che non sarà oggetto di analisi in quanto i risultati di questa coorte non sono stati pubblicati).
- SO₂ AA > 93%

Principali criteri di esclusione:

- Pazienti ospedalizzati per COVID-19
- Partecipazione a studi su plasma da convalescenti per COVID-19, su vaccini per COVID-19, su anticorpi monoclonali su immunoglobuline nei tre mesi precedenti
- Somministrazione precedente (ultimi 30 gg), in corso o programmata di plasma da convalescenti per COVID-19, anticorpi monoclonali, immunoglobuline, corticosteroidi (per qualsiasi indicazione) o altri trattamenti autorizzati per COVID-19.

Era previsto un dosaggio anticorpale per tutti i partecipanti allo studio; in caso di positività il paziente veniva eliminato dalla valutazione.

Esiti

Gli esiti valutati /previsti nelle varie fasi dello studio sono molto numerosi. Considerato che la maggior parte dei risultati di questo studio non sono stati pubblicati e che è molto difficile ricostruire le fasi dell'intero studio, ci si limita a descrivere gli esiti riportati nel documento EMA con impatto sulla pratica clinica che riguardano sostanzialmente la fase II dello studio.

Esito primario:

- Variazione rispetto al basale della carica virale SARS-CoV-2 al giorno 7 dalla somministrazione.
Tale esito è stato valutato sulla popolazione iniziale di 275 pazienti trattati con l'associazione e globalmente sui 799 pazienti limitandolo al 7° giorno invece che al 22° giorno come previsto nel protocollo.

Principali esiti di efficacia/sicurezza clinica (secondari):

- Analisi degli eventi avversi
- Percentuale di pazienti che avevano presentato al giorno 29 uno dei seguenti eventi:
 - ricovero correlato a COVID-19
 - accesso al PS per una motivazione correlata al COVID-19
 - visite urgenti, visite di telemedicina o presso uno studio medico
- Analisi dei singoli componenti dell'esito precedente
- Durata della sintomatologia

Risultati ad oggi disponibili

La popolazione studiata aveva un'età media di 42 anni (da 18 a 89) (in media il 7% aveva un'età > 65anni), la durata mediana dei sintomi era di 3 giorni, il 61% dei pazienti presentava almeno 1 fattore di rischio di evoluzione verso una forma grave (i criteri per definire il rischio aumentato erano almeno 1 dei seguenti: età > 50 anni, obesità (BMI >30 kg/m²), malattie cardiovascolari (inclusa ipertensione), malattie polmonari croniche (inclusa l'asma), malattie metaboliche croniche (compreso il diabete), malattia renale cronica (compreso il ricevimento di dialisi), malattia epatica cronica e immunodepressione (immunosoppressione o utilizzo di farmaci immunosoppressori) a giudizio del clinico.

L'andamento della carica virale (esito primario) analizzata sui 799 pazienti ad oggi studiati mostra una riduzione statisticamente significativa dal 1° al 7° giorno dalla somministrazione con una maggiore efficacia nei pazienti con maggior carica virale ($> 10^6$ or $> 10^7$ copie/mL) o assenza di anticorpi anti SARS COV-2 al momento della somministrazione.

Per quanto riguarda l'esito clinico i risultati elencati nella tabella 6 mostrano una riduzione statisticamente significativa dell'esito secondario più importante rispetto al placebo solo per l'intera popolazione trattata mentre tale differenza non raggiunge mai la significatività statistica se si considerano solo i ricoveri e gli accessi al pronto soccorso. Tutti i risultati valutati raggiungono la significatività statistica se si considera la sola popolazione ad alto rischio di evolvere verso una forma grave di COVID 19 (i risultati sono esposti nella Tabella 7). Se si considera la popolazione dei pazienti positivi al dosaggio degli anticorpi anti SARS-COV 2 non sembra esserci differenza in nessuno dei confronti valutati. (Tabella 8)

Tabella 6. Esito clinico principale nell'intera popolazione studiata.

esito	casirivimab (..200 mg) + imdevimab (1.200 mg)	Placebo	Tutti i pz. trattati a prescindere dalla dose
N. pz. valutati	215	231	434
Ricovero correlato a COVID-19 + Accesso al PS per una motivazione correlata al COVID-19 + Visite urgenti, visite di telemedicina o presso uno studio medico			
N. eventi (%)	6 (2,8%)	15 (6,5%)	12 (2,8%)
Differenza assoluta di rischio	-3,7% [IC 95% da -8,0% a +0,3%]		
		-3,7% [IC 95% da -7,9% a -0,3%]	
Ricovero correlato a COVID-19 + Accesso al PS per una motivazione correlata al COVID-19			
N. eventi (%)	4 (1,9%)	10 (4,3%)	8 (1,8%)
Differenza assoluta di rischio	-2,4% [IC 95% da -6,2% a 0,9%]		
		-2,5% [IC 95% da -6,1% a +0,2%]	

In rosso i dati statisticamente significativi

Tabella 7. esito clinico principale nella popolazione ad alto rischio di evolvere verso una forma grave di COVID 19.

esito	casirivimab (1.200 mg) + imdevimab (1.200 mg)	Placebo	Tutti i pz. trattati a prescindere dalla dose
N. pz. valutati	134	142	266
Ricovero correlato a COVID-19 + Accesso al PS per una motivazione correlata al COVID-19 + Visite urgenti, visite di telemedicina o presso uno studio medico			
N. eventi (%)	3 (2,2%)	13 (9,2%)	7(2,6%)
Differenza assoluta di rischio	-7% [IC 95% da -13,0% a -1,3%]		
		-6,6% [IC 95% da -7,9% a -0,3%]	
Ricovero correlato a COVID-19 + Accesso al PS per una motivazione correlata al COVID-19			
N. eventi (%)	2 (1,5%)	9 (6,3%)	5 (1,9%)
Differenza assoluta di rischio	-4,4% [IC 95% da -10,2% a -0,1%]		
		-2,5% [IC 95% da -10,0% a -0,5%]	

In rosso i dati statisticamente significativi

Tabella 8. Esito clinico principale nell'intera popolazione studiata valutando solo i positivi al dosaggio degli anticorpi anti SARS-COV 2.

esito	casirivimab (1.200 mg) + imdevimab (1.200 mg)	Placebo	Tutti i pz. trattati a prescindere dalla dose
N. pz. valutati	73	83	153
Ricovero correlato a COVID-19 + Accesso al PS per una motivazione correlata al COVID-19 + Visite urgenti, visite di telemedicina o presso uno studio medico			
N. eventi (%)	2 (2,7%)	2 (2,4%)	3(2,0%)
Differenza assoluta di rischio	0,3% [IC 95% da -6,1% a +7,4%]		
		-0,4% [IC 95% da -6,8% a +4,0%]	
Ricovero correlato a COVID-19 + Accesso al PS per una motivazione correlata al COVID-19			
N. eventi (%)	1 (1,4%)	2 (2,4%)	1 (0,7%)
Differenza assoluta di rischio	-1,0% [IC 95% da -16,6% a +14,6%]		
		-1,8% [IC 95% da -15,0% a +11,6%]	

Il tempo mediano al miglioramento dei sintomi (raccolti mediante un diario giornaliero) è stato di 5 giorni per i pazienti trattati con casirivimab + imdevimab con 1 o più fattori di rischio, rispetto a 7 giorni per i pazienti trattati con placebo. Il tempo mediano al miglioramento dei sintomi è stato di 5 giorni per i pazienti trattati con l'associazione e con 2 o più fattori di rischio, rispetto a 11 giorni per i soggetti trattati con placebo. I sintomi valutati erano febbre, brividi, mal di gola, tosse, dispnea / difficoltà a respirare, nausea, vomito, diarrea, mal di testa, occhi arrossati/acquosi, dolori muscolari, perdita di gusto / olfatto, astenia, perdita di appetito, confusione mentale, vertigini, senso di costrizione toracica, dolore toracico, mal di stomaco, eruzione cutanea, starnuti, espettorato, naso che cola. Il miglioramento dei sintomi è stato definito come segue:

- i sintomi classificati come moderati o gravi al basale che sono divenuti lievi o assenti
- i sintomi classificati come lievi o assenti al basale sono stati valutati come assenti.

Per quanto riguarda i dati di sicurezza, nel documento EMA si afferma che 2.100 soggetti ad oggi hanno assunto casirivimab + imdevimab. I risultati principali dei dati di sicurezza derivano però dalla fase I/II dello studio descritto in questo documento in cui la sicurezza è stata valutata in 799 pazienti di cui 503 hanno assunto l'associazione nei due dosaggi studiati. Nel documento non vengono specificati i denominatori utilizzati per definire la frequenza degli eventi avversi descritti.

Nel documento EMA si afferma che eventi avversi gravi sono stati riportati in 4 soggetti (1,6%) nel gruppo casirivimab + imdevimab 2.400 mg, in 2 soggetti (0,8%) nel gruppo casirivimab + imdevimab 8.000 mg e in 6 soggetti (2,3%) nel gruppo placebo. Nessuno degli eventi avversi gravi è stato considerato correlato al farmaco in studio.

Gli eventi avversi gravi segnalati come eventi avversi di grado 3 o 4 sono stati:

- polmonite, iperglicemia, nausea e vomito (casirivimab + imdevimab 2.400 mg),
- ostruzione intestinale e dispnea (casirivimab + imdevimab 8.000 mg),
- COVID-19, polmonite e ipossia (placebo).

Ipersensibilità, comprese l'anafilassi e le reazioni correlate all'infusione:

Per quanto riguarda le reazioni correlate all'infusione, di grado ≥ 2 sono state riportate in 4 soggetti (1,5%) nel braccio 8.000 mg ed erano rappresentate da: febbre, brividi, orticaria, prurito, dolore addominale e vampate di calore. Una reazione correlata all'infusione (nausea) è stata riportata nel braccio placebo.

In due soggetti che hanno ricevuto la dose di 8.000 mg, l'entità della reazione (orticaria, prurito, vampate di calore, piressia, mancanza di respiro, senso di costrizione toracica, nausea, vomito) ha comportato l'interruzione permanente dell'infusione. Tutti gli eventi si sono risolti.

Una reazione anafilattica è stata segnalata nel programma clinico. L'evento è iniziato entro 1 ora dal completamento dell'infusione e ha richiesto un trattamento comprendente l'adrenalina. L'evento si è risolto.

Commenti allo studio

Si tratta di uno studio adattativo non ancora completato di cui ad oggi esiste un'unica pubblicazione di dati preliminari numericamente limitati; le informazioni più complete, ma comunque non esaustive derivano dal documento prodotto da EMA dove il numero di pazienti/esiti valutati rispetto a quelli previsti nel protocollo dello studio è comunque ridotto. La popolazione ad alto rischio per cui è prevista una stratificazione non è descritta in modo adeguato nei risultati. Gli eventi avversi sono presentati in modo descrittivo e senza definire esattamente i denominatori.

La qualità globale delle prove può essere definita molto bassa (downgrade: -1 per trasferibilità, -2 per imprecisione) e non consente di essere sufficientemente confidenti sulla solidità dei risultati.

È stata recentemente pubblicata una press release da parte di entrambe le ditte produttrici che anticipa i risultati su una popolazione nettamente più numerosa. Questi risultati non sono però pubblicati come studio clinico su nessuna rivista e nemmeno come pre-print. Il Gruppo di lavoro ritiene quindi di non poterli considerare.

RACCOMANDAZIONE 2: casirivimab (1.200 mg) + imdevimab (1.200 mg) EV (unica somministrazione)

Il gruppo di lavoro, sulla base delle evidenze valutate e considerando il forte bisogno terapeutico nella gestione domiciliare dei pazienti COVID 19, ritiene che nei soggetti:

- ≥ 12 anni, (e almeno 40 kg),
- non ospedalizzati per COVID-19,
- ospedalizzati, ma che hanno contratto l'infezione in occasione di un ricovero per altra patologia,
- non in ossigenoterapia per COVID-19,
- con sintomi di grado lieve - moderato

l'utilizzo di casirivimab (1.200 mg) + imdevimab (1.200 mg) dovrebbe essere riservato esclusivamente ad un sottogruppo selezionato

con una sintomatologia insorta da non più di 7 gg* in cui, in assenza di alternative terapeutiche, il rischio di evolvere verso una forma grave di COVID-19 è considerato dal clinico **molto elevato**.

Dai dati preliminari attualmente disponibili, l'associazione di casirivimab + imdevimab sembra essere inefficace nei pazienti positivi al dosaggio degli anticorpi anti SARS-CoV 2.

* sulla base di considerazioni fisiopatologiche e cliniche è ragionevole considerare la possibilità di eseguire la somministrazione oltre il 7° giorno dall'insorgenza dei sintomi nei soli pazienti immunodepressi con sintomi lievi-moderati che non hanno sviluppato anticorpi in corso dell'infezione e prolungata positività al tampone molecolare.

(Raccomandazione debole², basata su prove di efficacia di qualità molto bassa).

² Secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata ad una popolazione selezionata. Nella definizione della strategia terapeutica si dovrebbero considerare benefici e rischi attesi, esplorando le aspettative e i valori dei pazienti e discutendo con loro i risultati attesi e le possibili alternative.

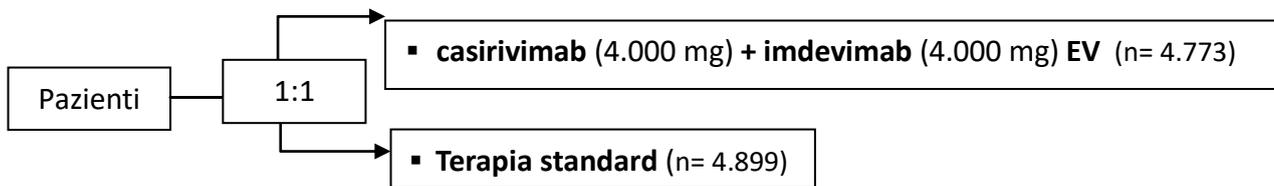
Una **raccomandazione forte**, poiché espressione globale di un minor grado di incertezza, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti/condizioni con le caratteristiche indicate.

Studio RECOVERY (braccio casirivimab + imdevimab)

Il 16 giugno 2021 è stato pubblicato un **preprint** contenente i **dati preliminari** di un braccio dello studio RECOVERY. Lo studio RECOVERY è un RCT in aperto, “*multiharm*” condotto in UK con il coordinamento della University of Oxford, che confronta differenti trattamenti in soggetti ospedalizzati con COVID-19 anche in ripetute successive randomizzazioni³, verso lo standard di cura: nel caso specifico vengono presentati i risultati della parte B dello studio che ha coinvolto 9.785 pazienti e in cui si confronta casirivimab + imdevimab + standard di cura vs il solo standard di cura in una popolazione di pazienti >12 anni e/o > 40 kg ricoverata per COVID. Lo studio è iniziato il 18 Settembre 2020 e terminato il 22 Maggio 2021; dall’ottobre 2020 non sono stati reclutati pazienti che necessitavano di O₂ ad alti flussi o ventilazione meccanica.

L'esito primario era la mortalità per tutte le cause a 28 giorni. Gli esiti secondari erano il tempo alla dimissione dall'ospedale e, tra i pazienti non sottoposti a ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione, l'esito composito della ventilazione meccanica invasiva (inclusa l'ossigenazione extracorporea a membrana) o la morte. È importante sapere che da ottobre 2020 è stato sospeso il reclutamento dei pazienti ventilati meccanicamente o con O₂ ad alto flusso per il sospetto di un possibile aumentato rischio nei pazienti ospedalizzati trattati con anticorpi monoclonali. La Figura 4 bis illustra il confronto di interesse

Figura 4 bis: descrizione schematica dello studio di fase I/III che coinvolge l’associazione di casirivimab e imdevimab.



NB i numeri in figura si riferiscono ai pazienti valutati per efficacia al follow-up. Rispetto agli altri trattamenti assunti i due gruppi a confronto sembrano bilanciati: 1/4 di loro aveva assunto anche remdesivir, 1/7 aveva assunto anche tocilizumab.

L'età media dei partecipanti allo studio era di 61,9 anni (DS 14,5) e il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi era di 9 giorni (IQR da 6 a 12 giorni) nella popolazione totale e di 7 giorni nei sieronegativi. Al momento della randomizzazione, 9.169 (94%) pazienti stavano ricevendo corticosteroidi e 5.272 (54%) erano sieropositivi al basale per anticorpi IgG anti-Spike, mentre 3.153 (32%) erano sieronegativi e lo stato sierologico era sconosciuto per 1.360 (14%).

La Tabella 9 presenta in modo riassuntivo i principali risultati dello studio, da cui risulta una efficacia del farmaco nei pazienti negativi agli anticorpi anti SARS-COV 2 su esiti “hard” quali la mortalità per tutte le cause ed il peggioramento dell’insufficienza respiratoria. Tale risultato non si osserva se si considera l’intera popolazione studiata comprendente pazienti positivi agli anticorpi anti SARS-COV 2, pazienti negativi e i casi in cui la determinazione degli anticorpi non è stata effettuata.

³ In particolare, 4.535 pazienti sono stati anche randomizzati a colchicina vs *usual care* (2.238 [46%] del gruppo REGEN-COV vs 2.297 [46%] del gruppo *usual care*); 5.507 sono stati anche randomizzati ad aspirina vs *usual care* (2.665 [55%] del gruppo REGEN-COV vs 2.842 [57%] del gruppo *usual care*) e 1.772 pazienti sono stati anche randomizzati a baricitinib vs *usual care* (889 [18%] del gruppo REGEN-COV vs 883 [18%] del gruppo di *usual care*). In fine il gruppo in oggetto include pazienti assegnati a tocilizumab (185/4839 [4%] nel braccio REGEN-COV e 271/4946 [5%] nel braccio *usual care*).

Tabella 9. Esito clinico principale e principali esiti secondari nell'intera popolazione studiata e nei pazienti negativi al dosaggio degli anticorpi anti SARS-COV 2.

esito	casirivimab (4 g) + imdevimab (4 g) solo sieronegativi	Usual care Solo sieronegativi	casirivimab (4 g) + imdevimab (4 g) tutti i pz. trattati	Usual care tutti i pz. trattati
N. pz. valutati	1.633	1.520	4.839	4.946
Esito primario: mortalità per tutte le cause a 28 gg				
N. eventi (%)	396 (24%)	451 (30%)	944 (20%)	1.026 (21%)
Differenza assoluta (%)	- 6%		-1%	
rate ratio	0,80 [95% CI 0,70-0,91]		0,94 [95% CI 0,86-1,03]	
Esito secondario: Dimessi vivi dall'ospedale				
N. eventi (%)	1.046 (64%)	878 (58%)	3.375 (70%)	3.413 (69%)
Differenza assoluta (%)	6%		1%	
rate ratio	1,19 [95% CI 1,08-1,30]		1,01 [95% CI 0,97-1,07]	
Esito secondario: ventilazione meccanica o morte a 28 gg				
N. eventi (%)	487/1599 (30%)	542/1484 (37%)	1089/4556 (24%)	1151/4642 (25%)
Differenza assoluta (%)	-7%		-1%	
rate ratio	0,83 [95% CI 0,75-0,92]		0,96 [95% CI 0,90-1,04]	

Tali risultati sembrano indipendenti dalle altre randomizzazioni.

Per quanto riguarda i dati di sicurezza non sono state evidenziate differenze significative nella progressione verso l'insufficienza renale, nella mortalità non COVID, nelle aritmie cardiache, nelle trombosi o sanguinamenti maggiori sia nella popolazione sieronegativa, sia nella popolazione totale.

Per quanto riguarda le reazioni all'infusione (entro 72 ore dalla randomizzazione), sono disponibili informazioni solo per 1.792 pazienti nel gruppo REGEN-COV e 1.714 nel gruppo di controllo: la frequenza di febbre (4% contro 3%), ipotensione improvvisa (4% contro 2%), ed eventi trombotici (2% contro 1%) è stata marginalmente più alta nel gruppo REGEN-COV, ma i dati presentati sono solo descrittivi.

Tali risultati saranno sottoposti alle autorità regolatorie (FDA, EMA) per valutare una eventuale estensione d'uso dell'associazione casirivimab + imdevimab ai pazienti ricoverati per COVID-19 che non presentano anticorpi anti SARS-COV-2 al momento del ricovero. In Italia il farmaco in questo specifico setting è stato autorizzato da AIFA (GU 209 del 1° settembre 2021).

Commenti allo studio

Si tratta dei risultati preliminari di un unico braccio di uno studio *multiharm* con disegno adattativo controllato in aperto, indipendente, su pazienti ospedalizzati ed i cui risultati sono ancora disponibili esclusivamente in forma di preprint. Né EMA, né FDA si sono finora espresse rispetto all'utilizzo di tali farmaci nel setting in oggetto. Gli esiti valutati sono rilevanti per la pratica clinica. La popolazione studiata è numericamente elevata ed adeguata, anche se lo stesso paziente può essere stato oggetto di più di una randomizzazione, rendendo quindi importante valutare complessivamente i risultati, per escludere totalmente che la randomizzazione fattoriale possa avere condizionato i risultati dei singoli bracci.

Le caratteristiche dei pazienti al baseline sono ben descritte e sembrano ben bilanciate anche rispetto agli altri farmaci sperimentali assunti; viene anche presentato un confronto fra le caratteristiche al basale dei sieropositivi rispetto ai sieronegativi ed un'analisi di sensibilità.

La qualità globale delle prove può essere definita moderata (downgrade: -1 per Risk of Bias); inoltre, l'assenza di dati valutati da EMA o da FDA o presenti in una pubblicazione "peer reviewed" non consente attualmente di essere completamente confidenti sui risultati.

RACCOMANDAZIONE 3: casirivimab (4.000 mg) + imdevimab (4.000 mg) EV (unica somministrazione)

Il gruppo di lavoro, sulla base delle evidenze valutate, ritiene che nei soggetti:

- **≥12 anni (e almeno 40 kg),**
- **ospedalizzati per COVID-19,**
- **sieronegativi per anticorpi (IgG) anti SARS-CoV-2 *,**
- **che non necessitano di ossigenoterapia ad alti flussi o di procedure di ventilazione meccanica per condizione correlata al COVID-19**

*NB i pazienti per i quali non è disponibile un dosaggio degli anticorpi anti SARS-CoV-2 non potranno essere trattati

l'utilizzo di casirivimab (4.000 mg) + imdevimab (4.000 mg) dovrebbe sempre essere considerato.

(Raccomandazione forte², basata su prove di efficacia di qualità moderata)

² Secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata ad una popolazione selezionata. Nella definizione della strategia terapeutica si dovrebbero considerare benefici e rischi attesi, esplorando le aspettative e i valori dei pazienti e discutendo con loro i risultati attesi e le possibili alternative. Una **raccomandazione forte**, poiché espressione globale di un minor grado di incertezza, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti/condizioni con le caratteristiche indicate.

SOTROVIMAB

Alcune informazioni per l'uso

La soluzione per infusione di sotrovimab (500 mg) deve essere somministrata per via EV (per caduta o bolo ev), da un operatore Sanitario qualificato; la modalità della preparazione e della somministrazione sono definite in scheda tecnica, la durata dell'infusione è di 30 minuti. È prevista un'unica somministrazione.

Durante la somministrazione, sottoporre i pazienti a monitoraggio clinico e tenerli in osservazione per almeno 1 ora dopo il completamento dell'infusione.

Sotrovimab può essere somministrato solo in ambienti in cui gli operatori sanitari hanno accesso immediato ai medicinali per il trattamento di una grave reazione all'infusione, come l'anafilassi.

È un anticorpo monoclonale IgG1 umano ricombinante che si lega ad un epitopo altamente conservato (l'anticorpo deriva originariamente da un paziente che aveva contratto la SARS-CoV-1) sul dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike di SARS-CoV-2, ma che non compete con il legame al recettore cellulare ACE-2. L'anticorpo è stato modificato per aumentarne l'emivita, la distribuzione nella mucosa respiratoria ed il legame col recettore RBD della proteina Spike.

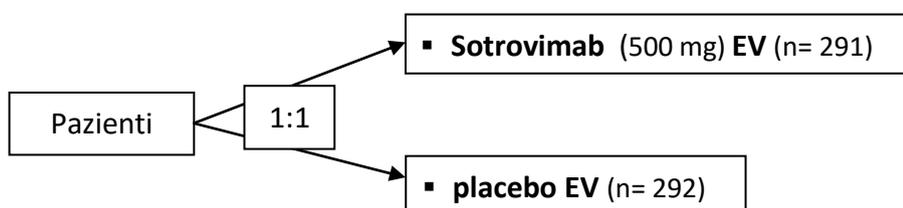
Le prove di efficacia ad oggi disponibili sono rappresentate da:

un RCT (COMET-ICE) di fase I/II/III in doppio cieco, vs placebo attualmente in corso che ha arruolato 1.057 pazienti non ospedalizzati, di cui non è stata pubblicata alcuna analisi, anche parziale. Gli unici dati disponibili derivano dall'*harmonised scientific opinion* pubblicata da EMA il 21 maggio 2021.

I dati presentati da EMA si riferiscono ad una analisi ad interim su 583 pazienti adulti non ospedalizzati (con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 confermata) con una sintomatologia lieve-moderata, e ad alto rischio di sviluppare complicanze. I pazienti dovevano avere almeno una delle seguenti comorbidità: diabete, obesità (BMI >30) malattia renale cronica, scompenso cardiaco congestizio, BPCO, asma da moderata a grave, età \geq 55 anni che presentavano uno o più sintomi di COVID-19 da non più di 5 giorni e una saturazione di O₂ \geq 94% in AA, senza necessità di ossigeno supplementare. I pazienti con COVID-19 grave o che necessitavano di supplementazione di O₂ o di ricovero erano esclusi dallo studio.

Lo studio è stato costruito secondo lo schema riportato nella Figura 6

Figura 6: descrizione schematica dello studio di fase II/III che coinvolge sotrovimab in monoterapia.



La popolazione studiata aveva un'età mediana di 53 anni (range: 18-96. Il 22% era \geq 65 anni, l'11%>70 anni), la patologia era lieve nel 40,4% e moderata nel 59,3%; Il 70,7% dei pazienti è stato considerato ad alto rischio di evolvere verso una forma grave. Il 58% dei pazienti sono stati trattati entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi, il 42% entro 4-5 giorni. I tre fattori di rischio più rappresentati erano: obesità nel 63% dei casi, l'età \geq 55 anni nel 47% dei casi e diabete in trattamento farmacologico nel 23% dei casi.

L'esito primario dello studio era rappresentato dalla percentuale di pazienti che, al giorno 29 dopo l'infusione, avevano presentato una progressione della malattia (definita come necessità di almeno 24 ore di ricovero o morte per ogni causa). I risultati sono illustrati nella Tabella 10.

La Tabella 11 riporta i risultati relativamente ai principali esiti secondari, valutati al giorno 29: accessi al PS, ospedalizzazioni, o morti per tutte le cause, progressione verso forme gravi o critiche di insufficienza respiratoria e mortalità per tutte le cause.

L'analisi dei risultati per quanto riguarda la variazione della carica virale, non è disponibile poiché mancano i dati di viremia per la maggior parte dei pazienti arruolati nello studio.

Tabella 10. Percentuale di pazienti che raggiungono l'esito primario al giorno 29.

	Sotrovimab (500 mg EV)	Placebo
N. di pazienti valutati	291	292
Esito primario Ospedalizzati per >24 h o morti per tutte le cause al gg 29	3/291 (1%) 0 in ICU	21/292 (7%) 5 in ICU
Riduzione assoluta del rischio	-6%	
Riduzione Relativa del rischio (aggiustata) [IC]	0,15 [IC 97,24%: 0,04-0,56]	

Tabella 11. Principali esiti secondari

	Sotrovimab (500 mg EV)	Placebo
N. di pazienti valutati	291	292
Accessi al PS, ospedalizzazioni, o morti per tutte le cause al giorno 29	6/291 (2%)	28/292 (10%)
Progressione verso forme gravi o critiche di insuff. respiratoria al giorno 29	2/291 (<1%) (0 in O ₂ alti flussi ventilaz mecc.)	19/292 (7%) (7 in O ₂ alti flussi ventilaz mecc.)
Mortalità per tutte le cause al giorno 29	0/291 (0%)	1/292 (<1%)

Dati di sicurezza

I dati di sicurezza considerati da EMA ed FDA derivano da un'analisi ad interim dello studio COMET-ICE, ancora in corso, in cui sono stati valutati 868 pazienti fino al giorno 15.

Tutte le reazioni avverse correlate all'infusione sono state di entità lieve e moderata. L'unica reazione avversa segnalata con una frequenza $\geq 1\%$ nel gruppo sotrovimab è stata la diarrea (<1% nel gruppo placebo).

Nella tabella 13 sono riportati gli eventi avversi segnalati con una frequenza >1%. Nel *fact sheet* FDA è riportato tra gli eventi avversi con frequenza $\geq 1\%$ anche il rash cutaneo (2% dei pazienti trattati con sotrovimab).

Tabella 12. Elenco dei principali eventi avversi con frequenza >1%

	Sotrovimab 500 mg (N=430)	Placebo (N= 438)
Polmonite da COVID-19	4/430 (<1%)	14/438 (3%)
Mal di testa	3/430 (<1%)	9/438 (2%)
Polmonite	0	7/438 (2%)
Disidratazione	0	5/438 (1%)
Dispnea	2/430 (<1%)	5/438 (1%)
Nausea	4/430 (<1%)	5/438 (1%)
Diarrea	6/430 (1%)	3/438 (<1%)

Commenti allo studio

Si tratta di uno studio fase II/III in doppio cieco, vs placebo attualmente in corso, di cui non è stata pubblicata alcuna analisi, anche parziale. Gli unici dati disponibili derivano dall'*harmonised scientific opinion* pubblicata da EMA il 21 maggio 2021 e dal *factsheet* dell'FDA del 26 maggio 2021, che descrivono sommariamente i risultati di un'analisi ad interim. Il numero di pazienti/esiti valutati nel protocollo dello studio è comunque ridotto, anche se simile a quello degli altri anticorpi monoclonali ad oggi disponibili. È presente una valutazione statistica dei risultati solo per quanto riguarda l'esito primario. La popolazione ad alto rischio non è sufficientemente definita. Gli eventi avversi sono presentati in modo descrittivo e limitato.

La qualità globale delle prove può essere definita molto bassa (downgrade: -1 per trasferibilità, -2 per imprecisione) e non consente di essere sufficientemente confidenti sulla solidità dei risultati.

RACCOMANDAZIONE 4: sotrovimab (500 mg) EV (unica somministrazione)

Il gruppo di lavoro, sulla base delle evidenze valutate e considerando il forte bisogno terapeutico nella gestione domiciliare dei pazienti COVID 19, ritiene che nei soggetti:

- ≥ 12 anni, (e almeno 40 kg),
- non ospedalizzati per COVID-19,
- ospedalizzati, ma che hanno contratto l'infezione in occasione di un ricovero per altra patologia,
- non in ossigenoterapia per COVID-19,
- con sintomi di grado lieve - moderato

l'utilizzo di **sotrovimab (500 mg)** dovrebbe essere riservato
esclusivamente ad un sottogruppo selezionato

con una sintomatologia insorta da non più di 7 gg* in cui, in assenza di alternative terapeutiche, il rischio di evolvere verso una forma grave di COVID-19 è considerato dal clinico **molto elevato**.

Non esistono ad oggi evidenze, da studi clinici, a favore o contro l'efficacia di sotrovimab nei pazienti vaccinati per COVID-19, o con anamnesi di pregresso COVID-19, che contraggono l'infezione.

Non viene quindi raccomandato il dosaggio routinario degli anticorpi prima della somministrazione del farmaco.

* sulla base di considerazioni fisiopatologiche e cliniche è ragionevole considerare la possibilità di eseguire la somministrazione oltre il 7° giorno dall'insorgenza dei sintomi nei soli pazienti immunodepressi con sintomi lievi-moderati che non hanno sviluppato anticorpi in corso dell'infezione e prolungata positività al tampone molecolare.

(Raccomandazione debole², basata su prove di efficacia di qualità molto bassa).

² Secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata ad una popolazione selezionata. Nella definizione della strategia terapeutica si dovrebbero considerare benefici e rischi attesi, esplorando le aspettative e i valori dei pazienti e discutendo con loro i risultati attesi e le possibili alternative. Una **raccomandazione forte**, poiché espressione globale di un minor grado di incertezza, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti/condizioni con le caratteristiche indicate.

Varianti virali e anticorpi monoclonali

Tutti gli anticorpi monoclonali attualmente disponibili interagiscono col dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike di SARS-CoV-2. Tutte le mutazioni che determinano una modifica al dominio di legame sono potenzialmente in grado di annullare l'effetto del farmaco.

In realtà, delle numerosissime mutazioni virali continuamente individuate (a Febbraio 2021 erano 2.592) solo un numero limitato è in grado di ridurre/annullare l'efficacia di uno o più degli anticorpi monoclonali attualmente disponibili.

Particolarmente rilevanti fra le mutazioni di RBD sono quelle che interessano attualmente il nostro Paese e cioè:

- **N501Y, D614G, P681H**: presenti nella variante UK (variante alfa)
- **K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V**: presenti nella variante sudafricana (variante beta)
- **K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y**: presenti nella variante brasiliana (variante gamma),
- **L452R, T478K, D614G, P681R**: presenti nelle varianti di origine indiana (variante delta).

Il CDC, in collaborazione con un SARS-CoV-2 Interagency Group (SIG), ha classificato le varianti in:

- **Variant of Interest (VOI),**
- **Variant of Concern (VOC) e**
- **Variant of High Consequence (VOHC).**

Variante di interesse (VOI)

È una variante che presenta mutazioni a cui sono state associate modifiche al legame del recettore, ridotta neutralizzazione da parte di anticorpi generati da precedenti infezioni o vaccinazioni, ridotta efficacia dei trattamenti, potenziale impatto diagnostico o aumento della trasmissibilità o della gravità della malattia.

Una variante di interesse potrebbe richiedere una o più azioni di sanità pubblica appropriate, tra cui una maggiore sorveglianza della sequenza, una migliore caratterizzazione di laboratorio o indagini epidemiologiche per valutare la facilità con cui il virus si diffonde, la gravità della malattia, l'efficacia delle terapie e se i vaccini attualmente autorizzati continuano ad offrire protezione.

Variante che desta preoccupazione (VOC)

È una variante per la quale vi è evidenza di un aumento della trasmissibilità, di una malattia più grave (ad esempio, aumento dei ricoveri o dei decessi), importante riduzione della neutralizzazione da parte degli anticorpi generati durante una precedente infezione o vaccinazione, ridotta efficacia di trattamenti o vaccini o errori diagnostici.

Le varianti che destano preoccupazione potrebbero richiedere una o più azioni di salute pubblica appropriate, come la notifica all'OMS ai sensi del Regolamento sanitario internazionale, la segnalazione ai rispettivi organismi di controllo, sforzi locali o regionali per controllare la diffusione, aumento dei test per determinare l'efficacia dei vaccini e dei trattamenti disponibili. Sulla base delle caratteristiche della variante, ulteriori decisioni possono includere lo sviluppo di nuovi test diagnostici o la modifica di vaccini o trattamenti.

Nel nostro paese, le varianti attuali classificabili come VOC sono:

- **la variante UK (variante alfa, citata anche come variante B.1.1.7 o variante 20I/501Y.V1);**
- **la variante sudafricana (variante beta, citata anche come variante B.1.351 o 202012/02, poi 20H/501Y.V2);**
- **la variante brasiliana (variante gamma, citata anche come variante B.1.1.28 P.1 (o anche B.1.1.248 o VOC 202101/02 o 20J/501Y.V3);**
- **le varianti indiane (varianti delta), citate anche come B.1.617.1/2/3.**

Variante con importanti conseguenze (VOHC).

È una variante che determina un alto rischio con chiara evidenza che le misure di prevenzione o le terapie mediche disponibili hanno un'efficacia significativamente ridotta rispetto alle varianti circolanti in precedenza.

Oltre alle caratteristiche tipiche di una variante che desta preoccupazione, una variante con importanti conseguenze presenta anche le seguenti caratteristiche:

- **impatto sulle misure terapeutiche in corso,**
- **dimostrato fallimento della diagnostica,**
- **prove che suggeriscono una riduzione rilevante dell'efficacia dei vaccini, un numero sproporzionatamente elevato di casi di insuccesso del/dei vaccino/i oppure una protezione indotta dai vaccini molto bassa per le forme più gravi di COVID,**
- **sensibilità ridotta in modo rilevante a più farmaci autorizzati in emergenza o a terapie approvate,**
- **malattia clinicamente più grave e aumento dei ricoveri.**

Una variante con importanti conseguenze richiede la notifica all'OMS ai sensi del Regolamento sanitario internazionale, la segnalazione ai rispettivi organismi di controllo, un annuncio di strategie per prevenire o contenere la trasmissione e raccomandazioni per aggiornare trattamenti e i vaccini.

Attualmente non ci sono varianti SARS-CoV-2 che raggiungono il livello di alto rischio.

Rispetto alle varianti VOC di interesse per il nostro Paese, l'efficacia degli anticorpi monoclonali attualmente disponibili è stata valutata come segue dall'FDA:

La presenza di mutazioni in posizione K417N + E484K + N501Y (**variante sudafricana**) si associa ad una riduzione della sensibilità per bamlanivimab + etesevimab di oltre 300 volte (valutazione su virus SARS-COV-2 autentico), l'associazione casirivimab + imdevimab conserva globalmente la sensibilità anche se l'efficacia del solo casirivimab sembra essere ridotta (Tabelle 14 e 16).

La presenza di mutazioni in posizione K417T + E484K + N501Y (**variante brasiliana**) si associa ad una riduzione della sensibilità per bamlanivimab + etesevimab di oltre 200 volte (valutazione su pseudo virus SARS-COV-2), l'associazione di casirivimab + imdevimab conserva globalmente la sensibilità anche se l'efficacia del solo casirivimab sembra essere ridotta (Tabelle 13 e 15).

Sotrovimab conserva l'efficacia su entrambe le varianti (Tabella 17).

Tali valutazioni sono le uniche attualmente disponibili provenienti da autorità regolatorie. È importante precisare che i dati derivano quasi esclusivamente da studi in vitro, il loro significato clinico non è quindi ad oggi definito da studi clinici ad hoc di adeguata qualità.

Tabella 13. Dati di neutralizzazione virale di varianti di SARS CoV2 espresse in pseudovirus per l'associazione bamlanivimab + etesevimab (in rapporto 1:2).

Pseudotyped Virus-Like Particle Neutralization Data for SARS-CoV-2 Variant Substitutions with Bamlanivimab and Etesevimab Together (1:2 Molar Ratio)

Lineage with Spike Protein Substitution	Country First Identified	WHO Nomenclature	Key Substitutions Tested ^a	Fold Reduction in Susceptibility
B.1.1.7	UK	Alpha	N501Y	no change ^b
B.1.351	South Africa	Beta	K417N + E484K + N501Y	431 ^c
P.1	Brazil	Gamma	K417T + E484K + N501Y	252 ^c
B.1.617.2/AY.3	India	Delta	L452R + T478K	no change ^b
AY.1/AY.2 (B.1.617.2 sublineages)	India	Delta [+K417N] ^d	L452R + T478K + K417N	1,235 ^c
B.1.427/B.1.429	USA (California)	Epsilon	L452R	9 ^e
B.1.526 ^f	USA (New York)	Iota	E484K	30
B.1.617.1	India	Kappa	L452R + E484Q	6 ^e

^a For variants with more than one substitution of concern, only the substitution(s) with the greatest impact on activity is(are) listed. For B.1.351, P.1, B.1.427/B.1.429, B.1.526, B.1.617.1, B.1.617.2, and AY.1/AY.2 spike variants reflective of the consensus sequence for the lineage were tested.

^b No change: <5-fold reduction in susceptibility.

^c Bamlanivimab and etesevimab together are unlikely to be active against variants from this lineage.

^d Commonly known as "Delta plus."

^e Etesevimab retains activity against this variant.

^f Isolates of the B.1.526 lineage harbor several spike protein amino acid substitutions, and not all isolates contain the E484K substitution (as of February 2021).

Tabella 14. Dati di neutralizzazione virale di varianti di SARS CoV2 per l'associazione bamlanivimab + etesevimab (in rapporto 1:2).

Authentic^a SARS-CoV-2 Neutralization Data for Bamlanivimab and Etesevimab Together (1:2 Molar Ratio)

Lineage with Spike Protein Substitution	Country First Identified	WHO Nomenclature	Key Substitutions Tested ^b	Fold Reduction in Susceptibility
B.1.1.7	UK	Alpha	N501Y	no change ^c
B.1.351	South Africa	Beta	K417N + E484K + N501Y	>325
B.1.617.2/AY.3	India	Delta	L452R, T478K	no change ^c
B.1.427/B.1.429	USA (California)	Epsilon	L452R	11
B.1.526 ^d	USA (New York)	Iota	E484K	11

^a The B.1.1.7 variant was assessed using cell culture-expanded virus isolates and tested using an immunofluorescence based microneutralization assay and by plaque reduction assay; B.1.351 and B.1.617.2 variants were assessed using cell culture-expanded virus isolates and tested using a plaque reduction assay; the B.1.526/E484K and B.1.427/B.1.429/L452R substitutions were assessed using recombinant SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020 isolate with E484K or L452R) and tested using a plaque reduction assay.

^b For variants with more than one substitution of concern, only the one(s) with the greatest impact on activity is(are) listed.

^c No change: <5-fold reduction in susceptibility.

^d Isolates of the B.1.526 lineage harbor several spike protein amino acid substitutions, and not all isolates contain the E484K substitution (as of February 2021). This assay was conducted using recombinant SARS-CoV-2 with the E484K substitution only.

^e Commonly known as "Delta plus."

^f Etesevimab retains activity against this variant.

^f Isolates of the B.1.526 lineage harbor several spike protein amino acid substitutions, and not all isolates contain the E484K substitution (as of February 2021).

Entrambe le tabelle sono tratte da FDA (settembre 2021): <https://www.fda.gov/media/145802/download>

Tabella 15. Dati di neutralizzazione virale di varianti di SARS CoV2 espresse in pseudovirus per l'associazione casirivimab + imdevimab.

Pseudotyped Virus-Like Particle Neutralization Data for SARS-CoV-2 Variant Substitutions with Casirivimab and Imdevimab Together

Lineage with Spike Protein Substitution	Country First Identified	WHO Nomenclature	Key Substitutions Tested	Fold Reduction in Susceptibility
B.1.1.7	UK	Alpha	N501Y ^a	no change ^e
B.1.351	South Africa	Beta	K417N, E484K, N501Y ^b	no change ^e
P.1	Brazil	Gamma	K417T, E484K, N501Y ^c	no change ^e
B.1.427/B.1.429	USA (California)	Epsilon	L452R	no change ^e
B.1.526 ^f	USA (New York)	Iota	E484K	no change ^e
B.1.617.1/B.1.617.3	India	Kappa/no designation	L452R+E484Q	no change ^e
B.1.617.2/AY.3	India	Delta	L452R+T478K	no change ^e
AY.1/AY.2 ^g	India	Delta [+K417N]	K417N, L452R, T478K ^d	no change ^e
B.1.621/B.1.621.1	Colombia	No designation	R346K, E484K, N501Y	no change ^e
C.37	Peru	Lambda	L452Q+F490S	no change ^e

^a Pseudotyped VLP expressing the entire variant spike protein was tested. The following changes from wild-type spike protein are found in the variant: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Pseudotyped VLP expressing the entire variant spike protein was tested. The following changes from wild-type spike protein are found in the variant: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Pseudotyped VLP expressing the entire variant spike protein was tested. The following changes from wild-type spike protein are found in the variant: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d For AY.1: Pseudotyped VLP expressing the entire variant spike protein was tested. The following changes from wild-type spike protein are found in the variant: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e No change: ≤ 2 -fold reduction in susceptibility.

^f Not all isolates of the New York lineage harbor the E484K substitution (as of February 2021).

^g Commonly known as "Delta plus"

Tabella 16. Dati di neutralizzazione virale di varianti di SARS CoV2 per l'associazione casirivimab + imdevimab.

Authentic SARS-CoV-2 Neutralization Data for Casirivimab and Imdevimab Together using a Plaque Reduction Assay

SARS-CoV-2 Lineage	Country First Identified	WHO Nomenclature	Key Substitutions ^a	Fold Reduction in Susceptibility
B.1.1.7	UK	Alpha	N501Y	no change ^b
B.1.351	South Africa	Beta	K417N, E484K, N501Y	no change ^b
P.1	Brazil	Gamma	K417T, E484K, N501Y	no change ^b
B.1.617.1	India	Kappa	L452R, E484Q	no change ^b
B.1.617.2	India	Delta	L452R, T478K	no change ^b

^a Key substitutions occurring in receptor binding domain of spike protein which are associated with each lineage

^b No change: ≤ 2 -fold reduction in susceptibility.

Entrambe le tabelle sono tratte da FDA (settembre 2021): <https://www.fda.gov/media/145611/download>

Tabella 17. Dati di neutralizzazione virale di varianti di SARS CoV2 per sotrovimab

Lineage with Spike Protein Substitution	Key Substitutions Tested ^a	Fold Reduction in Susceptibility (Pseudotyped VLP)	Fold Reduction in Susceptibility (Authentic Virus)
B.1.1.7 (UK origin)	N501Y	No change ^b	No change ^b
B.1.351 (South Africa origin)	K417N + E484K + N501Y	No change ^b	No change ^b
P.1 (Brazil origin)	K417T + E484K + N501Y	No change ^b	No change ^b
B.1.427/B.1.429 (California origin)	L452R	No change ^b	nd ^d
B.1.526 (New York origin) ^c	E484K	No change ^b	nd ^d
B.1.617 (India origin)	L452R + E484Q	No change ^b	nd ^d

^a For variants with more than one substitution of concern, only the one(s) with the greatest impact on activity is (are) listed.

^b No change: <5-fold reduction in susceptibility

^c Not all isolates of the New York lineage harbor the E484K substitution (as of February 2021).

^d Not determined.

da FDA (maggio 2021): <https://www.fda.gov/media/149534/download>

Una recente pubblicazione di Nature riassume le principali resistenze sulle varianti alfa beta e delta delle due associazioni disponibili (Figura 7).

Figura 7. Percentuali di neutralizzazione per bamlanivimab ed etesevimab e per casirivimab ed imdevimab rispetto alle varianti virali alfa, beta e delta.

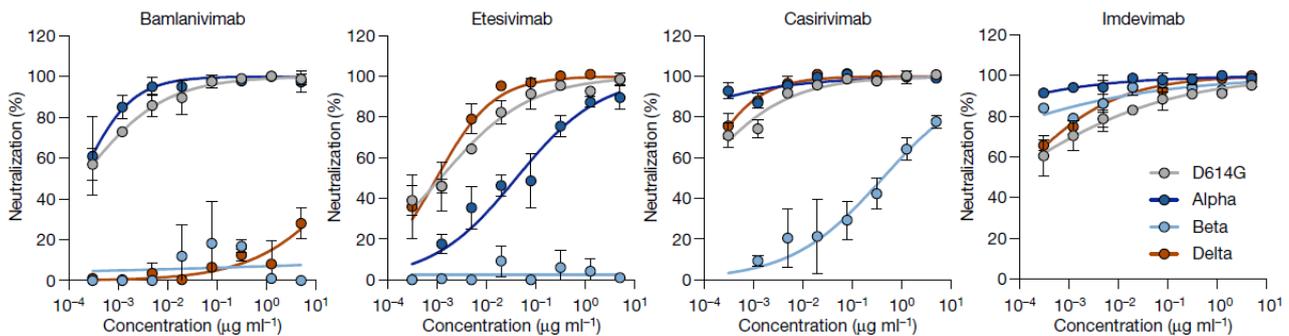


Fig. 1 | Neutralization of the SARS-CoV-2 variants D614G, Alpha, Beta and Delta by therapeutic monoclonal antibodies. Neutralization curves of monoclonal antibodies. Dose–response analysis of neutralization of the D614G

strain and the Alpha, Beta and Delta variants by four therapeutic monoclonal antibodies (bamlanivimab, etesevimab, casirivimab and imdevimab). Data are mean ± s.d. of four independent experiments.

Fonte: Delphine Planas et al. Nature 2021.

È inoltre possibile una consultazione on line in tempo reale sulle resistenze delle singole varianti agli anticorpi monoclonali disponibili derivate da studi in vitro: <https://covdb.stanford.edu/page/susceptibility-data/#table.1.virus.variants.and.spike.mutations.vs.monoclonal.antibodies>

Scelta del trattamento

La scelta dell'anticorpo monoclonale si dovrebbe basare sull'epidemiologia locale delle varianti di SARS-Cov-2 e sul profilo di efficacia dei singoli anticorpi monoclonali nei confronti delle varianti circolanti. Nel caso in cui la situazione epidemiologica sia caratterizzata dalla contemporanea circolazione di differenti varianti, la scelta in ciascun paziente dovrebbe basarsi sull'analisi dei profili mutazionali delle singole varianti o sul loro sequenziamento, allo scopo di identificare quella responsabile dell'infezione e di selezionare gli anticorpi più efficaci contro di essa. In tale contesto epidemiologico, qualora ciò non sia possibile, saranno da considerarsi preferibili gli anticorpi monoclonali che risultino efficaci su tutte le varianti circolanti al momento o sulla maggior parte di esse.

Nel caso in cui sia documentata la prevalenza selettiva (> 95%) di una singola variante in ambito regionale, la scelta del monoclonale non richiederà necessariamente indagini diagnostiche molecolari pre-terapia e si baserà sul profilo di efficacia degli anticorpi monoclonali disponibili su quella specifica variante. Quest'ultimo scenario è quello che caratterizza la fase epidemiologica attuale, si veda la Tabella 18.

Tabella 18. Monitoraggio delle varianti isolate nella Regione Emilia-Romagna dal 25 gennaio 2021 al 12 settembre 2021 (fonte: laboratori sequenziamento Servizio prevenzione collettiva e Sanità pubblica)

SETTIMANA	TIPO VARIANTE									TOT	
	Alpha	Beta	Gamma	Eta	B.1.1.7 + E484K	Kappa	Delta	Altro	No variante		
	%	%	%	%	%	%	%	%	%		
56	25/01-31/01	100.00									100.00
58	08/02-14/02	77.65			2.35					20.00	100.00
59	15/02-21/02	49.12	1.75							49.12	100.00
60	22/02-28/02	64.10		2.56						33.33	100.00
61	01/03-07/03	66.67								33.33	100.00
62	08/03-14/03	52.94		9.80						37.25	100.00
63	15/03-21/03	72.45		9.18	1.02					17.35	100.00
64	22/03-28/03	84.07		10.44	1.65	0.55				3.30	100.00
65	29/03-04/04	65.22		4.35	15.22					15.22	100.00
66	05/04-11/04	88.16			3.95				1.32	6.58	100.00
67	12/04-18/04	88.31		2.60	1.30				3.90	3.90	100.00
68	19/04-25/04	86.11	2.78	5.56	5.56						100.00
69	26/04-02/05	79.91		11.87					7.76	0.46	100.00
70	03/05-09/05	90.59		1.18					4.71	3.53	100.00
71	10/05-16/05	69.70		23.64	3.64				2.42	0.61	100.00
72	17/05-23/05	86.02		9.68			2.15		2.15		100.00
73	24/05-30/05	82.65		9.69	2.55			0.51	2.55	2.04	100.00
74	31/05-06/06	74.38	0.83	6.61	4.13		4.13	4.13	5.79		100.00
75	07/06-13/06	75.00		10.71	1.79				12.50		100.00
76	14/06-20/06	41.43	2.14	45.00	1.43			4.29	5.71		100.00
77	21/06-27/06	60.98		12.20	1.22			19.51	6.10		100.00
78	28/06-04/07	62.21	2.33	9.30				24.42	1.74		100.00
79	05/07-11/07	44.76		4.20	0.70			46.85	3.50		100.00
80	12/07-18/07	28.46						70.73	0.81		100.00
81	19/07-25/07	26.25		5.79				66.41	1.54		100.00
82	26/07-01/08	6.10						93.90			100.00
83	02/08-08/08	2.28		0.38				97.34			100.00
84	09/08-15/08	3.10		0.78				95.35	0.78		100.00
85	16/08-22/08	1.85		1.23				95.68	1.23		100.00
86	23/08-29/08	1.28						98.30	0.43		100.00
87	30/08-05/09	0.47						99.53			100.00
88	06/09-12/09							100.00			100.00

RACCOMANDAZIONE 5: scelta del trattamento in funzione delle varianti

Nella attuale situazione epidemiologica regionale in cui gli isolamenti virali riguardano per il 100% la variante delta, il GdL concorda che la scelta dell'anticorpo monoclonale non richiede l'esecuzione routinaria di indagini diagnostiche molecolari pre-terapia al fine di identificare la variante e dovrebbe basarsi sul profilo di efficacia degli anticorpi monoclonali disponibili. Bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab sono da considerare di efficacia sovrapponibile rispetto alla variante delta.

(Raccomandazione debole², basata su prove di efficacia di qualità molto bassa).

² Secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata ad una popolazione selezionata. Nella definizione della strategia terapeutica si dovrebbero considerare benefici e rischi attesi, esplorando le aspettative e i valori dei pazienti e discutendo con loro i risultati attesi e le possibili alternative.

Una **raccomandazione forte**, poiché espressione globale di un minor grado di incertezza, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti/condizioni con le caratteristiche indicate.

Conclusioni

Il Gruppo di lavoro ritiene che questa classe di farmaci possa rappresentare un importante supporto per la gestione dell'infezione da SARS-CoV 2 sulla base dei principi teorici che sono alla base del loro razionale d'uso e dei risultati di cui attualmente disponiamo. Molti sono gli anticorpi monoclonali (da soli o associati) che sono in fase di studio a vari livelli di avanzamento; fra questi alcuni si sono dimostrati in vitro particolarmente potenti/affini rispetto al target, alcuni sembrano presentare interessanti caratteristiche di resistenza rispetto alle varianti, alcuni sembrano possedere caratteristiche farmacocinetiche di grande interesse (es. durata di azione prolungata), altri vie di somministrazione più adeguate alla gestione territoriale (sottocute o intramuscolo).

È quindi di fondamentale importanza mantenere un occhio attento alle novità e collaborare alla produzione di prove di efficacia affidabili.

È altresì vero che i primi anticorpi monoclonali che si sono affacciati all'uso clinico sono stati selezionati e studiati in tempi molto brevi ed inusuali rispetto alle regole normalmente applicate nella ricerca farmacologica. È quindi comprensibile che l'affidabilità dei risultati dei pochi studi pubblicati e dei dati preliminari presentati sia limitata e che siano necessarie ulteriori conferme prima di trasformare questi farmaci in una solida e maneggevole arma terapeutica. Per tale ragione sia FDA sia EMA ne hanno consentito l'uso nell'ambito dell'emergenza pandemica senza concedere un'autorizzazione formale alla commercializzazione.

RACCOMANDAZIONE 6

Il Gruppo di lavoro ritiene che, al fine di definire meglio il posto in terapia degli anticorpi monoclonali, sia indispensabile aumentare le attuali conoscenze.

Invita quindi i clinici a contribuire a ciò partecipando ogniqualvolta possibile agli studi clinici in corso o di prossima programmazione*.

*Tali studi potrebbero valutare anche un'ipotesi di utilizzo non allineata con le attuali raccomandazioni.

MODALITÀ ORGANIZZATIVE

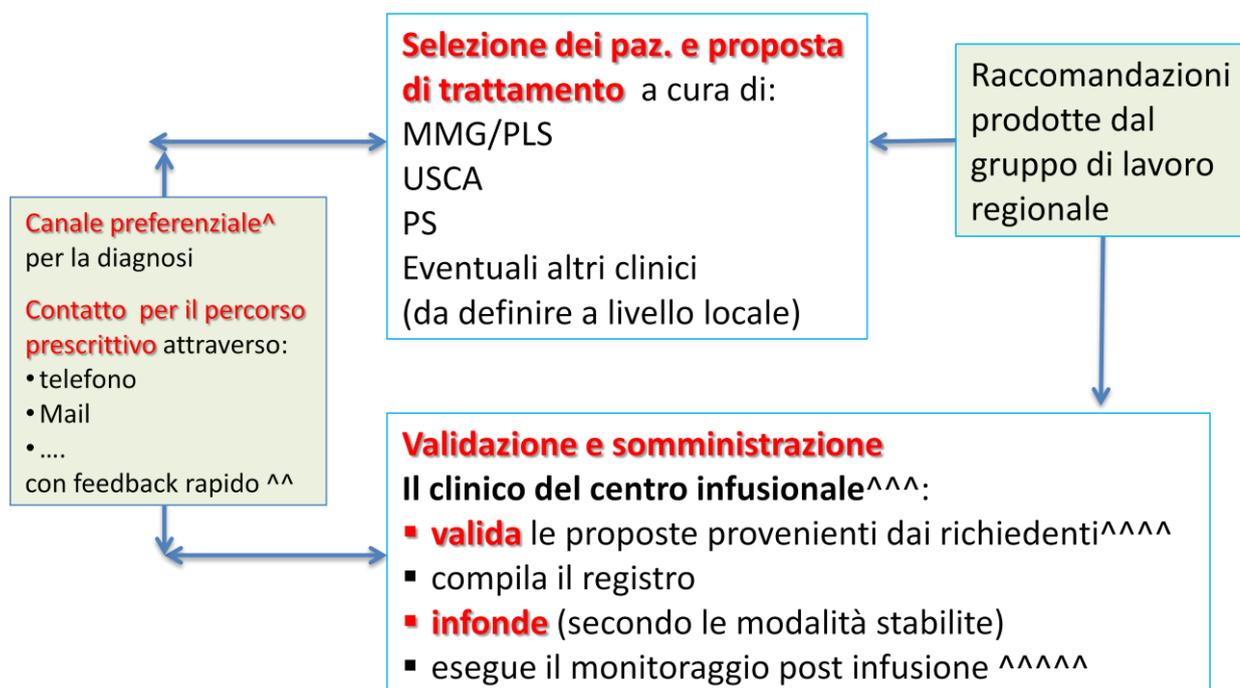
Sia FDA, sia l'Agencia canadese, sia EMA, sia AIFA in assenza di dati di sicurezza sufficientemente solidi e di un'esperienza clinica, raccomandano che l'infusione del farmaco avvenga nell'ambito di una struttura ospedaliera o comunque in un setting che consenta una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi. Tale raccomandazione, considerato che il farmaco è indicato in pazienti gestiti a domicilio, impone la definizione di modalità organizzative appropriate.

Il GdL, in considerazione del particolare momento storico, e delle diverse modalità organizzative che le Aziende Sanitarie stanno applicando per la gestione domiciliare dei pazienti con COVID-19, ritiene che ogni Azienda Sanitaria, debba individuare, fra quelle di seguito elencate, l'opzione organizzativa che meglio si applica/adatta alla propria realtà. Entrambe le opzioni prevedono che:

- la selezione dei pazienti e la proposta di trattamento avvenga a livello territoriale
- si individui una figura ospedaliera che validi la proposta terapeutica ed abbia l'accesso al registro AIFA al fine di avere la fornitura del farmaco da parte della farmacia ospedaliera. Ciò dovrà avvenire in stretta collaborazione con il livello territoriale.
- si definisca il luogo, la modalità di infusione e di monitoraggio post infusione.

Per maggiore omogeneità i principi generali elencati nelle due opzioni dovrebbero essere sempre rispettati.

Opzione 1: somministrazione in ambiente ospedaliero



^ Organizzazione di un percorso accelerato del tampone molecolare nell'ambito delle modalità già definite a livello aziendale. Si informa che è stato predisposto un flag sulla richiesta del tampone (portale Sole) per indicare che il paziente è candidato al trattamento con Ab monoclonali.

^^ La somministrazione degli anticorpi monoclonali deve avvenire il più precocemente possibile e comunque non oltre 5 giorni dalla comparsa dei sintomi.

^^^ Il centro infusionale è designato a livello locale scegliendo fra le strutture che possono consentire l'accesso e la gestione di un paziente con COVID in atto. Tutti i clinici dei centri infusionali dovranno essere abilitati ad accedere al registro AIFA. Il registro dovrà essere chiuso a 30 giorni dall'infusione compilando la pagina di fine trattamento.

^^^^ Dovrà essere definito un percorso che consenta una rapida interazione fra chi propone e chi valida il trattamento al fine di organizzare al meglio il trasferimento del paziente.

^^^^^ Il monitoraggio durante e nell'ora successiva al termine dell'infusione prevede controlli di: SpO₂, PA, FC. Si veda anche l'allegato 1 al paragrafo precauzioni ed avvertenze.

Opzione 2: somministrazione al domicilio del paziente



- * Organizzazione di un percorso accelerato del tampone molecolare nell'ambito delle modalità già definite a livello aziendale. Si informa che è stato predisposto un flag sulla richiesta del tampone (portale Sole) per indicare che il paziente è candidato al trattamento con Ab monoclonali.
- ** La somministrazione degli anticorpi monoclonali deve avvenire il più precocemente possibile o comunque non oltre 5 giorni rispetto alla comparsa dei sintomi.
- *** Il centro COVID/la centrale di coordinamento COVID è designato e organizzato a livello locale. I clinici del centro COVID o della centrale di coordinamento dovranno essere abilitati ad accedere al registro AIFA. Il registro dovrà essere chiuso a 30 giorni dall'infusione compilando la pagina di fine trattamento.
- **** Dovrà essere definito un percorso che consenta una rapida interazione fra chi propone e chi valida il trattamento al fine di organizzare al meglio la somministrazione in sicurezza al domicilio del paziente.
- ***** Il monitoraggio durante e nell'ora successiva al termine dell' infusione prevede controlli di: SpO₂, PA, FC. Si veda anche l'allegato 1 al paragrafo precauzioni ed avvertenze.

Le regole della Farmacovigilanza

La segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse comparse nella pratica clinica a seguito della somministrazione di un farmaco può consentire di identificare elementi di sicurezza non noti (non emersi durante la fase di sviluppo sperimentale del farmaco o nuovi aspetti di eventi avversi noti). Tale concetto è particolarmente rilevante se riferito a farmaci, come gli anticorpi monoclonali o i vaccini anti SARS COV2 che sono stati valutati attraverso studi di breve durata ed eseguiti in emergenza, talvolta su numeri limitati di pazienti. La farmacovigilanza ha quindi a maggior ragione l'obiettivo di colmare le inevitabili lacune lasciate dalle sperimentazioni cliniche e consentire, alle autorità preposte, di rivedere continuamente il rapporto benefico/rischio dei farmaci.

La raccolta di sospette ADR attraverso la Farmacovigilanza rappresenta pertanto un'importante fonte di informazioni per aumentare la sicurezza dei trattamenti.

In sede di somministrazione degli anticorpi monoclonali è importante:

- prestare particolare attenzione alla possibile comparsa di reazioni avverse nelle fasi immediatamente successive alla somministrazione e, qualora compaiano, di compilare la scheda di segnalazione disponibile sul sito www.vigifarmaco.it;
- in sede di compilazione della scheda riportare:
 - la descrizione dell'evento/diagnosi e la definizione della sua gravità
 - l'indicazione del nome e del lotto dell'anticorpo monoclonale somministrato;
 - l'indicazione della distanza temporale fra la somministrazione e la comparsa dell'evento, la sua evoluzione nel tempo e l'esito.
- avere cura di sensibilizzare il paziente sull'importanza della segnalazione dal momento in cui torna al proprio domicilio dopo la somministrazione dell'anticorpo monoclonale, consegnandogli la **Guida per il cittadino**, predisposta dal Centro regionale di Farmacovigilanza, che sintetizza le modalità di segnalazione (Allegato 6 al presente documento).

Bibliografia

- DECRETO 6 febbraio 2021: Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19. GU n. 32 del 08.02.2021
<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/02/08/21A00788/SG>
- DECRETO 12 luglio 2021. Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base dell'anticorpo monoclonale sotrovimab e proroga del decreto 6 febbraio 2021. GU n. 180 del 29.07.2021. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/07/29/21A04521/sg>
- DETERMINA 9 marzo 2021: Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale bamlanivimab, ai sensi del decreto 6 febbraio 2021. Determina DG n. 274/2021). (21A01534) (GU n.58 del 9-3-2021)
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-03-09&atto.codiceRedazionale=21A01534&elenco30giorni=false
- EMA: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product bamlanivimab available for use
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/eli-lilly-company-limited-antibody-combination-bamlanivimab/etesevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf
- FDA: fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab.
<https://www.fda.gov/media/145802/download>
- EMA: casirivimab and imdevimab (REGN-COV2): Conditions of use, conditions for distribution, patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product available for use <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>
- FDA fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab <https://www.fda.gov/media/145802/download>
- FDA: fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) <https://www.fda.gov/media/145611/download>
- EMA: EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19>
- EMA: EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19>
- Chen P, et Al.: SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19 N Engl J Med 2021;384:229-37. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2029849>
- Robert L. Gottlieb R L: Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19 A Randomized Clinical Trial JAMA. doi:10.1001/jama.2021.020 Published online January 21, 2021.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775647>
- Weinreich D.M. et Al REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035002>
- Wang P et Al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 to antibody neutralization. *bioRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.428137v2>.
- Chinese Antibody Society: COVID-19 antibody therapeutics tracker: a global online database of antibody therapeutics for the prevention and treatment of COVID-19
<https://chineseantibody.org/covid-19-track/>
- DETERMINA 17 marzo 2021 Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale bamlanivimab-etesevimab. (Determina n. DG/318/2021). (GU n.66 del 17.03.2021)
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-03-17&atto.codiceRedazionale=21A01719&elenco30giorni=false
- NIH: Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>

- Casirivimab and imdevimab in patients admitted to 3 hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, 4 controlled, open-label, platform trial Preprint (16 giugno 2021) <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>
- Delphine Planas et Al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization Nature **596**: 276–280, 2021 <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03777-9>
- DETERMINA 4 agosto 2021. Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale sotrovimab, ai sensi del decreto 12 luglio 2021. (Determina n. DG 911/2021). GU n. 187 del 06.08.2021 https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-08-06&atto.codiceRedazionale=21A04883&elenco30giorni=false
- DETERMINA 30 agosto 2021. Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale casirivimab-imdevimab. Annullamento e sostituzione della determina n. 912 del 4 agosto 2021. (Determina n. DG/978/2021). GU n. 209 del 01.09.2021 https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-09-01&atto.codiceRedazionale=21A05211&elenco30giorni=true
- DETERMINA 14 giugno 2021. Modifica della definizione delle modalita' e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale bamlanivimab-etesevimab. (Determina n. DG/697/2021). https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-06-16&atto.codiceRedazionale=21A03705&elenco30giorni=false
- COMUNICATO. Rettifica dell'allegato 1 alla determina n. 697 del 14 giugno 2021, recante: «Modifica della definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale bamlanivimab-etesevimab». GU n. 217 del 10.09.2021 https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-09-10&atto.codiceRedazionale=21A05308&elenco30giorni=false

Allegato 1
Bamlanivimab+Etesevimab

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

▼ Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Questi medicinali non sono stati ancora completamente studiati e non hanno ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'8 febbraio 2021, n. 32.

1. DENOMINAZIONE DEI MEDICINALI

Bamlanivimab ed etesevimab sono due farmaci differenti.

Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione

Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 700 mg di bamlanivimab in 20 mL (35 mg/mL).

Bamlanivimab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 700 mg di etesevimab in 20 mL (35 mg/mL).

Etesevimab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.



3. FORMA FARMACEUTICA

Bamlanivimab

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è da limpido a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo o leggermente marrone.

Etesevimab

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è da limpido a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo o leggermente marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bamlanivimab ed etesevimab in associazione sono indicati per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa.

Tale frase è stata sostituita da: tra i possibili fattori di rischio si includono i seguenti: (tratto da GU n.217 del 10 settembre 2021)
~~Si definiscono ad alto rischio i pazienti che soddisfano almeno uno dei seguenti criteri:~~

- indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) ≥ 30 , oppure $>95^{\circ}$ percentile per età e per genere
- Insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi
- diabete mellito non controllato (HbA1c $>9,0\%$ 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- immunodeficienza primitiva o secondaria
- età >65 anni
- malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)
- broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- epatopatia cronica [Con seguente box di warning: "*gli anticorpi monoclonali non sono stati studiati in pazienti con compromissione epatica moderata o severa*".]
- emoglobinopatie
- patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative

COVID-19 deve essere di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e confermata da positività di esame virologico diretto per SARS-CoV-2. Il trattamento è possibile oltre i 10 giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-COV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.



Nessun beneficio clinico è stato osservato con l'associazione bamlanivimab ed etesevimab nei pazienti ospedalizzati per COVID-19. Pertanto, bamlanivimab ed etesevimab in associazione non devono essere usati in pazienti che:

- sono ospedalizzati per COVID-19
- ricevono ossigenoterapia per COVID-19
- necessitano, a causa di COVID-19, di un aumento del flusso di ossigenoterapia cronica già in atto per comorbidità preesistente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un medico adeguatamente formato. L'utilizzo di bamlanivimab ed etesevimab in associazione è limitato alle strutture sanitarie che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse severe (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose raccomandata è una singola infusione di 700 mg di bamlanivimab (1 flaconcino) e 1 400 mg di etesevimab (2 flaconcini) somministrata il più precocemente possibile dall'esito positivo del test per SARS-CoV-2 e comunque entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia di bamlanivimab ed etesevimab in bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni.

Uso geriatrico

Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti di età ≥ 65 anni.

Compromissione renale

Non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

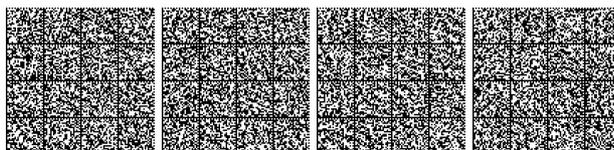
Non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. Bamlanivimab ed etesevimab non sono stati studiati in pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Modo di somministrazione

Preparazione

La soluzione per infusione di bamlanivimab ed etesevimab in associazione deve essere preparata da un operatore sanitario qualificato utilizzando una tecnica asettica, come di seguito indicato:

- reperire i materiali necessari per la preparazione:
 - sacca per infusione sterile preriempita in polivinilcloruro (PVC) o in PVC rivestito in polietilene (PE). Scegliere una delle seguenti dimensioni:
 - sacca per infusione preriempita da 50 mL, 100 mL, 150 mL o 250 mL contenente cloruro di sodio per preparazioni iniettabili allo 0,9% (vedere **Tabella 1** e **Tabella 2**);



- un flaconcino di bamlanivimab (700 mg/20 mL) e due flaconcini di etesevimab (700 mg/20 mL);
- bamlanivimab ed etesevimab sono forniti in flaconcini monodose individuali ma vengono somministrati insieme utilizzando una singola sacca per infusione;
- rimuovere un flaconcino di bamlanivimab e due flaconcini di etesevimab dal frigorifero dove sono stati conservati e lasciarli stabilizzare a temperatura ambiente per circa 20 minuti prima della preparazione. **Non esporre a fonti di calore dirette. Non agitare i flaconcini;**
- ispezionare visivamente i flaconcini di bamlanivimab ed etesevimab per rilevare la presenza di particelle e alterazioni del colore;
 - bamlanivimab ed etesevimab sono soluzioni da limpide a opalescenti e da incolore a leggermente gialle o leggermente marroni;
- prelevare 20 mL di bamlanivimab da un flaconcino da 20 mL e 40 mL di etesevimab da due flaconcini da 20 mL ciascuno e iniettare tutti i 60 mL in una sacca preriempita di cloruro di sodio per preparazioni iniettabili allo 0,9% per infusione endovenosa (vedere **Tabella 1** o **Tabella 2**);
- scartare l'eventuale prodotto rimasto nei flaconcini;
- capovolgere delicatamente la sacca per infusione endovenosa manualmente per circa 10 volte per miscelare. **Non agitare;**
- questi prodotti sono privi di conservanti e pertanto la soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente;
 - se non è possibile la somministrazione immediata, conservare la soluzione diluita per infusione per un massimo di 24 ore a temperatura refrigerata (2 °C - 8 °C) o fino a 7 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C), incluso il tempo di infusione. Se la soluzione viene conservata in frigorifero, lasciarla stabilizzare a temperatura ambiente per circa 20 minuti prima della somministrazione.

Somministrazione

La soluzione per infusione di bamlanivimab ed etesevimab deve essere somministrata da un operatore sanitario qualificato.

- Reperire i materiali per l'infusione:
 - set per infusione in polivinilcloruro (PVC) o in PVC rivestito in polietilene (PE)
 - è fortemente raccomandato l'utilizzo di un filtro in linea o aggiuntivo da 0,2/0,22 micron in polietersulfone (PES)
- collegare il set per infusione alla sacca per infusione endovenosa;
- effettuare il priming del set di infusione;
- somministrare l'intera soluzione per infusione presente nella sacca mediante pompa o per gravità in base alla dimensione della sacca per infusione utilizzata (vedere **Tabella 1 per pazienti di peso corporeo ≥50 kg** o **Tabella 2 per pazienti di peso corporeo <50 kg**). Vista la possibilità di un riempimento in eccesso delle sacche preriempite con soluzione fisiologica, è necessario somministrare per intero la soluzione contenuta nella sacca per evitare un sottodosaggio;
- la soluzione per infusione preparata non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali. La compatibilità dell'iniezione di bamlanivimab ed etesevimab con soluzioni per infusione endovenosa e medicinali diversi da cloruro di sodio allo 0,9% non è nota;



- una volta completata l'infusione, **effettuare il flush del set di infusione** con cloruro di sodio allo 0,9% per garantire l'erogazione della dose richiesta;
- durante la somministrazione, sottoporre i pazienti a monitoraggio clinico e tenerli in osservazione per almeno 1 ora dopo il completamento dell'infusione;
- se si rende necessario sospendere l'infusione per una reazione correlata all'infusione, scartare l'eventuale prodotto residuo;
- l'uso di dispositivi di trasferimento a sistema chiuso (CSTD), pompe elastomeriche e trasporto pneumatico con bamlanivimab non è stato studiato.

Tabella 1. Istruzioni per la diluizione e la somministrazione raccomandate dell'associazione di bamlanivimab ed etesevimab per infusione EV in pazienti con peso corporeo ≥ 50 kg

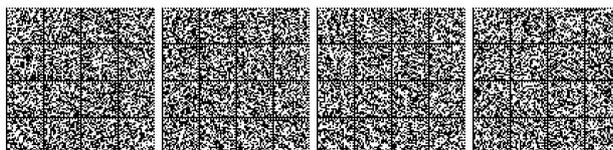
Medicinale^a: aggiungere 20 mL di bamlanivimab (1 flaconcino) e 40 mL di etesevimab (2 flaconcini) per un totale di 60 mL a una sacca per infusione preriempita e somministrare attenendosi alle istruzioni che seguono		
Dimensione della sacca per infusione preriempita con cloruro di sodio allo 0,9%	Velocità di infusione massima	Tempo di infusione minimo
50 mL	310 mL/ora	21 minuti
100 mL	310 mL/ora	31 minuti
150 mL	310 mL/ora	41 minuti
250 mL	310 mL/ora	60 minuti

^a700 mg di bamlanivimab e 1 400 mg di etesevimab vengono aggiunti alla stessa sacca per infusione e somministrati insieme mediante singola infusione endovenosa

Tabella 2. Istruzioni per la diluizione e la somministrazione raccomandate dell'associazione di bamlanivimab ed etesevimab per infusione EV in pazienti con peso corporeo < 50 kg

Medicinale^a: aggiungere 20 mL di bamlanivimab (1 flaconcino) e 40 mL di etesevimab (2 flaconcini) per un totale di 60 mL a una sacca per infusione preriempita e somministrare attenendosi alle istruzioni che seguono		
Dimensione della sacca per infusione preriempita con cloruro di sodio allo 0,9%	Velocità di infusione massima	Tempo di infusione minimo
50 mL	310 mL/ora	21 minuti
100 mL	310 mL/ora	31 minuti
150 mL	310 mL/ora	41 minuti
250 mL ^b	266 mL/ora	70 minuti

^a700 mg di bamlanivimab e 1 400 mg di etesevimab vengono aggiunti alla stessa sacca per infusione e somministrati insieme mediante singola infusione endovenosa.



^b Il tempo minimo di infusione per i pazienti di peso inferiore a 50 kg a cui vengono somministrati bamlanivimab ed etesevimab insieme utilizzando la sacca per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% preriempita da 250 mL deve essere esteso ad almeno 70 minuti per garantire un uso sicuro (carico di endotossina).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto dei medicinali somministrati devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Con bamlanivimab ed etesevimab somministrati insieme si sono verificate gravi reazioni di ipersensibilità. Se si verificano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa, interrompere immediatamente la somministrazione e iniziare una terapia appropriata.

Reazioni correlate all'infusione

Con la somministrazione di bamlanivimab ed etesevimab insieme sono state osservate reazioni correlate all'infusione. Queste reazioni possono essere severe o potenzialmente letali.

In caso di reazione correlata all'infusione, considerare di rallentare o interrompere l'infusione e somministrare cure di supporto.

Peggioramento clinico dopo la somministrazione di bamlanivimab

È stato riferito un peggioramento clinico di COVID-19 dopo la somministrazione di bamlanivimab da solo. I segni o sintomi possono includere febbre, ipossia o aumento della difficoltà respiratoria, aritmia (per es. fibrillazione atriale, tachicardia sinusale, bradicardia), stanchezza e alterazione dello stato mentale. Alcuni di questi eventi hanno richiesto il ricovero in ospedale. Non è noto se questi eventi fossero correlati all'uso di bamlanivimab o se siano dipesi dalla progressione di COVID-19.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non note. Non sono stati condotti studi sull'interazione.

Bamlanivimab ed etesevimab non sono eliminati per via renale o metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450; pertanto, sono improbabili interazioni con farmaci concomitanti che sono eliminati per via renale o sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450.

Risposta immunitaria

La somministrazione concomitante di bamlanivimab ed etesevimab con i vaccini anti-COVID-19 non è stata studiata.



4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di bamlanivimab ed etesevimab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali sulla tossicità riproduttiva non sono disponibili, tuttavia in uno studio di reattività crociata nei tessuti condotto su tessuti fetali umani con bamlanivimab ed etesevimab, non sono emersi legami di interesse clinico. È noto che gli anticorpi umani del tipo immunoglobuline G1 (IgG1) attraversano la barriera placentare; pertanto, è possibile che bamlanivimab ed etesevimab siano trasmessi dalla madre al feto in fase di sviluppo. Non è noto se il potenziale trasferimento di bamlanivimab o etesevimab determini un qualche vantaggio o rischio legato al trattamento per il feto in fase di sviluppo. Bamlanivimab ed etesevimab devono essere somministrati in gravidanza solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto tenendo conto di tutti i fattori di salute associati.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla presenza di bamlanivimab o etesevimab nel latte materno umano o animale, né sui loro effetti in bambini allattati con latte materno o sulla produzione di latte. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita e diminuiscono a basse concentrazioni subito dopo. Si devono valutare i benefici dell'allattamento al seno per lo sviluppo e la salute del bambino unitamente alla necessità clinica della madre di ricevere bamlanivimab ed etesevimab, oltre ad eventuali effetti avversi potenziali sul bambino allattato al seno derivanti da bamlanivimab ed etesevimab o dalla patologia materna sottostante. Le donne affette da COVID-19 che allattano con latte materno devono seguire le procedure indicate dalle linee guida cliniche per evitare di esporre il neonato a COVID-19.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono in corso studi clinici per valutare la sicurezza di bamlanivimab ed etesevimab. Per le precauzioni d'uso vedere paragrafo 4.4.

Riassunto del profilo di sicurezza

Circa 1 500 soggetti sono stati esposti a bamlanivimab ed etesevimab somministrati insieme negli studi clinici in pazienti ambulatoriali (non ospedalizzati) ai dosaggi di bamlanivimab 700 mg ed etesevimab 1 400 mg o dosaggi più alti. Più di 3 900 soggetti hanno ricevuto bamlanivimab (da solo o con etesevimab) a dosaggi compresi tra 700 mg e 7 000 mg. Bamlanivimab ed etesevimab ai dosaggi di 700 mg e 1 400 mg sono stati somministrati insieme a circa 770 soggetti.



La sicurezza di bamlanivimab ed etesevimab somministrati insieme è basata sui dati provenienti dallo studio di Fase 2/3 BLAZE-1 in soggetti ambulatoriali con COVID-19. La dose è bamlanivimab 700 mg ed etesevimab 1 400 mg somministrati insieme.

BLAZE-1 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in setting ambulatoriale in soggetti adulti con sintomi di COVID-19 da lieve a moderato, la cui raccolta del campione per la determinazione della prima positività dell'infezione virale da SARS-CoV-2 era avvenuta entro i 3 giorni precedenti l'inizio dell'infusione.

Dati di Fase 2 da BLAZE-1

Cinquecentosettantasette (577) soggetti sono stati trattati con una singola infusione di bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg (N=112), bamlanivimab da solo ai dosaggi di 700 mg (N=101), 2 800 mg (N=107), 7 000 mg (N=101) o placebo (N=156).

Sulla base dei dati di Fase 2 di BLAZE-1 dei soggetti seguiti per almeno 28 giorni dopo il trattamento, eventi avversi si sono verificati nel 18% dei soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab e nel 28% dei soggetti trattati con placebo.

L'evento avverso più comunemente segnalato è stato la nausea, riferita dal 4% dei soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab in associazione e dal 4% dei soggetti trattati con placebo. Prurito e febbre sono stati segnalati più frequentemente dai soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab (2% e 1%) rispetto al placebo (rispettivamente 1% e 0%).

Dati di Fase 3 da BLAZE-1

Cinquecentodiciotto (518) soggetti sono stati trattati con una singola infusione di bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg in associazione, mentre 517 soggetti sono stati trattati con una singola infusione di placebo rispettivamente nei bracci 7 e 8, dello studio di Fase 3 BLAZE-1. Eventi avversi si sono verificati nel 13% dei soggetti che avevano ricevuto 2 800 mg di bamlanivimab e 2 800 mg di etesevimab in associazione e nel 12% dei soggetti trattati con placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati nausea, capogiro ed eruzione cutanea. Ognuno di questi eventi si è verificato nell'1% dei soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab e nell'1% dei soggetti trattati con placebo.

Ipersensibilità, incluse anafilassi e reazioni correlate all'infusione

Negli studi clinici in cieco attualmente in corso, con l'infusione di bamlanivimab con o senza etesevimab, sono stati segnalati un caso di anafilassi e altri casi di gravi reazioni correlate all'infusione. In questi casi le infusioni sono state interrotte. Tutte le reazioni hanno richiesto un trattamento, un caso ha richiesto adrenalina. Tutti gli eventi si sono risolti.

Eventi di ipersensibilità immediata non gravi sono stati osservati nel 2% dei soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab e nell'1% dei soggetti trattati con placebo nella porzione di fase 2 dello studio BLAZE-1. Gli eventi segnalati di prurito, arrossamento e ipersensibilità sono stati lievi; un caso di tumefazione del viso è stato moderato.

Nella porzione di fase 3 dello studio BLAZE-1, l'1% dei soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab ha riportato eventi di ipersensibilità immediata, incluse 2 reazioni correlate all'infusione



(di severità moderata), 2 casi di eruzione cutanea (1 lieve, 1 moderato), 1 caso di eruzione cutanea al sito di infusione (lieve), e 1 caso lieve di prurito.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione al link: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>, includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 7 000 mg di bamlanivimab (10 volte la dose raccomandata) o 7 000 mg di etesevimab (5 volte la dose raccomandata) senza tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, avviare una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Meccanismo d'azione

Etesevimab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano IgG1k neutralizzante la proteina spike del SARS-CoV-2, con sostituzioni amminoacidiche nella regione Fc (L234A, L235A) per ridurre la funzione effettrice. Etesevimab lega la proteina spike con costante di dissociazione $K_D = 6,45$ nM e blocca il legame della proteina spike al recettore umano ACE2 con un valore IC_{50} di 0,32 nM (0,046 $\mu\text{g/mL}$).

Bamlanivimab è un anticorpo monoclonale umano IgG1k neutralizzante la proteina spike del SARS-CoV-2, immodificato nella regione Fc. Bamlanivimab ed etesevimab legano epitopi differenti ma sovrapposti nel dominio legante il recettore (RBD) della proteina-S. Si prevede che l'uso di entrambi gli anticorpi insieme riduca il rischio di resistenza virale.

Attività neutralizzante *in vitro*

La potenza *in vitro* di bamlanivimab su SARS-CoV-2 è stata misurata rilevando la neutralizzazione del virus infettivo in un modello dose-risposta utilizzando colture di cellule Vero E6. Bamlanivimab ha dimostrato di inibire la replicazione del virus con una IC_{50} stimata = 0,03 $\mu\text{g/mL}$ e una IC_{90} stimata = 0,09 $\mu\text{g/mL}$.

Resistenza antivirale

Esiste un potenziale rischio di fallimento del trattamento dovuto all'emergere di varianti virali resistenti a bamlanivimab ed etesevimab.

Studi *in vitro* sulla resistenza agli anticorpi monoclonali hanno identificato sei sostituzioni di amminoacidi in 3 posizioni (K417N, D420N e N460K/S/T/Y) nel dominio di legame del recettore spike



che avevano un fenotipo resistente a etesevimab e sei sostituzioni di amminoacidi in 4 posizioni (E484D/K/Q, F490S, Q493R e S494P) che avevano un fenotipo resistente a bamlanivimab, come determinato utilizzando test di neutralizzazione con SARS-CoV-2 neutralizzazione di pseudovirus o test di binding. Non sono state identificate varianti quando bamlanivimab ed etesevimab sono stati testati insieme utilizzando le stesse metodiche. Tutte le varianti resistenti a bamlanivimab ed etesevimab identificate hanno mantenuto suscettibilità a bamlanivimab ed etesevimab insieme, eccetto per le sostituzioni E848K, E484Q e Q493R, per cui è risultato un cambio di suscettibilità utilizzando un test di neutralizzazione di pseudovirus.

Gli studi su pseudovirus con sostituzioni concomitanti nella proteina spike presenti nella linea della variante B.1.351 di origine sudafricana (K417N + E484K + N501Y) e nella linea variante P.1 di origine brasiliana (K417T + E484K + N501Y) hanno mostrato una suscettibilità significativamente ridotta a etesevimab da solo, bamlanivimab da solo e bamlanivimab ed etesevimab insieme. Bamlanivimab ha mantenuto l'attività contro lo pseudovirus che esprime le sostituzioni nella proteina spike del69-70 + N501Y trovata nella variante B.1.1.7 (di origine inglese).

Sono in corso test genotipici e fenotipici per monitorare le potenziali variazioni della proteina spike associate alla resistenza a bamlanivimab ed etesevimab negli studi clinici. Ad oggi, varianti note resistenti a etesevimab e/o bamlanivimab al basale sono state osservate raramente. La frequenza di rilevamento era più bassa nel gruppo di trattamento con bamlanivimab ed etesevimab insieme rispetto al gruppo di trattamento con bamlanivimab in monoterapia. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

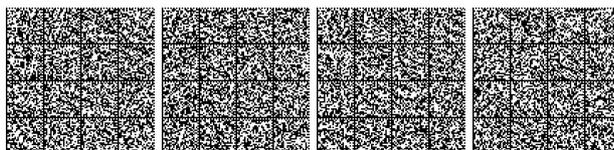
Attenuazione della risposta immunitaria

Esiste il rischio teorico che la somministrazione di anticorpi possa attenuare la risposta immunitaria endogena a SARS-CoV-2 e rendere i pazienti più suscettibili alla reinfezione.

Dati degli studi clinici a supporto dell'indicazione

I dati clinici a supporto dell'uso di bamlanivimab insieme ad etesevimab si basano sulle analisi dei dati dello studio clinico di Fase 2/3 BLAZE-1 (NCT04427501) e sullo studio di Fase 2 BLAZE-4 (NCT04634409). Entrambi gli studi valutano la sicurezza e l'efficacia di bamlanivimab ed etesevimab in associazione per il trattamento di soggetti con COVID-19 da lieve a moderata. BLAZE-1 fornisce dati sull'efficacia clinica in soggetti che ricevono bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg insieme. I dati clinici disponibili dimostrano che una dose di bamlanivimab 700 mg ed etesevimab 1 400 mg somministrati insieme ha effetti clinici simili al dosaggio di bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg somministrati insieme, che è anche supportata da dati in vitro e da modelli di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD).

BLAZE-1 è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che studia bamlanivimab ed etesevimab per il trattamento dei soggetti affetti da COVID-19 da lieve a moderata (soggetti con sintomi da COVID-19 non ospedalizzati). BLAZE-1 ha arruolato pazienti non ospedalizzati che presentavano almeno uno o più sintomi di COVID-19 con severità almeno di grado lieve. Il trattamento veniva avviato entro 3 giorni dall'effettuazione del test per la determinazione della prima positività per infezione da SARS-CoV-2.



Nella porzione di Fase 2 dello studio, i soggetti erano trattati con una singola infusione endovenosa di bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg (N=112), bamlanivimab da solo (ai dosaggi di 700 mg [N=101], 2 800 mg [N=107] o 7 000 mg [N=101]), o placebo (N=156). I dati provengono da un'analisi ad interim effettuata dopo che tutti i soggetti arruolati avevano completato almeno il giorno 29 dello studio.

La durata media dei sintomi era di 5 giorni. La carica virale media al basale secondo *cycle threshold* (CT) era di 24.

Nonostante la carica virale sia stata utilizzata per definire l'endpoint primario in questo studio di Fase 2 (Figura 1), indicazioni che bamlanivimab ed etesevimab in associazione possano essere un trattamento efficace sono emerse dall'endpoint secondario prespecificato degli eventi di ospedalizzazione, accessi al pronto soccorso o morte correlati a COVID-19 entro 28 giorni dopo il trattamento. Una percentuale inferiore di soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab è andata incontro a ospedalizzazione o accessi al pronto soccorso correlati a COVID-19 rispetto ai soggetti trattati con placebo (Tabella 3). Non si sono verificati decessi in nessun braccio di trattamento.

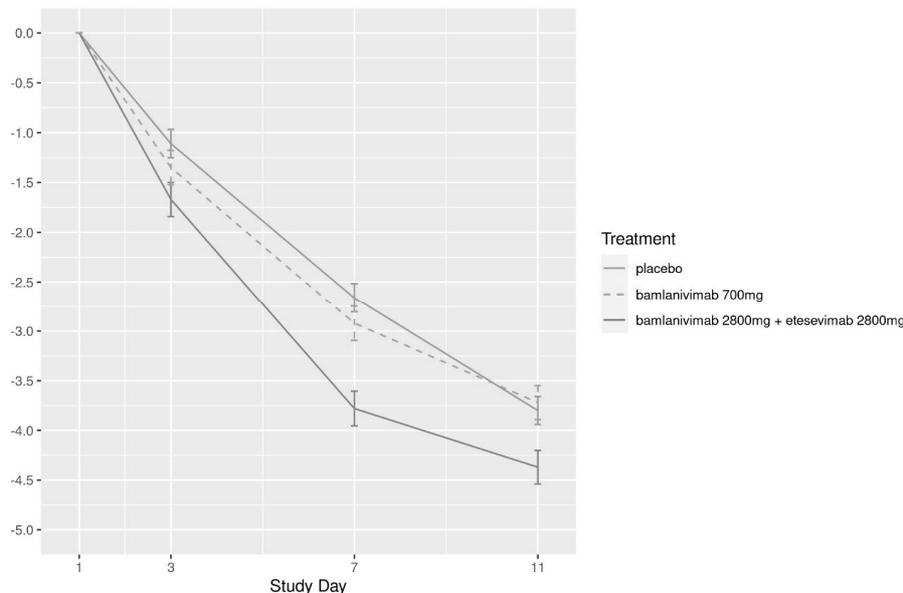


Figura 1. Cambiamento della carica virale di SARS-CoV2 dal basale per visita nella porzione di Fase 2 dello studio BLAZE-1

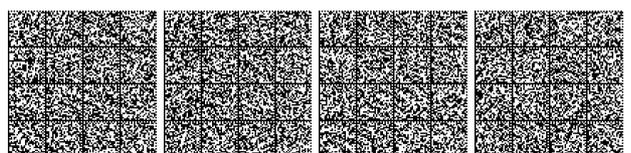


Tabella 3. Percentuale di soggetti con eventi di ospedalizzazione o accessi al pronto soccorso entro 28 giorni dopo il trattamento

Trattamento	N ^a	Eventi	Percentuale di soggetti %
Placebo	156	9	5,8%
Bamlanivimab ed etesevimab ^b	112	1	0,9%
Bamlanivimab ^c 700 mg	101	1	1,0%

^a Abbreviazioni: N = numero di pazienti trattati inclusi nell'analisi

^b I dosaggi per bamlanivimab ed etesevimab erano bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg

^c I risultati per gli altri dosaggi di bamlanivimab suggerivano una relazione dose-risposta lineare per questo endpoint

La riduzione del rischio assoluto per i soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab in associazione rispetto a placebo è maggiore nei soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione secondo i criteri di alto rischio (Tabella 4). Questi dati sono stati generati da una analisi post-hoc.

Tabella 4. Percentuale di soggetti con eventi di ospedalizzazione o accesso al pronto soccorso per i soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione

Trattamento	N ^b	Eventi	Percentuale di soggetti %
Placebo	68	7	10,3%
Bamlanivimab ed etesevimab ^b	38	1	2,6%
Bamlanivimab ^c 700 mg	46	1	2,2%

^a Questi dati sono stati generati da una analisi post-hoc non prespecificata nel protocollo dello studio

^b N= numero dei pazienti trattati inclusi nell'analisi

^c I dosaggi per bamlanivimab ed etesevimab erano bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg

^d I risultati per gli altri dosaggi di bamlanivimab suggerivano una relazione dose-risposta lineare per questo endpoint

Il tempo mediano al miglioramento dei sintomi, come registrato nel diario dei sintomi specifico dello studio, è stato di 6 giorni per i soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab rispetto a 8 giorni per i soggetti trattati con placebo. I sintomi valutati erano tosse, respiro affannoso, sensazione di febbre, stanchezza, indolenzimento e dolori muscolari, mal di gola, brividi e cefalea. Il miglioramento dei sintomi era definito come sintomi con punteggi moderati o severi al basale che venivano valutati come lievi o assenti, e sintomi con punteggi lievi o assenti al basale che venivano valutati come assenti.

Nella porzione di Fase 3 dello studio, i soggetti erano trattati con una singola infusione di bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg (N=518), o placebo (N=517). Tutti i pazienti arruolati in questi bracci di dosaggio soddisfacevano i criteri di alto rischio.



La durata media dei sintomi era di 4 giorni. La carica virale media secondo CT era 24 al basale.

L'endpoint primario era la percentuale di soggetti con ospedalizzazione (definita come ≥ 24 ore di assistenza acuta) correlata a COVID-19 o morte per qualsiasi causa entro il giorno 29. Si sono verificati eventi in 36 soggetti trattati con placebo (7%) rispetto a 11 eventi nei soggetti trattati con bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg insieme (2%) [$p < 0.001$; non controllato per la molteplicità dei test tra i bracci di trattamento], una riduzione del rischio relativo del 70% o una riduzione del rischio assoluto del 5%. Si sono verificati 10 decessi nei soggetti trattati con placebo mentre non si è verificato alcun decesso nei soggetti trattati con bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg insieme.

Gli endpoint secondari includono il cambiamento medio nella carica virale dal basale al giorno 3, 5 e 7 (Figura 2).

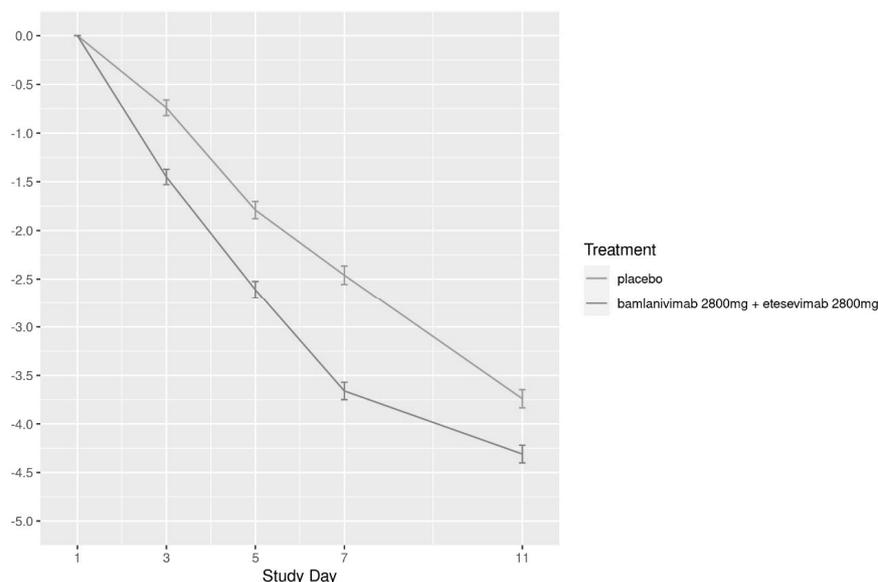


Figura 2: cambiamento nella carica virale SARS-CoV-2 dal basale per visita nella porzione di Fase 3 dello studio BLAZE-1

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

La soluzione di bamlanivimab contiene:

- L-istidina
- L-istidina cloridrato monoidrato
- sodio cloruro
- saccarosio
- polisorbato 80
- acqua per preparazioni iniettabili

La soluzione di etesevimab contiene:



- L-istidina
- L-istidina cloridrato monoidrato
- saccarosio
- polisorbato 80
- acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non note

6.3 Periodo di validità

La validità è di 12 mesi quando i flaconcini di bamlanivimab ed etesevimab sono conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Medicinale

- I flaconcini di bamlanivimab ed etesevimab non aperti devono essere conservati in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C fino al momento dell'uso.
- Conservare i flaconcini di bamlanivimab ed etesevimab ognuno nella propria confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- NON CONGELARE e NON AGITARE.

Manipolazione della soluzione preparata per la somministrazione della dose

- Questi medicinali sono privi di conservanti e pertanto la soluzione preparata per la somministrazione deve essere utilizzata immediatamente.
- Se non è utilizzata immediatamente, conservare la soluzione diluita fino a 24 ore in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e fino a 7 ore a temperatura ambiente (inferiore a 30°C) supponendo che la diluizione sia avvenuta utilizzando tecniche asettiche accettabili.
- Se refrigerata, lasciare che la soluzione per la somministrazione raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.
- I tempi di conservazione includono la durata dell'infusione.
- NON CONGELARE e NON AGITARE la soluzione per infusione di bamlanivimab ed etesevimab.

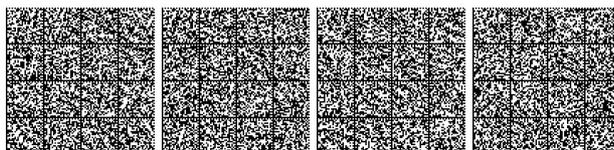
6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bamlanivimab ed etesevimab sono due farmaci diversi, con diversi confezionamenti.

Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:

20 mL di soluzione in un flaconcino (vetro Tipo I) con un tappo in clorobutile, un sigillo in alluminio e un cappuccio in polipropilene.

Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:



20 mL di soluzione in un flaconcino (vetro Tipo I) con un tappo in clorobutile, un sigillo in alluminio e un cappuccio in polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per la diluizione sono fornite nel paragrafo 4.2.

Non ci sono precauzioni particolari per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA DISTRIBUZIONE E PRODUTTORE

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI) - Italia

Produttore:

Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, Stati Uniti

Jubilant HollisterStier 3525 North Regal St., Spokane, Washington 99207-5788, Stati Uniti

Lilly France Fegersheim, Zone industrielle, 2 rue du Colonel Lilly 67640 Fegersheim, Francia

BSP PHARMACEUTICALS S.p.A., Via Appia Km. 65,561, 04013 Latina Scalo (LT), Italia

Eli Lilly European Clinical Trial Services SA, Site Axis Parc-Rue E. Francqui 3, Mont-Saint-Gubert, 1435, Belgio

Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:

Lilly Technology Center, Indianapolis, IN 46221, Stati Uniti

Lilly France Fegersheim, Zone industrielle, 2 rue du Colonel Lilly 67640 Fegersheim, Francia

Amgen Manufacturing Ltd, Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777 Stati Uniti



Allegato 2
Casirivimab + Imdevimab**INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI**

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Questo medicinale non è stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministro della Salute 6 febbraio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'8 febbraio 2021, n. 32, come modificato dal Decreto del Ministro della Salute 12 luglio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 29 luglio 2021, n. 180.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Casirivimab e imdevimab 120 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di casirivimab contiene 1.332 mg di casirivimab in 11,1 mL (120 mg/mL) e ogni flaconcino di imdevimab contiene 1.332 mg di imdevimab in 11,1 mL (120 mg/mL).

Ogni flaconcino di casirivimab contiene 300 mg di casirivimab in 2,5 mL (120 mg/mL) e ogni flaconcino di imdevimab contiene 300 mg di imdevimab in 2,5 mL (120 mg/mL).

Casirivimab e imdevimab sono anticorpi monoclonali IgG1 umani prodotti mediante tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovaio di criceto cinese.

Eccipiente(i) con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a giallo chiaro con un pH di 6,0.



4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Casirivimab e imdevimab sono indicati per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) da lieve a moderata in pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 12 anni) con infezione confermata in laboratorio da SARS-CoV-2 e che sono ad alto rischio di COVID-19 severa.

Tra i possibili fattori di rischio si includono i seguenti:

- indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) ≥ 30 , oppure $>95^{\circ}$ percentile per età e per genere
- insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi
- diabete mellito non controllato (HbA1c $>9,0\%$ 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- immunodeficienza primitiva o secondaria
- età >65 anni
- malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)
- broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- epatopatia cronica [Con seguente box di warning: "*gli anticorpi monoclonali non sono stati studiati in pazienti con compromissione epatica moderata o severa*"]
- emoglobinopatie
- patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative

COVID-19 deve essere di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e confermata da positività di esame virologico diretto per SARS-CoV-2. Il trattamento è possibile oltre i 10 giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

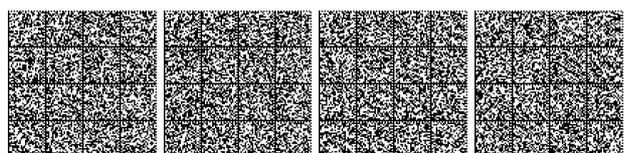
Casirivimab e imdevimab sono indicati per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2.

Casirivimab e imdevimab non devono essere usati nei pazienti in ossigenoterapia ad alti flussi e/o in ventilazione meccanica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con casirivimab e imdevimab deve essere avviato e monitorato da un medico qualificato. L'utilizzo di casirivimab e imdevimab è limitato alle strutture sanitarie che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse severe (vedere paragrafo 4.4).

Casirivimab e imdevimab devono essere somministrati insieme, in un'unica infusione endovenosa.



Posologia

La dose raccomandata di casirivimab e imdevimab è di 1.200 mg di casirivimab e 1.200 mg di imdevimab somministrati in un'unica infusione endovenosa (vedere la Tabella 1).

Per la sola popolazione dei pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2 la posologia raccomandata è di 4.000 mg di casirivimab e 4.000 mg di imdevimab somministrati in dose singola per via endovenosa (vedere la Tabella 2).

Durata del trattamento e monitoraggio

Somministrare mediante infusione endovenosa attraverso un catetere endovenoso dotato di filtro da 0,2 micron, in linea o aggiuntivo.

La velocità di infusione può essere rallentata oppure l'infusione può essere interrotta se il paziente sviluppa qualsiasi segno di eventi associati all'infusione o altri eventi avversi. I pazienti devono essere monitorati durante l'infusione e per almeno un'ora dopo la fine dell'infusione.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di casirivimab e imdevimab non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica. Non è noto se sia appropriato un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di casirivimab e imdevimab nei bambini al di sotto di 12 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti di età ≥ 65 anni.

Modo di somministrazione

Pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 12 anni) con COVID-19 da lieve a moderata

Casirivimab e imdevimab devono essere somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa. Non somministrare come iniezione intramuscolare (IM) o sottocutanea (SC).



1. Estrarre i flaconcini di casirivimab e imdevimab dal frigorifero e attendere circa 20 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente prima della preparazione. Non esporre al calore diretto. Non agitare i flaconcini.
2. Prima della somministrazione, ispezionare visivamente i flaconcini di casirivimab e imdevimab per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Se si osserva particolato o alterazione del colore, scartare i concentrati e utilizzare flaconcini nuovi.
 - I concentrati presenti in ciascun flaconcino devono essere da limpidi a leggermente opalescenti, da incolori a giallo chiaro.
3. Prendere una sacca preriempita per infusione EV contenente 50 mL, 100 mL, 150 mL o 250 mL di cloruro di sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili.
4. Aspirare 10 mL di casirivimab e 10 mL di imdevimab da ciascun rispettivo flaconcino utilizzando due siringhe separate (vedere la Tabella 1) e iniettare tutti i 20 mL in una sacca preriempita per infusione contenente cloruro di sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili (vedere la Tabella 1). Scartare l'eventuale prodotto residuo nei flaconcini.
5. Capovolgere manualmente la sacca per infusione con delicatezza circa 10 volte per miscelare il contenuto. Non agitare.
6. Questo prodotto è privo di conservanti, pertanto la soluzione per infusione diluita deve essere somministrata immediatamente.
 - Se non è possibile somministrarla immediatamente, conservare la soluzione diluita di casirivimab e imdevimab in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 36 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 4 ore. Se la soluzione per infusione viene refrigerata, riportarla a temperatura ambiente attendendo circa 30 minuti prima della somministrazione.

Pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 12 anni) ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica)

Casirivimab e imdevimab devono essere somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa. Non somministrare come iniezione intramuscolare (IM) o sottocutanea (SC).

1. Estrarre i flaconcini di casirivimab e imdevimab dal frigorifero e attendere circa 20 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente prima della preparazione. Non esporre al calore diretto. Non agitare i flaconcini.
2. Prima della somministrazione, ispezionare visivamente i flaconcini di casirivimab e imdevimab per escludere la presenza di particolato o alterazione del colore. Se si osserva particolato o alterazione del colore, scartare i concentrati e utilizzare flaconcini nuovi.



- I concentrati presenti in ciascun flaconcino devono essere da limpidi a leggermente opalescenti, da incolore a giallo chiaro.

3. Procurarsi una sacca endovenosa da 250 mL di cloruro di sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili.

4. Utilizzare una combinazione appropriata di nuove siringhe per prelevare 66,6 mL di cloruro di sodio allo 0,9% dalla sacca endovenosa ed eliminarli.

5. Utilizzando nuove siringhe con nuovi aghi, prelevare un volume totale di 33,3 mL di casirivimab dal flaconcino di concentrato.

6. Aggiungere 33,3 mL di casirivimab alla sacca di cloruro di sodio allo 0,9%. Capovolgere delicatamente (NON agitare) la sacca endovenosa 10 volte per assicurarsi che la soluzione di casirivimab e la soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% siano ben miscelate.

7. Utilizzando nuove siringhe con nuovi aghi, prelevare un volume totale di 33,3 mL di imdevimab dal flaconcino di concentrato.

8. Aggiungere 33,3 mL di imdevimab alla sacca di cloruro di sodio allo 0,9% già contenente casirivimab. Capovolgere delicatamente (NON agitare) la sacca endovenosa 10 volte per garantire che i due anticorpi monoclonali e la soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% siano ben miscelati. Chiudere la porta di ingresso della sacca per infusione endovenosa come da prassi locale.

9. Questo prodotto è privo di conservanti, pertanto la soluzione per infusione diluita deve essere somministrata immediatamente.

- Se non è possibile somministrarla immediatamente, conservare la soluzione diluita di casirivimab e imdevimab in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 36 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 4 ore. Se la soluzione per infusione viene refrigerata, riportarla a temperatura ambiente attendendo circa 30 minuti prima della somministrazione.

Non essendo disponibili dati di stabilità chimico-fisica e microbiologica per la preparazione della somministrazione di 8.000 mg (4.000 mg di casirivimab e 4.000 mg di imdevimab) utilizzando flaconcini da 2,5 mL, la soluzione per infusione diluita deve essere somministrata immediatamente.

Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

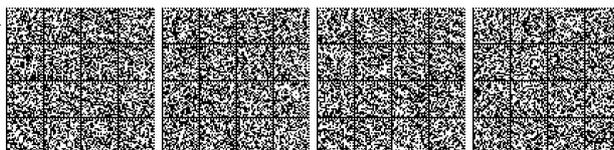


Tabella 1. Dosaggio raccomandato, istruzioni per la diluizione e per la somministrazione di casirivimab e imdevimab per infusione EV nei pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 12 anni) con COVID-19 da lieve a moderata

Dose da 2.400 mg di casirivimab e imdevimab ^a . Aggiungere:		
<ul style="list-style-type: none"> ● 10 mL di casirivimab (utilizzare 1 flaconcino da 11,1 mL OPPURE 4 flaconcini da 2,5 mL) e ● 10 mL di imdevimab (utilizzare 1 flaconcino da 11,1 mL OPPURE 4 flaconcini da 2,5 mL), per un totale di 20 mL, in una sacca preriempita per infusione contenente cloruro di sodio allo 0,9% e somministrare in base alle seguenti istruzioni ^b		
Dimensione della sacca per infusione contenente cloruro di sodio allo 0,9%	Velocità massima di infusione	Tempo minimo di infusione
50 mL	210 mL/ora	20 minuti
100 mL	360 mL/ora	20 minuti
150 mL	510 mL/ora	20 minuti
250 mL	540 mL/ora	30 minuti

^a1.200 mg di casirivimab e 1.200 mg di imdevimab vengono aggiunti alla stessa sacca per infusione e somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa.

^bAl termine dell'infusione, lavare con cloruro di sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili.

Tabella 2. Dosaggio raccomandato, istruzioni per la diluizione e per la somministrazione di casirivimab e imdevimab per infusione EV nei pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 12 anni) ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica)

Dose da 8.000 mg di casirivimab e imdevimab ^a . Aggiungere:		
<ul style="list-style-type: none"> ● 33,3 mL di casirivimab e ● 33,3 mL di imdevimab, per un totale di 66,6 mL ^c , in una sacca preriempita per infusione contenente cloruro di sodio allo 0,9% e somministrare in base alle seguenti istruzioni ^b		
Dimensione della sacca per infusione contenente cloruro di sodio allo 0,9%	Velocità massima di infusione	Tempo minimo di infusione
250 mL	250 mL/ora	60 minuti +/- 15 minuti

^a4.000 mg di casirivimab e 4.000 mg di imdevimab vengono aggiunti alla stessa sacca per infusione e somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa.

^bAl termine dell'infusione, lavare con cloruro di sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili.

^cIl residuo di prodotto non utilizzato va scartato e smaltito.



4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità a casirivimab o imdevimab o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità incluse reazioni correlate all'infusione

Con la somministrazione di casirivimab e imdevimab esiste la possibilità di reazioni di ipersensibilità gravi, compresa anafilassi. Se si manifestano segni o sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, interrompere immediatamente la somministrazione e somministrare farmaci appropriati e/o cure di supporto.

Con la somministrazione di casirivimab e imdevimab sono state osservate reazioni correlate all'infusione. Queste reazioni potrebbero essere severe o potenzialmente letali. I segni e sintomi delle reazioni correlate all'infusione possono comprendere febbre, respirazione difficoltosa, ridotta saturazione dell'ossigeno, brividi, nausea, aritmia (ad esempio, fibrillazione atriale, tachicardia, bradicardia), dolore o fastidio al torace, debolezza, alterazione dello stato mentale, cefalea, broncospasmo, ipotensione, ipertensione, angioedema, irritazione della gola, eruzione cutanea compresa orticaria, prurito, mialgia, capogiro stanchezza e diaforesi. Se si verifica una reazione correlata all'infusione, prendere in considerazione il rallentamento o l'interruzione dell'infusione e somministrare farmaci appropriati e/o una cura di supporto.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Casirivimab e imdevimab sono anticorpi monoclonali che non vengono escreti per via renale o metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450, pertanto sono improbabili interazioni con farmaci concomitanti che siano escreti per via renale o che siano substrati, induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450.

Risposta immunitaria

La somministrazione concomitante di casirivimab e imdevimab con i vaccini anti-COVID-19 non è stata studiata.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di casirivimab e imdevimab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Non sono disponibili dati da studi di tossicità riproduttiva sugli animali, tuttavia in uno studio di reattività crociata tissutale condotto con casirivimab e imdevimab utilizzando tessuto fetale umano non sono emersi segni di interesse clinico (vedere paragrafo 5.3). È noto che gli anticorpi IgG1 umani attraversano la barriera placentare, pertanto casirivimab e imdevimab hanno il potenziale di essere



trasferiti dalla madre al feto in via di sviluppo. Non è noto se il trasferimento potenziale di casirivimab e imdevimab rappresenti un beneficio di trattamento o un rischio per il feto in via di sviluppo. Casirivimab e imdevimab devono essere utilizzati durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per la madre e per il feto, considerando tutti i fattori sanitari associati.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla presenza di casirivimab e/o imdevimab nel latte umano o nel latte animale, sugli effetti per il lattante allattato al seno o sugli effetti del medicinale sulla produzione di latte. È noto che le IgG materne sono escrete nel latte materno nei giorni immediatamente successivi al parto, per poi passare a concentrazioni ridotte subito dopo. I benefici dell'allattamento al seno per lo sviluppo e per la salute devono essere soppesati con la necessità clinica di casirivimab e imdevimab per la madre e con i potenziali effetti avversi sul neonato allattato al seno dovuti a casirivimab e imdevimab o alla condizione pre-esistente della madre. Le donne con COVID-19 che allattano al seno devono attenersi alle pratiche descritte nelle linee guida cliniche per evitare di esporre il lattante a COVID-19.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Casirivimab e imdevimab non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Complessivamente, oltre 2.100 soggetti sono stati esposti a casirivimab e imdevimab per via endovenosa nel corso di studi clinici in cui sono stati inclusi volontari sani e pazienti.

La sicurezza di casirivimab e imdevimab è basata sull'analisi dei dati ottenuti dallo studio R10933-10987-COV-2067, uno studio clinico di fase I/II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti adulti ambulatoriali con sintomi di COVID-19 da lievi a moderati, ai quali era stato prelevato un campione per la prima determinazione di positività all'infezione da virus SARS-CoV-2 nei 3 giorni precedenti l'inizio dell'infusione. I soggetti sono stati trattati con un'unica infusione di 2.400 mg (1.200 mg di casirivimab e 1.200 mg di imdevimab) (N=258) o 8.000 mg (4.000 mg di casirivimab e 4.000 mg di imdevimab) (N=260) oppure con placebo (n=262). Gli eventi avversi raccolti riguardavano reazioni correlate all'infusione e reazioni da ipersensibilità di severità moderata o superiore fino al giorno 29, nonché tutti gli eventi avversi gravi (SAE) e, solo nella fase 1, tutti gli eventi avversi emergenti dal trattamento di grado 3 e 4.



Sono stati segnalati eventi avversi gravi in 4 soggetti (1,6%) nel gruppo casirivimab e imdevimab 2.400 mg, in 2 soggetti (0,8%) nel gruppo casirivimab e imdevimab 8.000 mg e in 6 soggetti (2,3%) nel gruppo placebo. Nessuno dei SAE è stato considerato correlato al farmaco in studio. I SAE che sono stati segnalati come eventi avversi di grado 3 o 4 sono stati polmonite, iperglicemia, nausea e vomito (casirivimab e imdevimab 2.400 mg), ostruzione intestinale e dispnea (casirivimab e imdevimab 8.000 mg) nonché COVID-19, polmonite e ipossia (placebo).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 sono mostrate le reazioni avverse suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); (comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Non comune	Reazioni correlate all'infusione ¹

¹I sintomi riportati come reazioni correlate all'infusione (*infusion-related reaction*, IRR) sono descritti di seguito in "Ipersensibilità, comprese anafilassi e reazioni correlate all'infusione".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità, comprese anafilassi e reazioni correlate all'infusione

Sono state segnalate reazioni correlate all'infusione, di grado 2 o di severità superiore, in 4 soggetti (1,5%) inclusi nel braccio 8.000 mg (4.000 mg di casirivimab e 4.000 mg di imdevimab). Queste reazioni correlate all'infusione sono state di severità moderata e hanno compreso piressia, brividi, orticaria, prurito, dolore addominale e rossore. È stata segnalata una reazione correlata all'infusione (nausea) nel braccio placebo e nessuna nel braccio 2.400 mg (1.200 mg di casirivimab e 1.200 mg di imdevimab).

In due soggetti trattati con 8.000 mg di casirivimab e imdevimab, le reazioni correlate all'infusione (orticaria, prurito, rossore, piressia, respiro affannoso, costrizione toracica, nausea, vomito) hanno determinato l'interruzione definitiva dell'infusione. Tutti gli eventi si sono risolti (vedere paragrafo 4.4).

Nel programma clinico è stata segnalata una reazione anafilattica. L'evento ha avuto inizio entro 1 ora dal termine dell'infusione e ha richiesto un trattamento, inclusa adrenalina. L'evento si è risolto.



Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione al link: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>, includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9. Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio acuto di casirivimab e imdevimab nell'uomo. Durante gli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 4.000 mg di casirivimab e 4.000 mg di imdevimab senza tossicità dose limitante. Il trattamento del sovradosaggio deve consistere in misure di supporto generali, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di casirivimab e imdevimab.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Casirivimab

Categoria farmacoterapeutica: non ancora assegnata. Codice ATC: non ancora assegnato.

Imdevimab

Categoria farmacoterapeutica: non ancora assegnata. Codice ATC: non ancora assegnato.

Meccanismo d'azione

Casirivimab e imdevimab sono un'associazione di due anticorpi monoclonali IgG1 umani ricombinanti non modificati nelle regioni Fc, in cui ciascun anticorpo utilizza come bersaglio la proteina spike del SARS-CoV-2. Casirivimab e imdevimab mostrano attività di neutralizzazione con una concentrazione di 31,0 pM (0,005 µg/mL), consentendo l'inibizione del 50% dell'infezione virale nel saggio di riduzione della placca (PRNT50). Casirivimab e imdevimab si legano a epitopi differenti del dominio di legame del recettore della proteina spike. Il blocco dell'interazione della proteina spike con l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) determina l'inibizione dell'infezione delle cellule dell'ospite.

Attività antivirale

In un saggio di neutralizzazione del virus SARS-CoV-2 in cellule Vero E6, casirivimab, imdevimab e casirivimab/imdevimab hanno neutralizzato il SARS-CoV-2 (isolato USA-WA1/2020) rispettivamente con una concentrazione di 37,4 pM (0,006 µg/mL), 42,1 pM (0,006 µg/mL) e 31,0 pM (0,005 µg/mL), consentendo l'inibizione del 50% dell'infezione virale in un saggio di riduzione della placca (PRNT50).

L'effetto *in vivo* di casirivimab e imdevimab è stato valutato in macachi rhesus e in criceti dorati siriani. La somministrazione terapeutica di casirivimab e imdevimab a dosi di 25 mg/kg o 150 mg/kg in



macachi rhesus infettati con SARS CoV-2 ha determinato un'eliminazione virale accelerata nei tamponi nasofaringei e nei tamponi orali, nonché una patologia polmonare ridotta rispetto agli animali trattati con placebo. La somministrazione della terapia a base di casirivimab e imdevimab a dosi di 5 mg/kg e 50 mg/kg in criceti infettati con SARS-CoV-2 ha determinato un beneficio terapeutico, come dimostrato dal calo ponderale limitato rispetto agli animali trattati con il placebo.

Resistenza antivirale

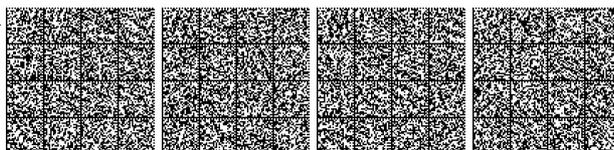
Esiste il rischio potenziale di insuccesso del trattamento dovuto all'emergere di varianti del virus resistenti all'associazione casirivimab + imdevimab.

Sono state identificate varianti di fuga dopo due passaggi in coltura cellulare di virus della stomatite vescicolare (*vesicular stomatitis virus*, VSV) ricombinante che codifica per la proteina spike del SARS-CoV-2 in presenza di casirivimab o imdevimab singolarmente, ma non dopo due passaggi in presenza dell'associazione casirivimab + imdevimab. Le varianti che hanno mostrato una sensibilità ridotta al solo casirivimab includevano le sostituzioni degli amminoacidi della proteina spike K417E (182 volte), K417N (7 volte), K417R (61 volte), Y453F (>438 volte), L455F (80 volte), E484K (25 volte), F486V (>438 volte) e Q493K (>438 volte). Le varianti che hanno mostrato ridotta sensibilità al solo imdevimab includevano le sostituzioni K444N (>755 volte), K444Q (>548 volte), K444T (>1033 volte) e V445A (>548 volte). L'associazione casirivimab + imdevimab ha mostrato suscettibilità ridotta alle varianti K444T (6 volte) e V445A (5 volte).

Nei saggi di neutralizzazione basati su VSV pseudotipizzato con 39 diverse varianti della proteina spike dei virus SARS-CoV-2 in circolazione, il solo casirivimab ha ridotto la neutralizzazione delle varianti Q409E (4 volte), G476S (5 volte) e S494P (5 volte), mentre imdevimab da solo ha ridotto la neutralizzazione della variante N439K (463 volte). L'associazione casirivimab + imdevimab ha mantenuto l'attività nei confronti di tutte le varianti valutate.

Sono stati valutati gli effetti delle singole mutazioni individuate nella variante B.1.1.7 del Regno Unito o nella variante B.1.351 sudafricana sull'efficacia di neutralizzazione dei singoli anticorpi monoclonali, come pure dell'associazione casirivimab + imdevimab nel saggio di neutralizzazione dello pseudovirus basato su VSV. L'associazione casirivimab + imdevimab ha mantenuto la propria capacità altamente neutralizzante rispetto alle varianti B.1.1.7 e B.1.351. Entrambi i singoli anticorpi monoclonali hanno mantenuto la rispettiva efficacia rispetto alla variante B.1.1.7. Imdevimab ha mantenuto l'efficacia rispetto alla variante B.1.351.

Nello studio clinico R10933-10987-COV-2067, i dati *ad interim* hanno indicato solo una variante (G446V) presente a una frazione allelica $\geq 15\%$, che è stata rilevata in 3/66 soggetti per i quali erano disponibili dati di sequenziamento nucleotidico, ciascuno a un singolo momento temporale (due al basale nei soggetti dei gruppi placebo e associazione casirivimab + imdevimab 2.400 mg e uno al giorno 25 in un soggetto del gruppo associazione casirivimab + imdevimab 8.000 mg). La variante G446V ha mostrato sensibilità a imdevimab ridotta di 135 volte rispetto al *wild-type* in un saggio di neutralizzazione di pseudoparticelle di VSV, ma ha mantenuto la sensibilità a casirivimab e all'associazione casirivimab + imdevimab.



È possibile che le varianti associate a resistenza all'associazione casirivimab + imdevimab possano presentare resistenza crociata ad altri anticorpi monoclonali mirati al dominio di legame del recettore del SARS-CoV-2. L'impatto clinico non è noto.

Attenuazione della risposta immunitaria

Esiste il rischio teorico che la somministrazione dell'anticorpo possa attenuare la risposta immunitaria endogena a SARS-CoV-2 e rendere i pazienti più soggetti alla re-infezione.

Effetti farmacodinamici

Lo studio R10933-10987-COV-2067 ha valutato casirivimab e imdevimab a dosi di 1 e 3,33 volte le dosi raccomandate (1.200 mg di casirivimab e 1.200 mg di imdevimab; 4.000 mg di casirivimab e 4.000 mg di imdevimab) in pazienti ambulatoriali con COVID-19. È stata identificata una correlazione dose-risposta piatta per l'efficacia a queste due dosi di casirivimab e imdevimab, in base alla carica virale e agli esiti clinici.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio R10933-10987-COV2067 in pazienti ambulatoriali (non ospedalizzati)

L'efficacia di casirivimab e imdevimab in 799 pazienti adulti ambulatoriali con COVID-19 è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, lo studio 1 (NCT04425629). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 in modo da ricevere un'unica infusione endovenosa (EV) di 2.400 mg dell'associazione casirivimab e imdevimab (1.200 mg di ciascuno), 8.000 mg dell'associazione casirivimab e imdevimab (4.000 mg di ciascuno) o placebo (rispettivamente n=266, n=267, n=266). Per essere idonei all'arruolamento, i soggetti dovevano presentare infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio, insorgenza di sintomi di COVID-19 \leq 7 giorni prima della randomizzazione, mantenere una saturazione di O₂ \geq 93% di respirazione dell'aria ambiente, non essere attualmente o non essere stati precedentemente esposti a trattamenti putativi per COVID-19 (per es. plasma di soggetto convalescente, corticosteroidi sistemici o remdesivir) e non essere attualmente o non essere stati precedentemente ricoverati in ospedale per il trattamento di COVID-19.

La durata dello studio è stata di 28 giorni per ciascun paziente. Durante l'intero studio sono stati prelevati tamponi nasofaringei e sono state inoltre raccolte informazioni su tutte le visite mediche relative a COVID-19.

Sui primi 275 pazienti è stata condotta un'analisi descrittiva iniziale degli *endpoint* virologici (gruppo di analisi 1). Per ripetere in modo indipendente le analisi descrittive condotte sui primi 275 pazienti, le analisi virologiche primarie (Tabella 4) sono state condotte sui 524 pazienti successivi (gruppo di analisi 2).

Le analisi cliniche primarie sono state condotte nell'intera popolazione di 799 pazienti (gruppo di analisi 1/2).

I dati demografici e le caratteristiche basali di questi 3 gruppi di analisi sono riportati nella seguente Tabella 4.

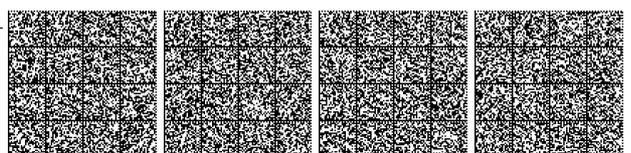


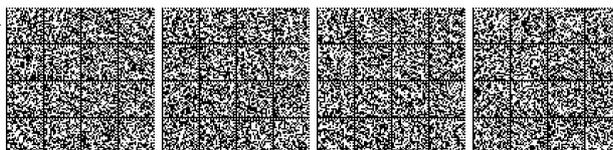
Tabella 4. Dati demografici e caratteristiche basali nello studio 1

Parametro	Gruppo di analisi 1 n=275	Gruppo di analisi 2 n=524	Gruppo di analisi 1/2 n=799
Età media, anni (intervallo)	44 (18-81)	41 (18-89)	42 (18-89)
% sopra i 50 anni	32	28	29
% sopra i 65 anni	7	7	7
% di sesso femminile	51	54	53
% bianchi	82	87	85
% neri	13	7	9
% asiatici	1	2	2
% ispanici o latino-americani	56	48	50
% ad alto rischio ^a (≥1 fattore di rischio per COVID-19 severa)	64	59	61
% di obesi	42	35	37
Durata mediana dei sintomi (giorni)	3	3	3
Parametro virologico basale			
% di sieronegativi	41	56	51
Media di log ₁₀ copie/mL	6,60	6,34	6,41
% di sieropositivi	45	34	38
Media di log ₁₀ copie/mL	3,30	3,49	3,43
% di altro	14	11	11

^a Secondo la definizione dello studio 1, i pazienti ad alto rischio erano pazienti con 1 o più dei seguenti fattori di rischio: età >50 anni; indice di massa corporea >30 kg/m² raccolto mediante la scheda raccolta dati (*case report form*, CRF) dei segni vitali; malattia cardiovascolare, compresa ipertensione; nefropatia cronica, compresi soggetti dializzati; malattia polmonare cronica, compresa asma; malattia metabolica cronica, compreso diabete; epatopatia cronica e immunosoppressione, in base alla valutazione dello sperimentatore.

Gli *endpoint* virologici nel gruppo di analisi 1 erano descrittivi e sono stati valutati prospetticamente in modo gerarchico nel gruppo di analisi 2; la gerarchia è proseguita per valutare gli *endpoint* clinici nel gruppo di analisi 1/2.

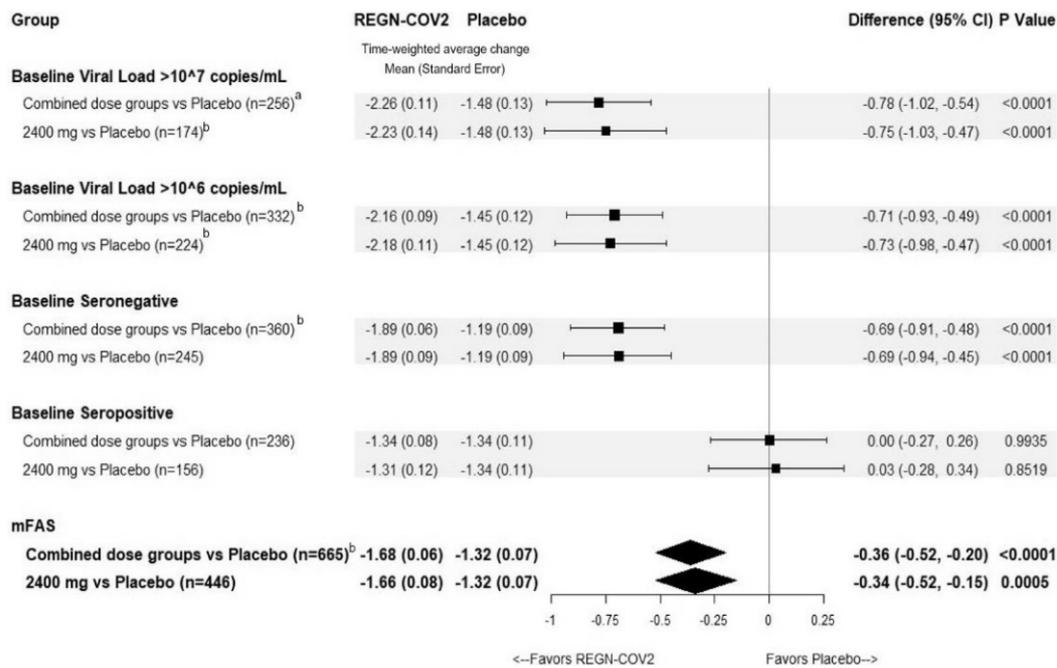
Per tutti gli *endpoint* di efficacia, le analisi sono state condotte in una serie di analisi completa modificata (*modified full analysis set*, mFAS) definita come soggetti con risultato positivo dell'analisi



quantitativa della reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (*reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*, RT-qPCR) al basale. Nel gruppo di analisi 2, l'endpoint virologico primario era la riduzione della carica virale giornaliera (log10 copie/mL) dal basale fino al giorno 7 (misurata come variazione media giornaliera della media ponderata nel tempo). L'endpoint clinico principale (gruppo di analisi 1/2) era la percentuale di pazienti con risultato positivo dell'analisi RT-qPCR al basale, che hanno avuto necessità di 1 o più visite mediche per la progressione di COVID-19.

Gli endpoint virologici descrittivi del gruppo di analisi 1 sono stati valutati gerarchicamente e confermati nel gruppo di analisi 2. È stata osservata una riduzione significativa della carica virale tra tutti i pazienti trattati con casirivimab e imdevimab, come misurato nei campioni nasofaringei mediante RT-qPCR quantitativa fino al giorno 7 (vedere Figura 1). La riduzione massima della carica virale è stata osservata tra i pazienti con carica virale elevata al basale (>10⁶ o >10⁷ copie/mL) e tra i pazienti che erano sieronegativi al basale (vedere Figura 2).

Figura 1. Riduzione della carica virale giornaliera media ponderata nel tempo (log10 copie/mL) fino al giorno 7 (mFAS, gruppo di analisi 1/2)



^aEndpoint virologico primario

^bEndpoint pre-specificato valutato gerarchicamente

La sieronegatività era definita dall'assenza di IgG anti-spike, IgA anti-spike e IgG anti-nucleocapside misurabili e la sieropositività era definita dalla presenza di IgG anti-spike, IgA anti-spike e/o IgG anti-nucleocapside misurabili.

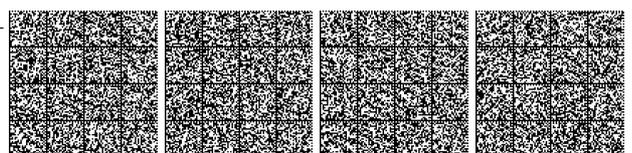
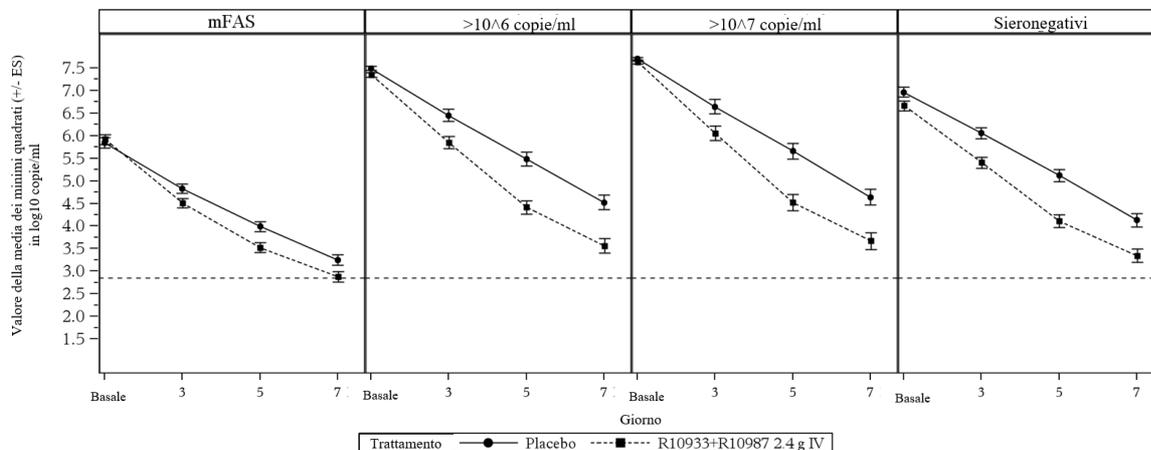


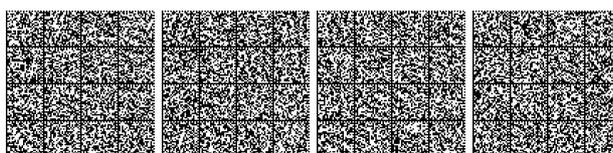
Figura 2. Valore della carica virale in scala log10 a ogni visita fino al giorno 7 nei campioni nasofaringei (mFAS, gruppo di analisi 1/2)



Sebbene in questo studio di fase 2 sia stata usata la carica virale per definire l'endpoint primario, i dati clinici a dimostrazione che casirivimab e imdevimab potrebbero essere efficaci si è ottenuta con l'endpoint secondario pre-definito, ossia le visite mediche. Le visite mediche comprendevano ricoveri ospedalieri, visite al pronto soccorso, visite di emergenza o visite di telemedicina/in ambulatorio medico. Una percentuale inferiore di pazienti trattati con casirivimab e imdevimab ha avuto necessità di visite mediche e ricoveri ospedalieri/visite al PS correlati a COVID-19 rispetto a quelli trattati con placebo (vedere Tabella 5). I risultati dell'endpoint delle visite mediche suggeriscono una correlazione dose-risposta relativamente piatta. La riduzione del rischio assoluto per casirivimab e imdevimab rispetto al placebo è maggiore nei soggetti a rischio più elevato di ricovero ospedaliero secondo i criteri di alto rischio (Tabella 6).

Tabella 5. Visite mediche in tutti i pazienti, mFAS, gruppo di analisi 1/2

Trattamento	N	Eventi	Percentuale di pazienti	Differenza di rischio	IC al 95%
<i>Eventi di visite mediche</i>					
Placebo	231	15	6,5%		
2.400 mg di casirivimab e imdevimab	215	6	2,8%	-3,7%	-8,0%; 0,3%
Tutte le dosi di casirivimab e imdevimab	434	12	2,8%	-3,7%	-7,9%; -0,3%
<i>Eventi di ricovero ospedaliero o visita al PS</i>					



Placebo	231	10	4,3%		
2.400 mg di casirivimab e imdevimab	215	4	1,9%	-2,5%	-6,2%; 0,9%
Tutte le dosi di casirivimab e imdevimab	434	8	1,8%	-2,5%	-6,1%; 0,2%

Il gruppo di analisi 1/2 comprende i 665 pazienti arruolati nella fase 1 e nella fase 2 dello studio COV-2067.

Tabella 6. Visite mediche nei pazienti ad alto rischio, mFAS, gruppo di analisi 1/2

Trattamento	N	Eventi	Percentuale di pazienti	Differenza di rischio	IC al 95%
<i>Eventi di visite mediche</i>					
Placebo	142	13	9,2%		
2.400 mg di casirivimab e imdevimab	134	3	2,2%	-6,9%	-13,2%; -1,3%
Tutte le dosi di casirivimab e imdevimab	266	7	2,6%	-6,5%	(-12,7%; -1,6%)
<i>Eventi di ricovero ospedaliero o visita al PS</i>					
Placebo	142	9	6,3%		
2.400 mg di casirivimab e imdevimab	134	2	1,5%	-4,8%	-10,4%; -0,1%
Tutte le dosi di casirivimab e imdevimab	266	5	1,9%	-4,5%	-10,0%; -0,5%

Il gruppo di analisi 1/2 comprende i 665 pazienti arruolati nella fase 1 e nella fase 2 dello studio COV-2067.

Tabella 7. Visite mediche nei pazienti non a rischio, mFAS, gruppo di analisi 1/2

Trattamento	N	Eventi	Percentuale di pazienti	Differenza di rischio	IC al 95%
<i>Eventi di visite mediche</i>					
Placebo	89	2	2,2%		
2.400 mg di casirivimab e imdevimab	81	3	3,7%	1,5%	-13,5%; 16,4%
Tutte le dosi di casirivimab e imdevimab	168	5	3,0%	0,7%	-12,1%; 13,5%
<i>Eventi di ricovero ospedaliero o visita al PS</i>					
Placebo	89	1	1,1%		



2.400 mg di casirivimab e imdevimab	81	2	2,5%	1,3%	-13,7%; 16,3%
Tutte le dosi di casirivimab e imdevimab	168	3	1,8%	0,7%	-12,2%; 13,5%

Il gruppo di analisi 1/2 comprende i 665 pazienti arruolati nella fase 1 e nella fase 2 dello studio COV-2067.

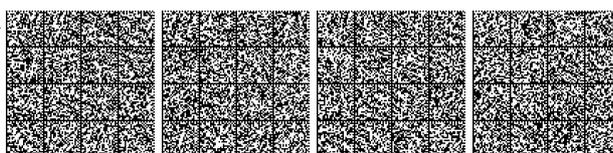
Tabella 8. Visite mediche nei pazienti sieronegativi, mFAS, gruppo di analisi 1/2

Trattamento	N	Eventi	Percentuale di pazienti	Differenza di rischio	IC al 95%
<i>Eventi di visite mediche</i>					
Placebo	124	12	9,7%		
2.400 mg di casirivimab e imdevimab	121	4	3,3%	-6,4%	-13,4%; -0,1%
Tutte le dosi di casirivimab e imdevimab	236	8	3,4%	-6,3%	-13,2%; -0,8%
<i>Eventi di ricovero ospedaliero o visita al PS</i>					
Placebo	124	7	5,6%		
2.400 mg di casirivimab e imdevimab	121	3	2,5%	-3,2%	-15,7%; 9,3%
Tutte le dosi di casirivimab e imdevimab	236	6	2,5%	-3,1%	-13,9%; 7,8%

Il gruppo di analisi 1/2 comprende i 665 pazienti arruolati nella fase 1 e nella fase 2 dello studio COV-2067.

Tabella 9. Visite mediche nei pazienti sieropositivi, mFAS, gruppo di analisi 1/2

Trattamento	N	Eventi	Percentuale di pazienti	Differenza di rischio	IC al 95%
<i>Eventi di visite mediche</i>					
Placebo	83	2	2,4%		
2.400 mg di casirivimab e imdevimab	73	2	2,7%	0,3%	-6,1%; 7,4%
Tutte le dosi di casirivimab e imdevimab	153	3	2,0%	-0,4%	-6,8%; 4,0%
<i>Eventi di ricovero ospedaliero o visita al PS</i>					
Placebo	83	2	2,4%		
2.400 mg di casirivimab e imdevimab	73	1	1,4%	-1,0%	-16,6%; 14,6%
Tutte le dosi di casirivimab e imdevimab	153	1	0,7%	-1,8%	-15,0%; 11,6%



Il gruppo di analisi 1/2 comprende i 665 pazienti arruolati nella fase 1 e nella fase 2 dello studio COV-2067.

Il tempo mediano al miglioramento dei sintomi, come registrato in un diario giornaliero dei sintomi specifico dello studio, è stato di 5 giorni per i pazienti con 1 o più fattori di rischio trattati con casirivimab e imdevimab rispetto a 7 giorni per i pazienti trattati con placebo nel gruppo di analisi 1/2. Il tempo mediano al miglioramento dei sintomi, come registrato in un diario giornaliero dei sintomi specifico dello studio, è stato di 5 giorni per i pazienti con 2 o più fattori di rischio trattati con casirivimab e imdevimab rispetto a 11 giorni per i soggetti trattati con placebo. I sintomi valutati sono stati febbre, brividi, mal di gola, tosse, respiro affannoso/difficoltà di respirazione, nausea, vomito, diarrea, cefalea, arrossamento/lacrimazione oculare, dolori generalizzati, perdita del gusto/dell'olfatto, stanchezza, perdita dell'appetito, confusione, capogiro, oppressione/costrizione toracica, dolore al torace, mal di stomaco, eruzione cutanea, starnuti, espettorato/flegma, secrezione abbondante di muco dalle vie nasali. Il miglioramento dei sintomi era definito da sintomi valutati moderati o severi al basale che venivano valutati come lievi o assenti, e sintomi valutati lievi o assenti al basale che venivano valutati come assenti.

Studio RECOVERY ("Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy") in pazienti ospedalizzati

L'efficacia di casirivimab e imdevimab in pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 12 anni o con peso superiore a 40 kg) ospedalizzati con COVID-19 è stata valutata nello studio indipendente RECOVERY. RECOVERY è uno studio randomizzato, controllato, in aperto su piattaforma in cui diversi possibili trattamenti sono stati confrontati con le terapie standard in pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19. Lo studio in totale ha arruolato 40.092 pazienti in 181 centri¹. I pazienti idonei e volontari sono stati randomizzati (1:1) alla terapia standard (n=4.946) o alla terapia standard più una singola dose di casirivimab e imdevimab da 8.000 mg (casirivimab 4.000 mg e imdevimab 4.000 mg) mediante infusione endovenosa (gruppo REGEN-COV; n=4.839). L'*endpoint* primario era la mortalità a 28 giorni valutata prima tra i pazienti che erano sieronegativi alla randomizzazione e poi nella popolazione complessiva.

- Nella popolazione sieronegativa il tasso di mortalità a 28 giorni dalla randomizzazione è stato pari al 24% nel gruppo REGEN-COV rispetto al 30% nel gruppo delle cure abituali (rapporto dei tassi [RR]: 0,80; Intervallo di confidenza al 95% [IC]: 0,70-0,91; p=0,001).
- Nella popolazione complessiva, che combinava il gruppo sieropositivo (così come quelli con stato sconosciuto) con i pazienti sieronegativi, il tasso di mortalità a 28 giorni non è risultato diverso tra i due gruppi in studio (nel gruppo REGEN-COV è deceduto il 20% e nel gruppo in trattamento con terapia standard è deceduto il 21%; RR: 0,94; 95% IC: 0,86-1,03; p=0,17).
- Per i pazienti sieronegativi, la durata della degenza ospedaliera è stata più breve nel gruppo REGEN-COV (mediana 13 giorni contro 17 giorni) e la percentuale di pazienti dimessi vivi entro 28 giorni dalla randomizzazione è stata maggiore (64% contro 58%; RR: 1,19; IC 95%: 1,08-1,30; p<0,001).

¹ Dato al 18 giugno 2021



- Tra i pazienti sieronegativi non sottoposti a ventilazione meccanica invasiva al basale, il rischio di progredire verso l'*endpoint* composito di ventilazione meccanica invasiva o morte era inferiore nel gruppo REGEN-COV rispetto al gruppo di cure abituali (30% contro 37%; RR: 0,83; IC 95%: 0,75-0,92). Tali benefici non sono stati osservati nella popolazione complessiva dello studio (combinazione di pazienti con stato sierologico negativo, positivo o sconosciuto).

Lo studio RECOVERY ha raccolto limitati parametri di sicurezza con particolare attenzione alle reazioni gravi e alle reazioni di ipersensibilità e correlate all'infusione. Non sono stati identificati reazioni avverse nuove o gravi con il trattamento con casirivimab e imdevimab in pazienti ospedalizzati con COVID-19.

- La causa primaria di morte è stata COVID-19, con pochi decessi attribuiti ad altre ragioni come altre infezioni, eventi cardiovascolari, cancro o cause sconosciute.

- Sono state raccolte informazioni sui primi risultati di sicurezza a 72 ore dopo la randomizzazione. Non sono state osservate differenze clinicamente significative tra il gruppo REGEN-COV e il gruppo in trattamento con le terapie standard. Sono stati osservati squilibri numerici minori di minore entità negli esiti di sicurezza specifici mirati; con alcuni eventi che si sono verificati con una frequenza leggermente più elevata nel gruppo REGEN-COV e alcuni altri che si sono verificati con una frequenza leggermente più elevata nel gruppo in trattamento con le terapie standard. Dopo la revisione, questi eventi sono stati considerati probabilmente correlati a COVID-19 e alle sue complicanze associate.

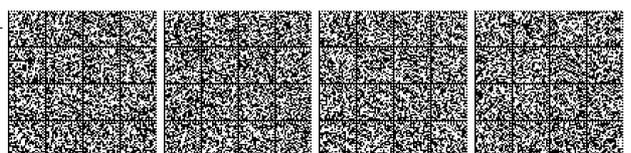
- Complessivamente nello studio, si sono avute 7 segnalazioni di sospetta reazione avversa severa valutata dagli sperimentatori come correlata a casirivimab e imdevimab: reazione allergica (n=3), convulsioni (n=2), desaturazione acuta (n=1) e perdita transitoria di coscienza (n=1). Dopo la revisione dei singoli casi, questi eventi sono stati considerati generalmente coerenti con reazioni correlate all'infusione o reazioni di ipersensibilità, che sono considerati rischi identificati con il trattamento con casirivimab e imdevimab. Tutti gli eventi si sono risolti; alcuni hanno richiesto un trattamento sintomatico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ci si attende che la farmacocinetica di casirivimab e imdevimab sia coerente con quella dimostrata da altri anticorpi monoclonali IgG1 umani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità, genotossicità, tossicità riproduttiva e fertilità con casirivimab e imdevimab.



6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

L-istidina
L- istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3. Periodo di validità

Flaconcino integro: 24 mesi

Dopo l'apertura: una volta aperto, il medicinale deve essere diluito e infuso immediatamente.

Dopo la diluizione: la soluzione diluita può essere conservata per un massimo di 4 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) o refrigerata a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 36 ore.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non congelare.

Non agitare.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Casirivimab e imdevimab sono forniti in flaconcini di vetro di tipo 1 da 20 mL o 6 mL.

Ogni scatola contiene 2 flaconcini per confezione:

- 1 flaconcino con 1.332 mg/11,1 mL di casirivimab e 1 flaconcino con 1.332 mg/11,1 mL di imdevimab

oppure

- 1 flaconcino con 300 mg/2,5 mL di casirivimab e 1 flaconcino con 300 mg/2,5 mL di imdevimab.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per istruzioni sulla diluizione di casirivimab e imdevimab, vedere paragrafo 4.2.



Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA DISTRIBUZIONE E PRODUTTORETitolare della autorizzazione alla distribuzione:

Roche S.p.A.
Viale G.B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)
Italia

Produttore:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania



Allegato 3
Sotrovimab

ALLEGATO I

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

— Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Questo medicinale non è stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con decreto del Ministro della salute del 12 luglio 2021 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 29 luglio 2021, n. 180.

1. Denominazione del medicinale

Sotrovimab concentrato per soluzione per infusione 500 mg (62,5 mg/mL)

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni flaconcino contiene 500 mg di sotrovimab in 8 mL (62,5 mg/mL).

Sotrovimab è un anticorpo monoclonale IgG1 kappa (IgG1k) completamente umano.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile). Sotrovimab concentrato per soluzione per infusione è una soluzione chiara, incolore o di colore da giallo a marrone, da diluire in una soluzione di cloruro di sodio prima della somministrazione per infusione endovenosa.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sotrovimab è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni che abbiano un peso corporeo di almeno 40 kg) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono a rischio di progressione a COVID-19 severa.

Si definiscono ad alto rischio i pazienti che soddisfano almeno uno dei seguenti criteri:

indice di massa corporea (*Body Mass Index, BMI*) ≥ 30 , oppure $>95^{\circ}$ percentile per età e per genere

insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi

diabete mellito non controllato ($HbA_{1c} > 9,0\%$ 75 mmol/mol) o con complicanze croniche

immunodeficienza primitiva o secondaria

età >65 anni

malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)

broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)

epatopatia cronica [con seguente box di *warning*: «gli anticorpi monoclonali non sono stati studiati in pazienti con compromissione epatica moderata o severa»]

emoglobinopatie

patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

COVID-19 deve essere di recente insorgenza (e comunque da non oltre dieci giorni) e confermata da positività di esame virologico diretto per SARS-CoV-2. Il trattamento è possibile oltre i dieci giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

Nessun beneficio clinico è stato osservato con sotrovimab nei pazienti ospedalizzati per COVID-19. Pertanto, sotrovimab non deve essere usato in pazienti che:

sono ospedalizzati per COVID-19

ricevono ossigenoterapia per COVID-19

necessitano, a causa di COVID-19, di un aumento del flusso di ossigenoterapia cronica già in atto per comorbilità preesistente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un medico adeguatamente formato. L'utilizzo di sotrovimab è limitato alle strutture sanitarie che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse severe (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Dose raccomandata

La dose raccomandata di sotrovimab negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e che abbiano un peso corporeo di almeno 40 kg) è una singola infusione endovenosa (ev) diluita di 500 mg.

Durata del trattamento e monitoraggio

Dose singola

I pazienti devono essere monitorati durante e almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione di sotrovimab.

Popolazioni speciali

Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia di sotrovimab in bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni o che abbiano un peso inferiore a 40 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e che pesano almeno 40 kg.

Uso geriatrico

La farmacocinetica di sotrovimab in pazienti di età pari o superiore a 65 anni non è stata ancora stabilita. In ogni caso, non è considerato necessario un aggiustamento della dose.

Compromissione renale

Sotrovimab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. In ogni caso, non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose.

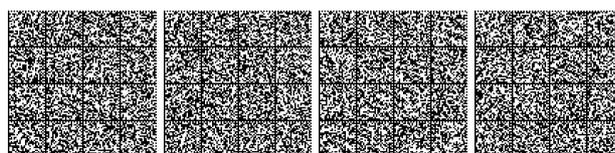
Compromissione epatica

Non è noto se sia necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica. Non sono stati condotti studi specifici.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Sotrovimab deve essere diluito prima della somministrazione.



Sotrovimab deve essere somministrato come singola infusione endovenosa (ev) nell'arco di 30 minuti. I pazienti devono essere monitorati durante e almeno un'ora dopo la somministrazione.

Sotrovimab non deve essere somministrato come infusione rapida o bolo.

Sotrovimab deve essere preparato da un operatore sanitario qualificato utilizzando tecniche asettiche.

Preparazione per la diluizione

1. Rimuovere un flaconcino di sotrovimab dal frigorifero (2 °C – 8 °C) e lasciarlo stabilizzare a temperatura ambiente, al riparo dalla luce, per circa 15 minuti.

2. Ispezionare visivamente il flaconcino per rilevare l'eventuale presenza di particelle e verificare che non ci siano danni visibili al flaconcino. Se il flaconcino risulta essere inutilizzabile, eliminarlo e ripetere l'operazione con un flaconcino nuovo.

3. Ruotare delicatamente il flaconcino diverse volte prima dell'uso senza creare bolle d'aria. Non scuotere o agitare energicamente il flaconcino.

Istruzioni per la diluizione

1. Prelevare 8 mL da una sacca per infusione contenente 50 mL o 100 mL di cloruro di sodio per preparazioni iniettabili allo 0,9% (9 mg/mL).

2. Prelevare 8 mL dal flaconcino di sotrovimab.

3. Iniettare gli 8 mL di sotrovimab nella sacca per infusione attraverso il setto.

4. Eliminare ogni residuo inutilizzato nel flaconcino in quanto il prodotto non contiene conservanti. La confezione è per un singolo utilizzo e deve essere usata per un singolo paziente.

5. Prima dell'infusione, agitare delicatamente la sacca per infusione, avanti e indietro, da 3 a 5 volte. Non capovolgere la sacca per infusione. Evitare che si formino bolle d'aria.

La soluzione diluita di sotrovimab deve essere somministrata immediatamente. Se la somministrazione immediata non è possibile, la soluzione diluita può essere conservata per un massimo di 4 ore a temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C) o in frigorifero per un massimo di 24 ore (da 2 °C a 8 °C).

Istruzioni per la somministrazione

1. Collegare un set per infusione alla sacca per infusione utilizzando un tubo con foro standard. Per la somministrazione della soluzione si raccomanda l'utilizzo di un filtro in linea da 0,2 micron.

2. Effettuare la preparazione (*priming*) del set per infusione con una soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% (9 mg/mL).

3. Somministrare l'infusione per via endovenosa nell'arco di 30 minuti a temperatura ambiente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedente reazione anafilattica ad un anticorpo monoclonale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

In uno studio su pazienti ospedalizzati è stata riportata anafilassi in seguito all'infusione di sotrovimab. Se si verificano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa, interrompere immediatamente la somministrazione e avviare una terapia appropriata.

Reazioni correlate all'infusione

Con sotrovimab sono state segnalate reazioni correlate all'infusione nello studio COMET-ICE (vedere paragrafo 5) e nel programma clinico in corso. Tutte le reazioni correlate all'infusione dello studio COMET-ICE sono state di intensità da lieve a moderata. Se si verifica una reazione correlata all'infusione, considerare di rallentare o interrompere l'infusione e insieme somministrare appropriate cure di supporto.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi formali sull'interazione di sotrovimab con altri medicinali.

Sotrovimab non è escreto per via renale e non è metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450 (CYP); perciò sono improbabili interazioni con medicinali concomitanti che sono escreti per via renale o che sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi del CYP.

La somministrazione concomitante di sotrovimab con vaccini anti-COVID-19 non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sotrovimab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva sugli animali. Tuttavia, in uno studio di reattività crociata utilizzando proteine umane embrio-fetali, non sono emersi legami di interesse clinico. Poiché sotrovimab è un anticorpo del tipo immunoglobulina G (IgG), è in grado di attraversare la barriera placentare, passando dalla madre al feto in fase di sviluppo. Il beneficio o il rischio potenziali di questo passaggio sullo sviluppo del feto non sono noti.

Sotrovimab deve essere usato in gravidanza solo se il beneficio atteso per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di sotrovimab nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con sotrovimab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Devono essere considerati lo stato clinico del paziente e il profilo degli effetti indesiderati di sotrovimab quando si valuta la capacità del paziente di svolgere compiti che richiedano capacità di giudizio, motorie o cognitive.

4.8 Effetti indesiderati

Sono in corso studi clinici per valutare la sicurezza di sotrovimab. Per le precauzioni d'uso vedere paragrafo 4.4.

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di sotrovimab è stato valutato nell'analisi *ad interim* di uno studio controllato, randomizzato verso placebo su 868 pazienti non ospedalizzati con COVID-19 (COMET-ICE).

Tutti i pazienti hanno ricevuto una infusione endovenosa di 500 mg di sotrovimab o placebo. Gli eventi avversi registrati nel COMET-ICE sono elencati nella Tabella 1 ($\geq 1\%$ in entrambi i bracci). Due pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di uno stravasamento dal sito di infusione; successivamente l'infusione è stata completata per entrambi. Tutte le reazioni correlate all'infusione sono state di intensità lieve e moderata (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati osservati eventi riconducibili ad intensificazione dell'infezione anticorpo-mediata (ADE). L'unico evento verificatosi con una frequenza maggiore all'1% nel braccio di trattamento con sotrovimab è stata la diarrea (<1% nel gruppo placebo). Tutti gli altri eventi avversi che hanno avuto una frequenza maggiore o uguale all'1% sono avvenuti nel braccio placebo.

Tabella 1

Incidenza di eventi avversi come riportati in almeno l'1% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento nello studio COMET-ICE.

	Sotrovimab 500 mg (N=430)	Placebo (N=438)
Infezione polmonare da COVID-19 ^a	4 (<1%)	14 (3%)
Cefalea	3 (<1%)	9 (2%)
Infezione polmonare	0	7 (2%)
Disidratazione	0	5 (1%)
Dispnea	2 (<1%)	5 (1%)
Nausea	4 (<1%)	5 (1%)
Diarrea	6 (1%)	3 (<1%)



^a come da registrazione dello sperimentatore

Nello studio COMET-ICE i ricoveri in ospedale, inclusi quelli dovuti alla progressione di COVID-19, sono stati inseriti nella categoria degli eventi avversi severi. Eventi avversi severi sono stati segnalati su 7 dei 430 pazienti (2%) nel gruppo trattato con sotrovimab e su 26 dei 438 pazienti (6%) del gruppo trattato con placebo. Nel gruppo trattato con sotrovimab è stata osservata diverticolite in due pazienti, ognuno con una storia pregressa di diverticolite e obesità. L'infezione polmonare da COVID-19, l'infezione polmonare e/o la disidratazione sono state segnalate in due o più soggetti nel gruppo trattato con placebo. Nel braccio di trattamento con sotrovimab sono stati riportati singoli casi di: cancro del polmone non a piccole cellule, ostruzione dell'intestino tenue, iperglicemia e diabete mellito. Nel braccio trattato con placebo sono stati riportati singoli casi di: ipovolemia, insufficienza respiratoria acuta, dispnea, ipossia, embolia polmonare, sofferenza respiratoria, pancreatite ostruttiva, saturazione di ossigeno diminuita e lesione traumatica renale acuta. L'infezione polmonare da COVID-19 che si è manifestata nel gruppo placebo, è stata considerata dallo sperimentatore come un evento avverso severo possibilmente correlato al trattamento in studio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione al link: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse-includendo-il-numero-di-lotto,-se-disponibile>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono trattamenti specifici per il sovradosaggio di sotrovimab. In caso di sovradosaggio, avviare una terapia di supporto e monitoraggio, se necessario.

5. Proprietà farmacologiche

Meccanismo d'azione

Sotrovimab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano IgG1 che si lega ad un epitopo altamente conservato della proteina spike (S) nel sito di legame del recettore (RBD) del SARS-CoV-2 con un'alta affinità (costante di dissociazione $K_d = 0,21 \text{ nM}$), ma non compete con il sito di legame del recettore umano dell'enzima 2 che converte l'angiotensina. Il dominio Fc di sotrovimab include le sostituzioni amminoacidiche M428L ed N434S (modifica LS) che aumenta l'emivita dell'anticorpo ma non inficia la funzione effettore della porzione Fc che è stata dimostrata in colture cellulari.

Attività antivirale

Sotrovimab ha dimostrato attività neutralizzante verso il virus SARS-CoV-2 *in vitro* (EC_{50} 100,1 ng / mL) e *in vivo* (≥ 5 mg / kg in criceti infettati dal SARS-CoV-2) come anche alta attività neutralizzante verso virus pseudo-tipizzato contenente la proteina spike del SARS-CoV-2.

Sotrovimab ha dimostrato *in vitro* attivazione della porzione Fc γ R in un test con cellule Jurkat che esprimono Fc γ RIIa (alleli R131 a bassa affinità e H131 ad alta affinità), Fc γ RIIIa (alleli F158 a bassa affinità e V158 ad alta affinità) e Fc γ RIIb. Sotrovimab ha inoltre mostrato attività ADCC and ADPC su colture cellulari.

Resistenza antivirale

Esiste un potenziale rischio di fallimento terapeutico dovuto all'emergere di varianti virali resistenti a sotrovimab. Gli operatori sanitari prescrittori devono prendere in considerazione la prevalenza delle varianti del SARS-CoV-2 nella loro area, laddove i dati siano disponibili, quando valutano le opzioni terapeutiche. In una selezione di colture cellulari di virus resistenti è emersa una sostituzione di E340A e ha mostrato una riduzione di attività >100 volte in colture con pseudovirus (VLP).

Una valutazione con VLP in colture cellulari ha mostrato che l'epitopo contenente la sequenza dei polimorfismi P337H/L/R/T e E340A/K/G conferiva una ridotta suscettibilità a sotrovimab in base all'aumento osservato dell' EC_{50} , nei valori mostrati tra parentesi: E340K (>297 volte), P337R (>276 volte), P337L (180 volte), E340A (>100 volte), E340G (27 volte), P337H (7,50 volte) e P337T (5,438 volte). La presenza della variante D614G ad alta prevalenza, da sola o in associazione, non ha alterato la capacità neutralizzante di sotrovimab. Le valutazioni *in vitro* con pseudovirus VLP indicano che sotrovimab mantiene attività contro le seguenti varianti della proteina spike: variante del Regno Unito (Alpha) (B.1.1.7; variazione di 2,30 volte del valore EC_{50}); variante del Sudafrica (Beta) (B.1.351; variazione di 0,60 volte del valore EC_{50}); variante del Brasile (Gamma) (P.1; variazione di 0,35 volte del valore EC_{50}) e variante della California (Epsilon) (B.1.427 /B.1.429; variazione di 0,70 volte del valore EC_{50}). I dati sulla microneutralizzazione del virus originale SARS-CoV-2 indicano anche che sotrovimab mantiene attività nei confronti delle seguenti varianti: Regno Unito (variazione di 3 volte del valore EC_{50}), Sudafrica (variazione di 1,2 volte del valore EC_{50}) e Brasile (variazione di 1,4 volte del valore EC_{50}).

Nello studio clinico COMET-ICE varianti dell'epitopo emerse dopo la valutazione al basale sono state rilevate in otto pazienti inclusi nel braccio di trattamento con sotrovimab. L'impatto clinico di queste varianti non è ancora noto. La raccolta e l'analisi dei dati sono ancora in corso.

Efficacia clinica

Lo studio 214367 (COMET-ICE) era uno studio di Fase II / III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo che ha valutato sotrovimab come trattamento per i pazienti affetti da COVID-19 non ospedalizzati e ad alto rischio di complicanze mediche della malattia. I pazienti inclusi avevano un'età pari o superiore a 18 anni e presentavano almeno una delle seguenti comorbidità: diabete, obesità (BMI > 30), malattia renale cronica, insufficienza cardiaca congestizia, malattia polmonare ostruttiva cronica o asma da moderata a severa, o erano pazienti che avevano un'età pari o superiore a 55 anni. Lo studio ha incluso pazienti con sintomi insorti da ≤ 5 giorni, che avessero una saturazione dell'ossigeno misurata a temperatura ambiente $\geq 94\%$ e infezione da SARS-CoV-2, come confermato da test di laboratorio locali e / o effettuati in strutture abilitate ad effettuare i test. I pazienti con COVID-19 severa che richiedevano ossigeno supplementare od ospedalizzazione sono stati esclusi dallo studio. I pazienti sono stati trattati con una singola infusione di 500 mg di sotrovimab (N = 291) o placebo (N = 292) per oltre un'ora (popolazione *Intention to treat* (ITT) alla prima analisi ad interim).

Il 46% dei partecipanti randomizzati era di sesso maschile. L'età mediana della popolazione complessiva randomizzata era di 53 anni (range: 18-96). Il 22% dei partecipanti aveva un'età pari o superiore a 65 anni e l'11% aveva più di 70 anni. La maggioranza dei partecipanti era di razza bianca (87%); il 7% era di razza nera o afroamericana e il 6% asiatica. L'etnia della maggior parte dei soggetti era ispanica o latina (63%). Il 58% dei partecipanti ha ricevuto sotrovimab o placebo entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19 e il 42% entro 4-5 giorni. I tre fattori di rischio o comorbidità predefiniti più comuni sono stati l'obesità (63%), i 55 anni o più di età (47%) e il diabete richiedente un trattamento farmacologico (23%). Nel complesso, le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano ben bilanciate tra i bracci di trattamento.

L'efficacia di sotrovimab è stata valutata in un'analisi *ad interim* dello studio COMET-ICE in corso. L'endpoint primario, la progressione di COVID-19 al Giorno 29, si è ridotto dell'85% rispetto al placebo (riduzione del rischio relativo corretto) nei soggetti che hanno ricevuto sotrovimab vs placebo (p = 0,002).

La tabella 2 fornisce i risultati dell'obiettivo primario e degli endpoint secondari più rilevanti dello studio COMET-ICE.



Tabella 2. Risultati dell'analisi ad interim degli endpoint primari e secondari nella popolazione ITT (COMET-ICE)

	Sotrovimab (infusione ev 500 mg) N=291	Placebo N=292
Endpoint primario		
Progressione di COVID-19 definita come ospedalizzazione per >24 ore per la gestione in acuto di qualsiasi aggravamento o morte per qualsiasi causa (entro il Giorno 29).		
Proporzione (n, %) ^b	3 (1%)	21 (7%)
Riduzione del rischio relativo (97,24% CI)	85% (44%, 96%)	
Valore p-	0,002	
Endpoint secondari		
Progressione di COVID-19 definita come accesso al pronto soccorso dell'ospedale per la gestione di ogni aggravamento od ospedalizzazione per la gestione in acuto di aggravamento o morte per qualsiasi causa (Giorno 29).		
Proporzione (n, %)	6 (2%)	28 (10%)
Progressione per sviluppo di insufficienza respiratoria severa e/o critica da COVID-19 (Giorno 29) ^a		
Proporzione (n, %) ^c	2 (<1%)	19 (7%)
Mortalità per ogni causa (fino al Giorno 29)		
Proporzione (n, %)	0	1 (<1%)
^a Progressione per sviluppo di crisi respiratoria da COVID-19 severa e /o critica definita dalla richiesta di ossigeno supplementare (cannule nasali/ maschera facciale a basso flusso, ossigeno ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica o supporto con ossigenazione extracorporea (ECMO). ^b Nessun paziente ha avuto necessità di permanenza in un'unità di terapia intensiva nel braccio sotrovimab rispetto a cinque partecipanti nel braccio placebo. ^c Nessun paziente ha avuto necessità di supporto con ossigeno ad alto flusso, l'uso di maschera non rebreather o ventilazione meccanica nel braccio sotrovimab rispetto a sette partecipanti nel braccio placebo.		



6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

La soluzione di sotrovimab contiene:

L-istidina

L-istidina cloruro monoidrato

saccarosio

polisorbato 80

metionina

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato o somministrato simultaneamente con altri medicinali nella stessa linea dedicata, ad eccezione di quelli di quelli menzionati al paragrafo 4.2.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 18 mesi.

Soluzione per infusione dopo diluizione

La soluzione diluita è destinata ad essere utilizzata immediatamente.

Se la somministrazione immediata non è possibile, la soluzione diluita deve essere conservata fino a un massimo di 4 ore a temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C) o in frigorifero per un massimo di 24 ore (da 2 °C a 8 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sotrovimab è una soluzione per infusione concentrata (8 mL di soluzione) in un flaconcino di vetro Tipo I con tappo in clorobutile, sigillo in alluminio e cappuccio in plastica rimovibile.

Il flaconcino è monouso e privo di conservanti.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. Titolare della autorizzazione alla distribuzione e produttore

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione: GlaxoSmithKline S.p.a. Viale dell'Agricoltura, n. 7 - 37135 Verona (Italia).

Produttori:

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.a. - Strada provinciale Asolana, 90 - 43056 San Polo di Torrile, Parma, Italia

(Produzione, confezionamento primario, etichettatura e confezionamento secondario, prove di rilascio, rilascio di lotti)

PPD Development, L.P., USA

(Rilascio di prodotto e test di stabilità)



FOGLIO INFORMATIVO per il trattamento con anticorpi monoclonali dei pazienti con COVID di grado lieve moderato gestiti a domicilio

Somministrazione ospedaliera

Gentile Signora/e come Lei sa è affetto da infezione da Coronavirus.

La sua attuale sintomatologia è lieve - moderata quindi non preoccupante, ma siccome Lei presenta dei fattori di rischio che potrebbero far peggiorare la sua sintomatologia Le proponiamo di assumere un farmaco per favorire la Sua guarigione.

Per aiutare il suo organismo a combattere questa malattia sono attualmente disponibili tre diversi farmaci a base di anticorpi monoclonali. Non si spaventi perché hanno dei nomi difficili da leggere e da pronunciare; comunque i loro nomi sono i seguenti:

- Bamlanivimab + Etesevimab prodotto dall'industria Eli Lilly
- Casirivimab + Imdevimab prodotto dall'industria Regeneron-Roche
- Sotrovimab prodotto dall'industria GSK

Il farmaco che Le proponiamo è quello indicato con la croce.

In particolare questi trattamenti dovrebbero aiutare il suo organismo a bloccare o ridurre la moltiplicazione/replicazione del virus e quindi farla guarire prima rendendo la sua malattia meno grave.

Come per tutti i nuovi farmaci che stiamo attualmente utilizzando per trattare questa malattia le tappe per arrivare alla loro produzione sono state molto accelerate e anche gli studi per valutarne l'efficacia sono stati fatti molto rapidamente, spesso sono ancora in corso e disponiamo solo di dati preliminari. Data la grande urgenza di avere a disposizione nuove armi per combattere questo virus le autorità preposte consentono di utilizzarli non appena ci sono dati incoraggianti e quando si è ragionevolmente sicuri che non sono pericolosi o non provocano eventi avversi gravi.

Anche il farmaco che le stiamo proponendo ha fatto il percorso rapido che Le è stato appena descritto dal quale è emerso che sono maggiori i benefici che le può offrire rispetto ai rischi che le può procurare.

In cosa consiste il trattamento?

Si tratta di una somministrazione endovenosa (flebo) da eseguire una sola volta.

Per prudenza, considerato che il farmaco è nuovo ed è stato studiato in tempi brevi e su un numero limitato di pazienti si preferisce fare questa

somministrazione in una struttura ospedaliera per poterLe garantire il massimo della sicurezza.

Sarà organizzato il suo trasporto presso:

.....
In questa sede le sarà somministrata una flebo contenente il farmaco; l'infusione durerà da 15 a 60 minuti. Dopo la fine della flebo Lei sarà tenuta/o in osservazione per un'ora poi sarà riaccompagnata/o alla sua abitazione.

Quali sono i principali eventi avversi (complicanze) generali che si potrebbero verificare con la somministrazione?

I principali eventi avversi che sono stati osservati con maggior frequenza (durante e dopo la flebo) negli studi sono le seguenti:

- nausea
- vomito
- diarrea
- mal di testa
- naso chiuso
- vertigini
- brividi
- febbre
- arrossamenti della pelle

Nella maggior parte dei casi si tratta di sintomi di modesta entità che si sono risolti spontaneamente.

In alcuni casi, molto più rari, durante l'infusione o nell'ora successiva si sono verificati sintomi più gravi (quali senso di calore o di gonfiore al viso e un unico caso di anafilassi) che si sono completamente risolti con una terapia somministrata immediatamente. Questa è la ragione per cui lei sarà tenuto in osservazione per un'ora in una struttura dove, nel caso, Le potrà essere somministrata la terapia necessaria.

Se una volta tornata/o a casa avrà dei sintomi o dei fastidi Le chiediamo di comunicarlo al medico che la segue.

Chi contattare per ulteriori informazioni

Struttura /Reparto

Prof./Dr.

Telefono:

CONSENSO INFORMATO PER LA/II PAZIENTE

Io sottoscritto nato/a a

in data indirizzo

città recapiti telefonici.....

DICHIARO di: (mettere una X dove appropriato)

- aver ricevuto dal Prof./Dr. letto e capito tutte le informazioni relative al trattamento con gli anticorpi monoclonali
- aver ricevuto, letto e capito tutte le informazioni relative al suddetto trattamento
- aver avuto la possibilità di fare domande e di aver ricevuto risposte chiare, complete e soddisfacenti
- essere stato informato sui possibili rischi (eventi avversi, complicanze)
- per qualsiasi problema, informazione, o domanda potrò rivolgermi al Prof./Dr.

Esprimo il consenso, alla somministrazione del farmaco:.....

Acconsento a che la mia documentazione clinica ed i miei dati, relativi alla somministrazione, possano essere visionati dal personale qualificato delle Autorità Sanitarie in conformità dal decreto legislativo 196/2003;

Firma del paziente (o dei genitori in caso di minore) _____

Data _____

Nome e cognome di chi ha raccolto il consenso _____
(in stampatello)

Firma di chi ha raccolto il consenso _____

Data _____

Nome e cognome dell'eventuale Testimone Imparziale _____
(in stampatello)

Firma dell'eventuale Testimone Imparziale ¹ _____

Data _____

1 – D.M. 15.07.1997 (paragrafo 4.8.9) Se un soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non sono in grado di leggere, un testimone imparziale deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato.

Il testimone deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato dopo che:

- il modulo di consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti sono stati letti e spiegati a lui e ad un suo rappresentante legalmente riconosciuto;
- il soggetto, o il suo rappresentante legalmente riconosciuto hanno fornito il consenso verbale alla partecipazione allo studio;
- il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto, se in grado di farlo, hanno firmato e datato personalmente il modulo di consenso informato.

Firmando il modulo di consenso, il testimone attesta che le informazioni contenute nel modulo di consenso informato e qualsiasi altra informazione scritta sono state spiegate accuratamente al soggetto, o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, e sono state apparentemente comprese dagli stessi che il consenso informato è stato liberamente fornito dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto.

FOGLIO INFORMATIVO per il trattamento con anticorpi monoclonali dei pazienti con COVID di grado lieve moderato gestiti a domicilio

Somministrazione al domicilio

Gentile Signora/e come Lei sa è affetto da infezione da Coronavirus. La sua attuale sintomatologia è lieve- moderata quindi non preoccupante, ma siccome Lei presenta dei fattori di rischio che potrebbero far peggiorare la sua sintomatologia Le proponiamo di assumere un farmaco per favorire la Sua guarigione.

Per aiutare il suo organismo a combattere questa malattia sono attualmente disponibili tre diversi farmaci a base di anticorpi monoclonali. Non si spaventi perché hanno dei nomi difficili da leggere e da pronunciare; comunque i loro nomi sono i seguenti:

- Bamlanivimab + Etesevimab prodotto dall'industria Eli Lilly
- Casirivimab + Imdevimab prodotto dall'industria Regeneron-Roche
- Sotrovimab prodotto dall'industria GSK

Il farmaco che le proponiamo è quello indicato con la croce.

In particolare questi trattamenti dovrebbero aiutare il suo organismo a bloccare o ridurre la moltiplicazione/replicazione del virus e quindi farla guarire prima rendendo la sua malattia meno grave.

Come per tutti i nuovi farmaci che stiamo attualmente utilizzando per trattare questa malattia le tappe per arrivare alla loro produzione sono state molto accelerate e anche gli studi per valutarne l'efficacia sono stati fatti molto rapidamente, spesso sono ancora in corso e disponiamo solo di dati preliminari. Data la grande urgenza di avere a disposizione nuove armi per combattere questo virus le autorità preposte consentono di utilizzarli non appena ci sono dati incoraggianti e quando si è ragionevolmente sicuri che non sono pericolosi o non provocano eventi avversi gravi.

Anche il farmaco che le stiamo proponendo ha fatto il percorso rapido che Le è stato appena descritto dal quale è emerso che sono maggiori i benefici che le può offrire rispetto ai rischi che le può procurare.

In cosa consiste il trattamento?

Il trattamento consiste in una somministrazione endovenosa (flebo) da eseguire una sola volta; l'infusione durerà da 15 a 60 minuti.

Per prudenza, considerato che il farmaco è nuovo ed è stato studiato in tempi brevi e su un numero limitato di pazienti si preferisce fare questa somministrazione protetta per poterLe garantire il massimo della sicurezza. Per tale motivo il medico che Le somministrerà il farmaco sarà presente presso la sua abitazione durante l'infusione e per un'ora dopo che è terminata. Il medico avrà a disposizione tutti i farmaci da somministrarLe in caso di bisogno.

Quali sono i principali eventi avversi (complicanze) generali che si potrebbero verificare con la somministrazione?

I principali eventi avversi che sono stati osservati con maggior frequenza (durante e dopo la flebo) negli studi sono le seguenti:

- nausea
- vomito
- diarrea
- mal di testa
- naso chiuso
- vertigini
- brividi
- febbre
- arrossamenti della pelle

Nella maggior parte dei casi si tratta di sintomi di modesta entità che si sono risolti spontaneamente.

In alcuni casi, molto più rari, durante l'infusione o nell'ora successiva si sono verificati sintomi più gravi (quali senso di calore o di gonfiore al viso e un unico caso di anafilassi) che si sono completamente risolti con una terapia somministrata immediatamente. Questa è la ragione per cui lei sarà tenuto in osservazione per un'ora in presenza di un medico che, nel caso, Le potrà somministrare la terapia necessaria.

Se nelle ore o nei giorni successivi alla somministrazione avrà dei sintomi o dei fastidi Le chiediamo di comunicarlo al medico che la segue.

Chi contattare per ulteriori informazioni

Struttura /Reparto Prof./Dr.

Telefono:

CONSENSO INFORMATO PER LA/II PAZIENTE

Io sottoscritto nato/a a

in data indirizzo

città recapiti telefonici.....

DICHIARO di: (mettere una X dove appropriato)

- aver ricevuto dal Prof./Dr. letto e capito tutte le informazioni relative al trattamento con gli anticorpi monoclonali/e
- aver ricevuto, letto e capito tutte le informazioni relative al suddetto trattamento
- aver avuto la possibilità di fare domande e di aver ricevuto risposte chiare, complete e soddisfacenti
- essere stato informato sui possibili rischi (eventi avversi, complicanze)
- per qualsiasi problema, informazione, o domanda potrò rivolgermi al Prof./Dr.

Esprimo il consenso, alla somministrazione del farmaco:

Acconsento a che la mia documentazione clinica ed i miei dati, relativi alla somministrazione, possano essere visionati dal personale qualificato delle Autorità Sanitarie in conformità dal decreto legislativo 196/2003;

Firma del paziente (o dei genitori in caso di minore) _____

Data _____

Nome e cognome di chi ha raccolto il consenso _____
(in stampatello)

Firma di chi ha raccolto il consenso _____

Data _____

Nome e cognome dell'eventuale Testimone Imparziale _____
(in stampatello)

Firma dell'eventuale Testimone Imparziale ¹ _____

Data _____

1 – D.M. 15.07.1997 (paragrafo 4.8.9) Se un soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non sono in grado di leggere, un testimone imparziale deve essere presente durante l'intera discussione relativa al consenso informato.

Il testimone deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato dopo che:

- il modulo di consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta che deve essere fornita ai soggetti sono stati letti e spiegati a lui e ad un suo rappresentante legalmente riconosciuto;
- il soggetto, o il suo rappresentante legalmente riconosciuto hanno fornito il consenso verbale alla partecipazione allo studio;
- il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto, se in grado di farlo, hanno firmato e datato personalmente il modulo di consenso informato.

Firmando il modulo di consenso, il testimone attesta che le informazioni contenute nel modulo di consenso informato e qualsiasi altra informazione scritta sono state spiegate accuratamente al soggetto, o al suo rappresentante legalmente riconosciuto, e sono state apparentemente comprese dagli stessi che il consenso informato è stato liberamente fornito dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto.

Scheda per la proposta di trattamento con anticorpi monoclonali per la COVID-19 lieve/moderata

Da **compilarsi** da parte dei MMG/PLS, in collaborazione coi medici delle USCA o da altri sanitari identificati a livello locale
Da **inviare** al Centro infusionale o al Centro COVID di riferimento secondo il modello organizzativo locale, per la **validazione**
NB le informazioni contenute in questa scheda servono al validatore anche per compilare il registro AIFA

Utilizzo suggerito: Soggetti di età >12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza (e comunque da non oltre 7 giorni) e presenza di almeno un fattore di rischio (Vedi tab. 1 del doc. regionale).

Azienda Sanitaria: _____	
Nome e cognome del Medico proponente: _____ MMG/PLS <input type="checkbox"/> Medico USCA <input type="checkbox"/>	
Altro Medico _____	telefono: _____ mail: _____
Paziente (nome, cognome): _____ Data di nascita: ____/____/____	
Peso ____ Kg Sesso: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Codice Fiscale: _____	
Indirizzo: _____ ASL di Residenza: _____	
Recapiti telefonici del paziente: _____	
MMG/PLS: _____ telefono: _____ mail: _____	

Se paziente adulto:

diagnosi di COVID-19: <input type="checkbox"/> accertata <input type="checkbox"/> da confermare° tampone eseguito il: ____/____/____	
data di insorgenza dei sintomi: ____/____/____ malattia di grado: <input type="checkbox"/> lieve <input type="checkbox"/> moderato	
principali sintomi _____ SpO₂: _____	
precedente infezione da COVID-19 <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no paziente vaccinato (ciclo completato): <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
se sì data di vaccinazione: ____/____/____ è stato chiesto il consenso al trattamento: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
presenza di fattori di rischio per evoluzione verso una forma grave:	
<input type="checkbox"/> BMI ≥ 35 kg/m ²	
<input type="checkbox"/> insufficienza renale cronica <input type="checkbox"/> dialisi peritoneale <input type="checkbox"/> emodialisi	
<input type="checkbox"/> diabete mellito non controllato (HbA1c ≥ 9,0% ovvero 75 mmol/mol in una determinazione eseguita negli ultimi 6 mesi) o con complicanze croniche	
<input type="checkbox"/> immunodeficienza primitiva <input type="checkbox"/> immunodeficienza secondaria	
<input type="checkbox"/> età ≥ 65 anni	
<input type="checkbox"/> epatopatia cronica	
<input type="checkbox"/> patologia neurodegenerativa	
<input type="checkbox"/> malattia cardio-cerebrovascolare (specificare	
<input type="checkbox"/> BPCO e/o altra malattia respiratoria cronica (specificare.....)	
in ossigenoterapia cronica <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no	
Terapia in corso: _____	

Note del proponente: _____	

NB: L'efficacia di questi farmaci è ridotta o assente se il paziente è positivo per anticorpi anti SARS-CoV 2

° NB la conferma è necessaria ai fini della somministrazione che deve avvenire entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi

Se paziente con età ≥ 12 anni e almeno 40 Kg di peso:

diagnosi di COVID-19: accertata da confermare°
data di insorgenza dei sintomi: ___ / ___ / ___ **malattia di grado:** lieve moderato
principali sintomi _____ **SpO₂:** _____
precedente infezione da COVID-19: sì no **paziente vaccinato (ciclo completato):** sì no
se sì data di vaccinazione: ___ / ___ / ___ **è stato chiesto il consenso al trattamento:** sì no
Presenza di fattori di rischio per evoluzione verso una forma grave:
 BMI > 95° percentile per età e genere
 insufficienza renale cronica dialisi peritoneale emodialisi
 diabete mellito non controllato (HbA1c ≥9,0%, ovvero 75 mmol/mol in una determinazione eseguita negli ultimi 6 mesi) o con complicanze croniche
 immunodeficienza primitiva immunodeficienza secondaria
 emoglobinopatie
 epatopatia cronica
 malattia cardiologica congenita/acquisita (specificare)
 malattia del neuro sviluppo (specificare)
 malattia respiratoria cronica ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di O₂ terapia per ragioni differenti da SARS COV 2 (specificare)

° NB la conferma è necessaria ai fini della somministrazione che deve avvenire entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi

Data

Timbro e firma del medico proponente

VALIDAZIONE

Nome e cognome del Medico validatore: _____ UO: _____

telefono: _____ mail: _____

Farmaco da somministrare e dosi*:

- bamlanivimab 700 mg ev + etesevimab 1.400 mg ev (2 fl da 700 mg) infusi nella stessa sacca
- casirivimab 1.200 mg ev + imdevimab 1.200 mg ev infusi nella stessa sacca
- sotrovimab 500 mg ev in infusione ev lenta

Tempo di somministrazione:** _____

Codice Registro AIFA: _____

Data prevista per la somministrazione: ___ / ___ / ___ **ora:** _____

Luogo della somministrazione: _____

Note del validatore: _____

Data

Timbro e firma del medico validatore

* per l'esatta preparazione della sacca si veda l'allegato al documento corrispondente al farmaco scelto in cui sono presenti tutte le informazioni normalmente reperibili nella scheda tecnica

** la somministrazione deve essere iniziata e monitorata fino ad un ora dopo il termine dell'infusione da un medico adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi

GUIDA PER IL CITTADINO SULLA SEGNALAZIONE DI FARMACOVIGILANZA

Cara cittadina, caro cittadino,

hai avuto un effetto indesiderato dopo la somministrazione dell'anticorpo monoclonale contro il Coronavirus?

In tal caso:

1. contatta il tuo medico o il farmacista di fiducia
2. segnala l'evento indesiderato compilando una scheda di segnalazione di reazione avversa

Come segnalare?

- modalità elettronica. Hai due possibilità:
 - ✓ inquadra con l'app dello smartphone o tablet il QR-CODE di Vigifarmaco 
 - ✓ collegati al sito www.vigifarmaco.it
- modalità cartacea:
 - ✓ utilizza il modulo che ti è stato consegnato in sede di somministrazione del farmaco
 - ✓ oppure stampa il modulo dal sito: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/farmaci/farmacovigilanza> poi consegna il modulo compilato al tuo farmacista di fiducia.



Cosa segnalare?

Segnala qualsiasi sospetto effetto indesiderato, anche di scarsa rilevanza, che sia comparso dopo la somministrazione del farmaco o nei giorni successivi.

Ricordati di:

- ✓ indicare il nome del farmaco somministrato e la data della somministrazione;
- ✓ descrivere accuratamente la reazione avversa.

Perché è importante segnalare?

Segnalare gli eventi avversi consente di rendere la somministrazione dei farmaci più sicura.