

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 4 agosto 2021

Definizione delle modalita' e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale sotrovimab, ai sensi del decreto 12 luglio 2021. (Determina n. DG 911/2021). (21A04883)

(GU n.187 del 6-8-2021)

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 e' 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 e' 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 puo' autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non e' 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 stabilita' 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 modalita' 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 potra' essere reso disponibile alle stesse condizioni previste per gli altri anticorpi monoclonali;

Considerato che con il decreto ministeriale 12 luglio 2021 sopra citato, e' 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

Modalita' e condizioni di impiego

1. L'anticorpo monoclonale sotrovimab, prodotto dall'azienda GlaxoSmithKline, e' impiegato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di eta' 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 e' impiegato nel rispetto delle seguenti modalita':

a) la selezione del paziente e' affidata ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunita' 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 prescrivibilita' del prodotto e' limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione;

c) e' 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 piu' 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 e' rimessa ai provvedimenti delle regioni e delle province autonome.

Art. 2

Registro di monitoraggio

1. E' 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 disponibilita' del trattamento ai pazienti, le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilita' 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 modalita' temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalita' 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 attivita', 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 modalita' 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 congruita' 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 e' 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 da' 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, e' 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 e' pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana e ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, ed e' 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. Cio' permettera' la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari e' richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalita' di segnalazione delle reazioni avverse.

Questo medicinale non e' stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne e' 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 e' 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 e' 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 e' indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti (di eta' pari o superiore a 12 anni che abbiano un peso corporeo di almeno 40 kg) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono a rischio di progressione a COVID-19 severa.

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

indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) ≥ 30 , oppure $>95^{\circ}$ percentile per eta' 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 diluizione

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

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

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

Istruzioni per la diluizione

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

2. Prelevare 8 mL dal flaconcino di sotrovimab.

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

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

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

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

Istruzioni per la somministrazione

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

Precedente reazione anafilattica ad un anticorpo monoclonale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

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

Reazioni correlate all'infusione

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

Tracciabilità

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi formali sull'interazione di

sotrovimab con altri medicinali.

Sotrovimab non e' escreto per via renale e non e' metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450 (CYP); percio' 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 e' stata studiata.

4.6 Fertilita', gravidanza e allattamento

Fertilita'

Non sono stati effettuati studi sulla fertilita'.

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 tossicita' riproduttiva sugli animali. Tuttavia, in uno studio di reattivita' crociata utilizzando proteine umane embrio-fetali, non sono emersi legami di interesse clinico. Poiche' sotrovimab e' un anticorpo del tipo immunoglobuline G (IgG), e' 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 puo' essere escluso. E' 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 capacita' di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono studi per valutare gli effetti sulla capacita' 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 capacita' del paziente di svolgere compiti che richiedano capacita' 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 e' stato valutato nell'analisi ad interim di uno studio controllato, randomizzato verso placebo su 868 pazienti non ospedalizzati con COVID-19 (COMET-ICE).

Tutti i pazienti hanno ricevuto una infusione endovenosa di 500 mg di sotrovimab o placebo. Gli eventi avversi registrati nel COMET-ICE sono elencati nella Tabella 1 ($\geq 1\%$ in entrambi i bracci). Due pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di uno stravasato dal sito di infusione; successivamente l'infusione e' stata completata per entrambi. Tutte le reazioni correlate all'infusione sono state di intensita' 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 e' 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 e' stata osservata diverticolite in due pazienti, ognuno con una storia pregressa di diverticolite e obesita'. L'infezione polmonare da COVID-19, l'infezione polmonare e/o la disidratazione sono state segnalate in due o piu' 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 e' manifestata nel gruppo placebo, e' 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 e' importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari e' 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. Proprieta' farmacologiche

Meccanismo d'azione

Sotrovimab e' 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 affinita' (costante di dissociazione $K_d = 0,21$ 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 e' stata dimostrata in colture cellulari.

Attivita' antivirale

Sotrovimab ha dimostrato attivita' 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 attivita' neutralizzante verso virus pseudo-tipizzato contenente la proteina spike del SARS-CoV-2.

Sotrovimab ha dimostrato in vitro attivazione della porzione Fc γ R in un test con cellule Jurkat che esprimono Fc γ RIIa (alleli R131

a bassa affinita' e H131 ad alta affinita'), FcyRIIIa (alleli F158 a bassa affinita' e V158 ad alta affinita') e FcyRIIb. Sotrovimab ha inoltre mostrato attivita' 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 e' emersa una sostituzione di E340A e ha mostrato una riduzione di attivita' >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 suscettibilita' 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 capacita' neutralizzante di sotrovimab. Le valutazioni in vitro con pseudovirus VLP indicano che sotrovimab mantiene attivita' contro le seguenti varianti della proteina spike: variante del Regno Unito (Alpha) (B.1.1.7; variazione di 2,30 volte del valore EC₅₀); variante del Sudafrica (Beta) (B.1.351; variazione di 0,60 volte del valore EC₅₀); variante del Brasile (Gamma) (P.1; variazione di 0,35 volte del valore EC₅₀) e variante della California (Epsilon) (B.1.427 /B.1.429; variazione di 0,70 volte del valore EC₅₀). I dati sulla microneutralizzazione del virus originale SARS-CoV-2 indicano anche che sotrovimab mantiene attivita' nei confronti delle seguenti varianti: Regno Unito (variazione di 3 volte del valore EC₅₀), Sudafrica (variazione di 1,2 volte del valore EC₅₀) e Brasile (variazione di 1,4 volte del valore EC₅₀).

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 e' 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'eta' pari o superiore a 18 anni e presentavano almeno una delle seguenti comorbidita': diabete, obesita' (BMI > 30), malattia renale cronica, insufficienza cardiaca congestizia, malattia polmonare ostruttiva cronica o asma da moderata a severa, o erano pazienti che avevano un'eta' 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'eta' mediana della popolazione complessiva randomizzata era di 53 anni (range: 18-96). Il 22% dei partecipanti aveva un'eta' pari o superiore a 65 anni e l'11% aveva piu' 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 comorbidita' predefiniti piu' comuni sono stati l'obesita'

(63%), i 55 anni o piu' di eta' (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 e' 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 e' 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 piu' rilevanti dello studio COMET-ICE.

Parte di provvedimento in formato grafico

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 Incompatibilita'

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 validita'

Flaconcino chiuso: 18 mesi.

Soluzione per infusione dopo diluizione

La soluzione diluita e' destinata ad essere utilizzata immediatamente.

Se la somministrazione immediata non e' 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 e' 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 e' 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 conformita' 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 stabilita')

Allegato 2

Informazioni per il paziente

- Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Cio' permettera' la rapida identificazione di nuove informazioni sulla

sicurezza. Lei puo' 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 e' stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne e' 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 perche' 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'e' sotrovimab e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato sotrovimab
3. Come e' somministrato sotrovimab
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare sotrovimab
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'e' sotrovimab e a cosa serve

Sotrovimab e' 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 eta' 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 quantita' di virus presente nell'organismo; questo puo' aiutarla a stare meglio piu' 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 sara' somministrato sotrovimab:

se e' 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 e' il suo caso.

Avvertenze e precauzioni

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

Bambini e adolescenti

Sotrovimab non deve essere somministrato ai bambini di eta' 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 e' 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 e' 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 capacita' di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come e' somministrato sotrovimab

Sotrovimab viene somministrato per infusione endovenosa (ev) in un arco di tempo pari a 30 minuti. Ricevera' 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 stabilita')