Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: oncologo (RNRL).

21A04645

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).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante «Riforma dell'organizzazione del Governo a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59»;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, concernente il «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 28 settembre 2004, n. 228;

Visto il «Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco», pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA e di cui è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana – Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano» e, in particolare, l'art. 5, comma 2, ai sensi del quale «In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza»;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, recante «Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'art. 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013)», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 23 giugno 2015, n. 143;

Vista la legge 22 dicembre 2017, n. 219, recante «Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento» e, in particolare, l'art. 1, comma 4;

Visto il decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021, recante «Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* dell'8 febbraio 2021, n. 32;

Visto il decreto del Ministro della salute 12 luglio 2021, recante «Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base dell'anticorpo monoclonale sotrovimab e proroga del decreto 6 febbraio 2021», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 29 luglio 2021, n. 180;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto del Ministro della salute succitato, ai sensi del quale «Con successivi provvedimenti, l'Agenzia italiana del farmaco definisce modalità e condizioni d'impiego dei medicinali di cui al comma 2, in coerenza con la scheda informativa dei prodotti approvata dalla medesima Agenzia»;

Visto l'art. 2, comma 1, del decreto ministeriale di cui sopra, ai sensi del quale «L'Agenzia italiana del farmaco istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali di cui all'art. 1 e, sulla base della valutazione dei dati di farmacovigilanza, comunica tempestivamente al Ministro della salute la sussistenza delle condizioni per la sospensione o la revoca immediata del presente decreto»;

Considerato il parere della Commissione tecnico scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco reso in data 24 maggio 2021, che ha rilevato che l'efficacia dell'anticorpo sotrovimab appare non molto dissimile da quella dei farmaci utilizzabili ai sensi dell'art. 5, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE e che una volta autorizzato potrà essere reso disponibile alle stesse condizioni previste per gli altri anticorpi monoclonali;

Considerato che con il decreto ministeriale 12 luglio 2021 sopra citato, è stata autorizzata, nelle more del perfezionamento delle procedure finalizzate all'autorizzazione all'immissione in commercio, la temporanea distribuzione dei medicinali per il trattamento di COVID-19 a base dell'anticorpo monoclonale sotrovimab dell'azienda GlaxoSmithKline, privo di una autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale;

Determina:

Art. 1.

Modalità e condizioni di impiego

1. L'anticorpo monoclonale sotrovimab, prodotto dall'azienda GlaxoSmithKline, è impiegato 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.

2. L'anticorpo monoclonale di cui al comma 1 è impiegato nel rispetto delle seguenti modalità:

a) la selezione del paziente è affidata ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare il trattamento e deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS, e indicati nell'ambito del registro di monitoraggio, di cui all'art. 2;

b) la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione;

c) è raccomandato il trattamento nell'ambito di una struttura ospedaliera o comunque in *setting* che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi;

d) la prescrizione ed il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i dieci giorni dall'inizio degli stessi;

e) gli operatori sanitari nella gestione del trattamento tengono conto delle informazioni riportate negli allegati 1 e 2, che costituiscono parte integrante della presente determina.

3. La definizione del percorso attraverso il quale vengono identificati i pazienti eleggibili al trattamento è rimessa ai provvedimenti delle regioni e delle province autonome.

Art. 2.

Registro di monitoraggio

1. È istituito un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dei medicinali a base di anticorpi monoclonali di cui all'art. 1, comma 2, del decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021.

2. Ai fini della prescrizione degli anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di *follow-up*, secondo le indicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA, piattaforma web - all'indirizzo https://servizionline.aifa.gov.it

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio *web-based*, onde garantire la disponibilità del trattamento ai pazienti, le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA: https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1

3. I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della presente determina, tramite la modalità temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalità che saranno indicate nel sito: https://www.aifa.gov.it/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio

Art. 3.

Sistema di farmacovigilanza

1. Per le reazioni avverse riguardanti il medicinale di cui alla presente determina si applica quanto previsto dal decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015 citato in premessa.

2. I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attività, sono tenuti a segnalare, entro e non oltre le trentasei ore, le sospette reazioni avverse dei medicinali utilizzati ai sensi della presente determina, in modo completo e secondo le modalità pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA.

3. I medici, gli altri operatori sanitari e i pazienti trasmettono le segnalazioni di sospette reazioni avverse o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA. Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete nazionale di farmacovigilanza. Per le segnalazioni inviate direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore, provvederanno alla validazione di tali segnalazioni, entro e non oltre sette giorni dalla data di inserimento della stessa nella rete nazionale di farmacovigilanza. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni, ove necessario.

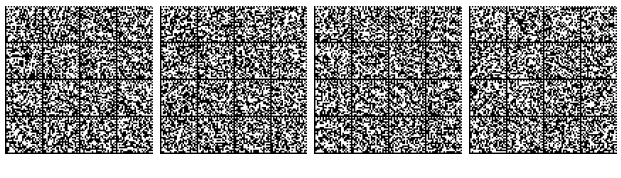
4. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono all'inoltro di tali segnalazioni all'azienda che ha fornito il medicinale utilizzato ai sensi della presente determina.

Art. 4.

Oneri a carico dell'azienda

1. L'azienda è tenuta ad aggiornare le informazioni per gli operatori sanitari e le informazioni per il paziente, contenute, rispettivamente, negli allegati 1 e 2 della presente determina.

2. In caso di modifiche delle suddette informazioni, l'azienda ne dà tempestiva comunicazione ad AIFA, al fine di concordarne il contenuto.



Art. 5.

Consenso informato

1. La struttura sanitaria responsabile dell'impiego dei medicinali a base di anticorpi monoclonali, è tenuta ad acquisire il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dall'art. 1, comma 4, della legge n. 219/2017.

Art. 6.

Disposizioni finali

1. La presente determina è pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, ed è altresì pubblicata sul sito istituzionale dell'Agenzia italiana del farmaco.

Roma, 4 agosto 2021

Il direttore generale: MAGRINI

ALLEGATO *1*

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° 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 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 diluzione

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 immunoglobuline 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 (≥1% in entrambi i bracci). Due pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di uno stravaso 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 epitoto altamente conservato della proteina spike (S) nel sito di legame del recettore (RBD) del SARS-CoV-2 con un'alta affinità (costante di dissociazione Kd = 0,21 *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 effettrice 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 FcγR in un test con cellule Jurkat che esprimono FcγRIIa (alleli R131 a bassa affinità e H131 ad alta affinità), FcγRIIIa (alleli F158 a bassa affinità e V158 ad alta affinità) e FcγRIIb. Sotrovimab ha inoltre mostrato attività ADCC and ADCP 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'EC50, 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 ≥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)

ALLEGATO *2*

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

— Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

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.

Sotrovimab 500 mg concentrato per soluzione per infusione

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è sotrovimab e a cosa serve

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato sotrovimab

3. Come è somministrato sotrovimab

4. Possibili effetti indesiderati

5. Come conservare sotrovimab

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è sotrovimab e a cosa serve

Sotrovimab è un medicinale in fase di studio per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) da lieve a 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 ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa. Sotrovimab contribuisce a ridurre la quantità di virus presente nell'organismo; questo può aiutarla a stare meglio più velocemente. Il trattamento con sotrovimab ha ridotto il numero di persone che sono state ricoverate in ospedale o che si sono recate al pronto soccorso per motivi legati a COVID-19. Le informazioni sulla sicurezza o l'efficacia (quanto bene funziona sotrovimab) dell'uso di sotrovimab per il trattamento di COVID-19 sono limitate.

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato sotrovimab

Non le deve essere somministrato sotrovimab

Non le sarà somministrato sotrovimab:

se è allergico a sotrovimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

→ Parli con il medico o l'infermiere il prima possibile, se questo è il suo caso.

Avvertenze e precauzioni

Sotrovimab può causare reazioni allergiche o reazioni durante o dopo l'infusione (vedere paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

Sotrovimab non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e sotrovimab

→ Riferisca al medico o all'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi medicinali ottenuti senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno informi il medico o l'infermiere. Sotrovimab non è stato studiato in donne in gravidanza o in allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci sono studi per valutare gli effetti di sotrovimab sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come è somministrato sotrovimab

Sotrovimab viene somministrato per infusione endovenosa (ev) in un arco di tempo pari a 30 minuti. Riceverà una singola dose di sotrovimab da 500 mg.

Durante la somministrazione sarà tenuto in osservazione da un medico qualificato per almeno 1 ora dopo la fine dell'infusione.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sotrovimab è stato somministrato a un numero limitato di persone, per cui la frequenza degli effetti indesiderati è ancora non nota. Possono verificarsi effetti indesiderati gravi e inaspettati. L'effetto indesiderato segnalato con maggiore frequenza è stato la diarrea.

Reazioni durante o dopo l'infusione

Sotrovimab può causare reazioni allergiche o reazioni durante o fino a 24 ore dopo l'infusione. I sintomi possono includere:

vampate

brividi

febbre

difficoltà respiratoria

battito cardiaco accelerato

abbassamento improvviso della pressione sanguigna

→ Si rivolga immediatamente al medico se pensa di avere questi sintomi

Altri effetti indesiderati

È stata osservata diarrea.

→ Informi il medico o l'infermiere se questa diventa grave o problematica, oppure se nota altri effetti indesiderati non elencati in questo foglio.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sito web dell'Agenzia italiana del farmaco: https://www. aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare sotrovimab

La responsabilità per la conservazione di questo medicinale e per lo smaltimento di eventuali residui è a carico degli operatori sanitari.

Prima dell'uso, sotrovimab deve essere conservato in frigorifero (da 2 °C a 8 °C) nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta diluito, sotrovimab deve essere utilizzato immediatamente. Se la somministrazione immediata non è possibile, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate fino ad un massimo di 4 ore a temperatura ambiente (da 20 °C a 25 °C) o fino ad un massimo di 24 ore in frigorifero (da 2 °C a 8 °C).

Non congelare.

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta dopo Scad.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene sotrovimab

Il principio attivo è sotrovimab. Ogni flaconcino di soluzione concentrata da 8 mL contiene 500 mg di sotrovimab.

Gli eccipienti sono: L-istidina, L-istidina cloruro monoidrato, saccarosio, polisorbato 80, metionina, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di sotrovimab e contenuto della confezione

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. È fornito in un flaconcino di vetro trasparente monouso con un tappo in gomma e un sigillo in alluminio.

Sotrovimab è disponibile in confezioni contenenti un solo flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione e produttore

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)

21A04883

DETERMINA 4 agosto 2021.

Modifica della determina AIFA n. 696 del 14 giugno 2021, concernente la «modifica della definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale casirivimab-imdevimab».(Determina n. DG 912/2021).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante «Riforma dell'organizzazione del Governo a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59»;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, concernente il «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'AIFA, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 28 settembre 2004, n. 228;

Visto il «Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA», pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA e di cui è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'AIFA con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso uma-

no» e, in particolare, l'art. 5, comma 2, ai sensi del quale «In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza»;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, recante «Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'art. 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (legge di stabilità 2013)», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 23 giugno 2015, n. 143;

Vista la legge 22 dicembre 2017, n. 219, recante «Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento» e, in particolare, l'art. 1, comma 4;

Visto il decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021, recante «Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* dell'8 febbraio 2021, n. 32, così come modificato dal decreto del Ministro della salute 12 luglio 2021, recante «Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base dell'anticorpo monoclonale sotrovimab e proroga del decreto 6 febbraio 2021», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 29 luglio 2021, n. 180;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto del Ministro della salute succitato, ai sensi del quale «Con successivi provvedimenti, l'AIFA definisce modalità e condizioni d'impiego dei medicinali di cui al comma 2, in coerenza con la scheda informativa dei prodotti approvata dalla medesima Agenzia»;

Visto l'art. 2, comma 1, del decreto ministeriale di cui sopra, ai sensi del quale «L'AIFA istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali di cui all'art. 1 e, sulla base della valutazione dei dati di farmacovigilanza, comunica tempestivamente al Ministro della salute la sussistenza delle condizioni per la sospensione o la revoca immediata del presente decreto»;

Visti i pareri della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA resi in data 10 e 17 febbraio 2021, che ha approvato il registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19;

Visto il parere reso dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) in data 26 febbraio 2021, secondo cui casirivimab e imdevimab possono essere usati in associazione per il trattamento di COVID-19 confermata in pazienti che non necessitano di ossigeno supplementare e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa;

Vista la determina AIFA n. DG/340/2021 del 22 marzo 2021, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 23 marzo 2021, n. 71, che ha definito le modalità e le condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale casirivimab-imdevimab;

Vista la determina AIFA n. DG/696/2021 del 14 giugno 2021, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 16 giugno 2021, n. 142, recante modifiche alla modalità e alle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale casirivimab-imdevimab, che ha sostituito la determina AIFA n. DG/340/2021 sopra citata;

Considerato il parere della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA reso in data 12 luglio 2021, che ha ravvisato la necessità di modificare ulteriormente le modalità e le condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale casirivimab-imdevimab e le relative determine;

Determina:

Art. 1.

Modalità e condizioni di impiego

1. L'associazione di anticorpi monoclonali casirivimab e imdevimab, prodotta dall'azienda farmaceutica Regeneron/Roche, è impiegata per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a dodici anni che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa.

2. L'associazione di anticorpi monoclonali di cui al comma 1 è impiegata nel rispetto delle seguenti modalità:

a) la selezione del paziente è affidata ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare il trattamento e deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS, e indicati nell'ambito del registro di monitoraggio, di cui all'art. 2;

b) la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione;

c) è raccomandato il trattamento nell'ambito di una struttura ospedaliera o comunque in *setting* che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi;

d) la prescrizione ed il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i dieci giorni dall'inizio degli stessi;

e) gli operatori sanitari nella gestione del trattamento tengono conto delle informazioni riportate negli allegati 1 e 2, che costituiscono parte integrante della presente determina.

3. La definizione del percorso attraverso il quale vengono identificati i pazienti eleggibili al trattamento è rimessa ai provvedimenti delle regioni e delle province autonome.

Art. 2.

Registro di monitoraggio

1. È istituito un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dei medicinali a base di anticorpi monoclonali di cui all'art. 1, comma 2, del decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021.

2. Ai fini della prescrizione degli anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di *follow-up*, secondo le indicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA, piattaforma web - all'indirizzo https://servizionline.aifa.gov.it

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio *web-based*, onde garantire la disponibilità del trattamento ai pazienti, le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA: https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1

3. I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della presente determina, tramite la modalità temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalità che saranno indicate nel sito: https://www.aifa.gov.it/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio

Art. 3.

Sistema di farmacovigilanza

1. Per le reazioni avverse riguardanti il medicinale di cui alla presente determina si applica quanto previsto dal decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015 citato in premessa.

2. I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attività, sono tenuti a segnalare, entro e non oltre le trentasei ore, le sospette reazioni avverse dei medicinali utilizzati ai sensi della presente determina, in modo completo e secondo le modalità pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA.

3. I medici, gli altri operatori sanitari e i pazienti trasmettono le segnalazioni di sospette reazioni avverse o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA. Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete nazionale di farmacovigilanza. Per le segnalazioni inviate direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore, provvederanno alla validazione di tali segnalazioni, entro e non oltre sette giorni dalla data di inserimento della stessa nella rete nazionale di farmacovigilanza. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni, ove necessario.

4. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono all'inoltro di tali segnalazioni all'azienda che ha fornito il medicinale utilizzato ai sensi della presente determina.

Art. 4.

Oneri a carico dell'azienda

1. L'azienda è tenuta ad aggiornare le informazioni per gli operatori sanitari e le informazioni per il paziente, contenute, rispettivamente, negli allegati 1 e 2 della presente determina.

2. In caso di modifiche delle suddette informazioni, l'azienda ne dà tempestiva comunicazione ad AIFA, al fine di concordarne il contenuto.

Art. 5.

Consenso informato

1. La struttura sanitaria responsabile dell'impiego dei medicinali a base di anticorpi monoclonali, è tenuta ad acquisire il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dall'art. 1, comma 4, della legge n. 219/2017.

Art. 6.

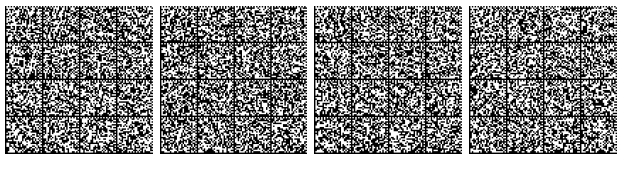
Disposizioni finali

1. La presente determina sostituisce la citata determina AIFA n. 696 del 14 giugno 2021, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 142 del 16 giugno 2021.

2. La presente determina è pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, ed è altresì pubblicata sul sito istituzionale dell'AIFA.

Roma, 4 agosto 2021

Il direttore generale: MAGRINI



ALLEGATO *1*

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.

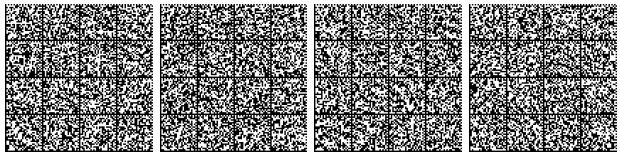
Eccipiente(i) con effetti noti

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.

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° 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.

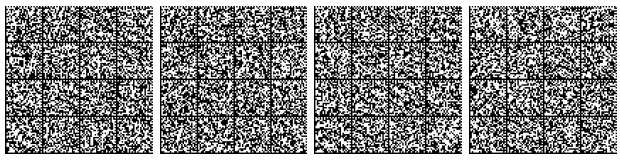
Casirivimab e imdevimab sono indicati per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2.

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.

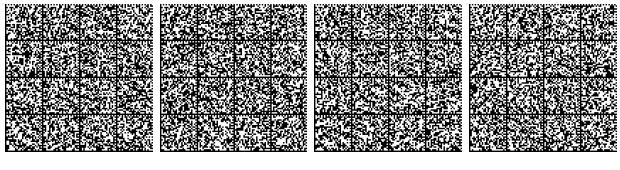
• Se non è possibile somministrarla immediatamente, conservare la soluzione diluita di casirivimab e imdevimab in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 36 ore oppure a temperatura ambiente fino a 25 °C per non più di 4 ore. Se la soluzione per infusione viene refrigerata, 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 incolori 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: ● 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

[a]1.200 mg di casirivimab e 1.200 mg di imdevimab vengono aggiunti alla stessa sacca per infusione e somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa.
[b]Al 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: ● 33,3 mL di casirivimab (utilizzare 3 flaconcini da 11,1 mL OPPURE 14 flaconcini da 2,5 mL[c]) e ● 33,3 mL di imdevimab (utilizzare 3 flaconcini da 11,1 mL OPPURE 14 flaconcini da 2,5 mL[c]), per un totale di 66,6 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
250 mL	250 mL/ora	60 minuti +/- 15 minuti

[a]4.000 mg di casirivimab e 4.000 mg di imdevimab vengono aggiunti alla stessa sacca per infusione e somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa.
[b]Al termine dell'infusione, lavare con cloruro di sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili.
[c] Il 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

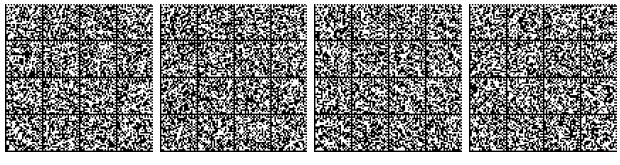
Riassunto del profilo di sicurezza

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 i 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). Casirivimab e imdevimab non sono approvati alla dose di 8.000 mg (4.000 mg di casirivimab e 4.000 mg di imdevimab).

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 (≥1/10); (comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥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]

[1]I 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

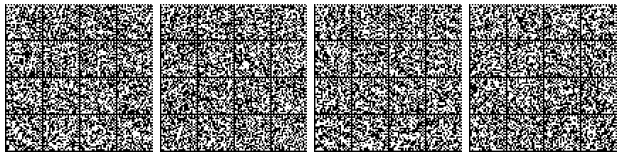
In un saggio di neutralizzazione del virus SARS-CoV-2 in cellule Vero E6, casirivimab, imdevimab e casirivimab/imdevimab hanno neutralizzato il SARS-CoV-2 (isolato USA-WA1/2020) rispettivamente con una concentrazione di 37,4 pM (0,006 µg/mL), 42,1 pM (0,006 µg/mL) e 31,0 pM (0,005 µg/mL), consentendo 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 ≥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 ≤ 7 giorni prima della randomizzazione, mantenere una saturazione di O_2 ≥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

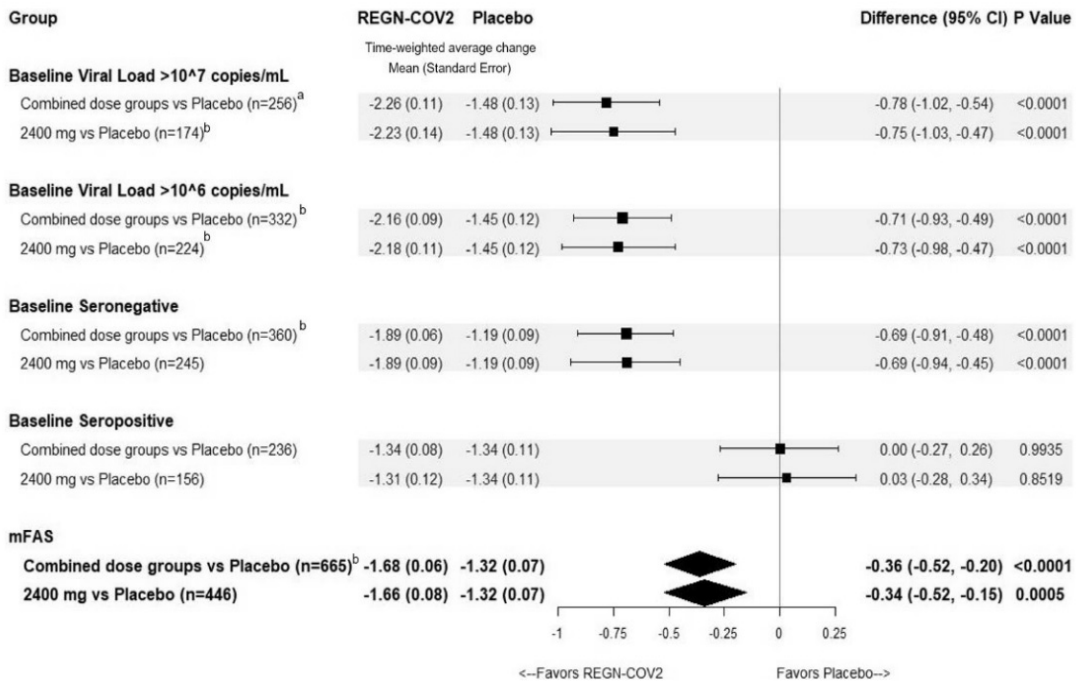
[a] Secondo la definizione dello studio 1, i pazienti ad alto rischio erano pazienti con 1 o più dei seguenti fattori di rischio: età >50 anni; indice di massa corporea >30 kg/m^2 raccolto mediante la scheda raccolta dati (*case report form*, CRF) dei segni vitali; malattia cardiovascolare, compresa 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.

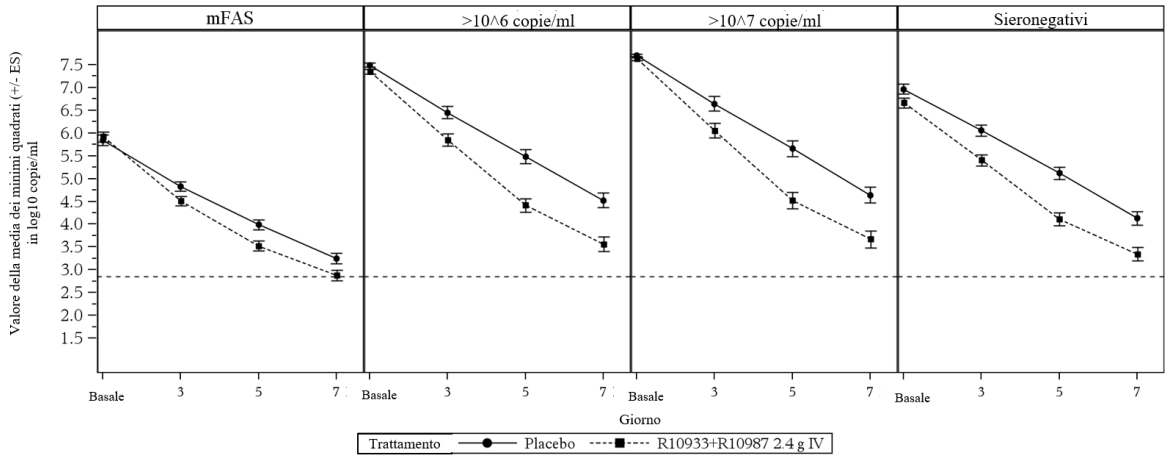
Gli *endpoint* virologici descrittivi del gruppo di analisi 1 sono stati valutati gerarchicamente e confermati nel gruppo di analisi 2. È stata osservata una riduzione significativa della carica virale tra tutti i pazienti trattati con casirivimab e imdevimab, come misurato nei campioni nasofaringei 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 (>10^6 o >10^7 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)



[a]*Endpoint* virologico primario
[b]*Endpoint* 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%
Eventi di visite mediche					
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%
Eventi di ricovero ospedaliero o visita al PS					

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%
Eventi di visite mediche					
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%)
Eventi di ricovero ospedaliero o visita al PS					
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%
Eventi di visite mediche					
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%
Eventi di ricovero ospedaliero o visita al PS					
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%
Eventi di visite mediche					
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%
Eventi di ricovero ospedaliero o visita al PS					
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%
Eventi di visite mediche					
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%
Eventi di ricovero ospedaliero o visita al PS					
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 centri[1]. 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).
- 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

[1] Dato al 18 giugno 2021

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

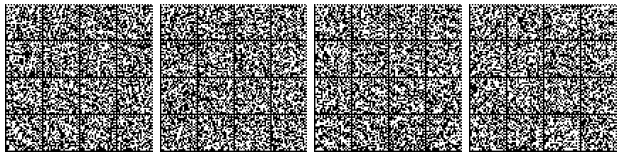
oppure

- 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 PRODUTTORE

Titolare 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 *2*

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

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

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

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.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cosa sono casirivimab e imdevimab e a cosa servono
2. Cosa deve sapere prima che le vengano somministrati casirivimab e imdevimab
3. Come vengono somministrati casirivimab e imdevimab
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare casirivimab e imdevimab
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cosa sono casirivimab e imdevimab e a cosa servono

Cosa sono casirivimab e imdevimab

Casirivimab e imdevimab contengono i principi attivi casirivimab e imdevimab. Sono un tipo di proteina chiamata "anticorpo monoclonale". Questi anticorpi agiscono legandosi a bersagli specifici sul virus che causa l'infezione.

A cosa servono casirivimab e imdevimab

Casirivimab e imdevimab sono medicinali usati per trattare la 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 grave.

Casirivimab e imdevimab sono usati per trattare 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.

Cosa è COVID-19?

COVID-19 è una malattia causata da un virus chiamato coronavirus. Le persone possono contrarre COVID-19 attraverso il contatto con un'altra persona infettata dal virus.

La malattia si manifesta con sintomi che possono essere da molto lievi (compresi alcuni casi senza sintomi) a gravi, tra cui casi di morte. Sebbene finora le informazioni suggeriscano che nella maggior parte dei casi la malattia si manifesta in forma lieve, è possibile anche che si verifichi in forma grave, provocando anche il peggioramento di altre condizioni cliniche già presenti. Le persone di tutte le età con condizioni cliniche gravi, di lunga durata (croniche) come, per esempio, malattia cardiaca, malattia polmonare e diabete, sembrano essere a rischio più elevato di ricovero in ospedale per COVID-19.

I sintomi di COVID-19 comprendono febbre, tosse e affanno, che possono comparire da 2 a 14 giorni dopo l'esposizione al virus. È possibile che la malattia si manifesti in forma grave con problemi respiratori in grado di causare il peggioramento di altre condizioni cliniche già presenti.

Come agiscono casirivimab e imdevimab

Casirivimab e imdevimab si legano alla proteina *spike* del coronavirus, impedendo al virus di penetrare nelle cellule dell'organismo e infettarle. Questo può aiutare l'organismo a superare l'infezione virale e a ristabilirsi più rapidamente.

2. Cosa deve sapere prima che le vengano somministrati casirivimab e imdevimab

Non le devono essere somministrati casirivimab e imdevimab
- se è allergico a casirivimab, imdevimab o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se questo caso la riguarda, **si rivolga appena possibile al medico o all'infermiere**.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di iniziare il trattamento con casirivimab e imdevimab.

Reazioni successive all'infusione
Casirivimab e imdevimab possono causare reazioni allergiche o reazioni successive all'infusione. I sintomi possono comprendere:
- febbre
- brividi
- eruzione cutanea pruriginosa
- prurito
- dolore addominale
- arrossamento del viso.

Informi il medico se mostra uno qualsiasi di questi segni o sintomi.

Bambini e adolescenti
Non somministri questo medicinale ai bambini al di sotto dei 12 anni di età perché non sono disponibili dati sufficienti per la somministrazione di tali medicinali in questa fascia di età.

Altri medicinali e casirivimab e imdevimab
Informi il medico o l'infermiere di tutti gli altri medicinali che assume o ha assunto recentemente. Se deve essere vaccinato contro COVID-19, informi il medico che ha ricevuto anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19.

Gravidanza e allattamento
Informi il medico o l'infermiere se è in gravidanza o se sospetta una gravidanza. Non sono disponibili informazioni sufficienti per essere certi che l'uso di casirivimab e imdevimab in gravidanza sia sicuro. Casirivimab e imdevimab saranno somministrati solo se i benefici potenziali del trattamento superano i rischi potenziali per la madre e il nascituro.

Informi il medico o l'infermiere se sta allattando al seno. Non è ancora noto se casirivimab e imdevimab o il virus che provoca COVID-19 passino nel latte materno umano o quali potrebbero essere gli effetti sul bambino o sulla produzione di latte. Il medico la aiuterà a decidere se continuare l'allattamento al seno o iniziare il trattamento con casirivimab e imdevimab. Dovrà prendere in

considerazione i benefici potenziali del trattamento per lei rispetto ai benefici in termini di salute e ai rischi dell'allattamento al seno per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non si prevede che casirivimab e imdevimab influiscano sulla capacità di guidare veicoli.

3. Come vengono somministrati casirivimab e imdevimab

Casirivimab e imdevimab saranno somministrati da un medico o da un infermiere esperti nell'uso di questo tipo di trattamento, che la monitoreranno attentamente durante la somministrazione di questi medicinali per individuare eventuali effetti indesiderati. Casirivimab e imdevimab saranno somministrati con un'infusione in una vena della durata di almeno un'ora.

La dose raccomandata è di 1.200 mg di casirivimab e 1.200 mg di imdevimab somministrati in un'unica infusione in una vena (infusione endovenosa). Casirivimab e imdevimab devono essere sempre somministrati insieme.

Per i pazienti adulti ospedalizzati la dose raccomandata è di è di 4.000 mg di casirivimab e 4.000 mg di imdevimab somministrati in un'unica dose per via endovenosa.

Vedere le *istruzioni per gli operatori sanitari* per informazioni sulla somministrazione dell'infusione di casirivimab e imdevimab.

Se le viene somministrato più/meno casirivimab e imdevimab di quanto si deve
Poiché casirivimab e imdevimab vengono somministrati esclusivamente da un operatore sanitario, è improbabile che gliene venga somministrata una dose eccessiva o insufficiente. Se le viene somministrata una dose in più, **informi immediatamente l'infermiere o il medico.**

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati non comuni
(possono interessare fino a 1 paziente su 100)
Reazioni allergiche o reazioni successive all'infusione. I sintomi possono comprendere, ma non solo:
- febbre o brividi
- mal di testa o sensazione di stordimento mentale
- sensazione di debolezza o di stanchezza
- stato mentale alterato
- dolore muscolare
- mal di stomaco o nausea

- difficoltà a respirare
- arrossamento o gonfiore del viso
- prurito o eruzione cutanea pruriginosa
- irritazione della gola
- battito cardiaco irregolare
- diminuzione o aumento della pressione del sangue
- dolore o sensazione di costrizione al torace
- poco ossigeno nel sangue
- aumento della sudorazione.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione al link: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.
Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare casirivimab e imdevimab

Casirivimab e imdevimab saranno conservati dagli operatori sanitari in ospedale o in ambulatorio alle seguenti condizioni:

- **prima dell'uso**, la soluzione concentrata di casirivimab e imdevimab non ancora aperta sarà conservata in frigorifero fino al giorno in cui servirà usarla. Prima di diluirla, la soluzione concentrata dovrà essere portata a temperatura ambiente;
- **dopo la diluizione**, casirivimab e imdevimab devono essere usati immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate per un massimo di 4 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C) o refrigerate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 36 ore. 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.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Exp". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle o alterazione del colore.
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contengono casirivimab e imdevimab
I principi attivi sono casirivimab o imdevimab. Ogni scatola contiene 2 flaconcini per confezione:

- 1 flaconcino da 20 mL di casirivimab che contiene 1.332 mg di casirivimab, e 1 flaconcino da 20 mL di imdevimab che contiene 1.332 mg di imdevimab; oppure
- 1 flaconcino da 6 mL di casirivimab che contiene 300 mg di casirivimab, e 1 flaconcino da 6 mL di imdevimab che contiene 300 mg di imdevimab;
- gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di casirivimab e imdevimab e contenuto della confezione
Casirivimab e imdevimab sono disponibili in scatole contenenti 2 flaconcini per confezione.

Titolare della autorizzazione alla distribuzione e produttore

Titolare 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

21A04884