



Parere CTS AIFA su anticorpi monoclonali

Al momento risultano in corso di studio numerosi anticorpi monoclonali aventi prevalentemente come target di azione la proteina *spike* di SARS-CoV-2. Tra i prodotti in studio, gli anticorpi monoclonali prodotti da Eli Lilly e Regeneron (per i quali la FDA ha rilasciato un'autorizzazione per l'uso in emergenza) sono quelli attualmente più progrediti nello sviluppo clinico. I dati degli studi pubblicati indicano l'assenza di beneficio nei pazienti ospedalizzati con fase avanzata di malattia, mentre l'utilizzo in contesti più precoci è stato associato a una riduzione della carica virale con evidenze preliminari di riduzione del numero di ospedalizzazioni, visite e accessi in Pronto Soccorso.

La CTS, a seguito della richiesta del Ministro della Salute di "valutare la possibilità di autorizzare o favorire l'utilizzo di terapie promettenti quali gli anticorpi monoclonali", rilevando la necessità di esprimersi rapidamente sulla base delle migliori evidenze disponibili, aveva chiesto innanzitutto agli uffici di predisporre un'istruttoria urgente.

Acquisita tale istruttoria, che comprende anche i risultati di due studi pubblicati il 21 gennaio 2021 (e quindi non considerati nella valutazione del novembre u.s.), e al fine di poter esprimere un parere sufficientemente documentato anche in merito alla eventuale definizione di una sottopopolazione nella quale potesse essere ipotizzabile un maggiore beneficio, la CTS convoca le due aziende Eli Lilly e Regeneron/Roche con l'obiettivo di acquisire tutte le ulteriori evidenze disponibili in merito ai rispettivi farmaci.

L'azienda Eli Lilly non presenta dati ulteriori rispetto a quelli già pubblicati, e chiarisce che attualmente l'uso di emergenza è stato autorizzato (in USA e Canada) solo per quanto riguarda il farmaco bamlanivimab al dosaggio di 700 mg, e che né i dosaggi più alti di esso né la combinazione con etesevimab risultano attualmente disponibili. L'azienda conferma d'altra parte che il dato relativo ad una riduzione del 70% della mortalità (che non risulta ancora pubblicato e per il quale nel corso dell'audizione non sono stati presentati risultati) si riferisce unicamente alla combinazione, attualmente non disponibile.

La discussione si concentra quindi sui dati disponibili per il dosaggio di 700 mg in monoterapia. In particolare, in pazienti ambulatoriali con sintomi lievi/moderati tale dosaggio risulta associato ad una riduzione, in valori assoluti, del tasso di ospedalizzazione o di visite al pronto soccorso al giorno 29 di circa il 5% nella popolazione generale (9/156, pari al 5.8 % nel placebo vs 1/101, pari all' 1% nel braccio trattato), che in un'analisi esplorativa appare salire a circa l'11% (7/52, pari al 13.5% nel placebo vs 1/37, pari a 2.7% nel braccio trattato) nei pazienti ad alto rischio. L'azienda concorda con l'osservazione che la correlazione di tali esiti con la riduzione della carica virale non appare attualmente dimostrata.

Riguardo alla combinazione dei due anticorpi di Regeneron/Roche, imdevimab e casirivimab, vengono presentati alcuni dati aggiuntivi che confermano ed estendono quelli già pubblicati. Anche in questo caso il setting è quello dei soggetti ambulatoriali con sintomi lievi/moderati. I monoclonali, infatti, non si sono

rivelati efficaci nei pazienti più gravi o sotto ossigeno e alcuni degli studi in tale setting sono stati interrotti per futilità.

I dati riguardano due diversi dosaggi del cocktail e dimostrano in entrambi i casi che il trattamento è più efficace nei soggetti sieronegativi, con alta carica virale e con almeno un fattore di rischio, e che il trattamento si traduce, nella popolazione generale, nella riduzione assoluta del tasso di visite mediche al giorno 29 di circa il 3% (6/93 nel gruppo placebo rispetto al 6/182 nel gruppo trattato). Dai dati presentati in seduta, anche in questo caso la percentuale di protezione risulta incrementata nei soggetti a rischio.

La CTS, pur considerando l'immatùrità dei dati e la conseguente incertezza rispetto all'entità del beneficio offerto da tali farmaci, ritiene, a maggioranza, che in via straordinaria e in considerazione della situazione di emergenza, possa essere opportuno offrire comunque un'opzione terapeutica ai soggetti non ospedalizzati che, pur avendo una malattia lieve/moderata risultano ad alto rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19 con conseguente aumento delle probabilità di ospedalizzazione e/o morte. Si tratta, in particolare, di un *setting* a rischio per il quale attualmente non è disponibile alcun trattamento standard di provata efficacia.

Sulla base di tali considerazioni, pur rilevando l'esistenza di prove di efficacia ancora preliminari, si ritiene che i suddetti farmaci (previa verifica della loro effettiva disponibilità) possano essere resi disponibili **con procedura straordinaria e a fronte di una rivalutazione continua sulla base delle nuove evidenze disponibili, dell'arrivo di nuovi anticorpi monoclonali o altri farmaci, e delle eventuali decisioni assunte in merito da EMA.**

La popolazione candidabile al trattamento dovrà essere rappresentata unicamente da **soggetti di età >12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e presenza di almeno uno dei fattori di rischio (o almeno 2 se uno di essi è l'età >65 anni)** elencati nella tabella 1.

La Commissione richiama inoltre l'attenzione sugli aspetti organizzativi legati al trattamento, e sottolinea in particolare che l'infusione endovenosa dei farmaci deve essere effettuata in un tempo di 60 minuti (seguiti da altri 60 minuti di osservazione) in *setting* che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi. La scelta in merito alle modalità di prescrizione, come pure la definizione degli specifici aspetti organizzativi, potrà essere lasciata alle singole Regioni.

Si ribadisce tuttavia l'assoluta necessità di acquisire nuove evidenze scientifiche che consentano di stimare più chiaramente il valore clinico degli anticorpi e definire le popolazioni di pazienti che ne possano maggiormente beneficiare. **In particolare, dal momento che tali farmaci non possono essere attualmente considerati uno standard di cura, la Commissione ritiene fondamentale sia la prosecuzione degli studi in corso sia l'avvio di nuovi studi clinici, anche comparativi. A tal fine si ritiene che gli studi indipendenti promossi dall'agenzia con l'attuale bando potranno rappresentare un'utilissima fonte di ulteriori evidenze.**

Tabella 1.

Sono indicate come popolazioni ad alto rischio soggetti con le seguenti condizioni:

- *Body Mass Index* (BMI) ≥ 30
- Malattia renale cronica
- Diabete non controllato
- Immunodeficienze primitive o secondarie
- >65 anni

- ≥ 55 anni con
 - Malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)
 - BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche
- 12-17 anni con:
 - BMI ≥ 85esimo percentile per età e genere
 - Anemia falciforme
 - Malattie cardiache congenite o acquisite
 - Malattia del neurosviluppo
 - Dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc)
 - Asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.

Sono esclusi soggetti ricoverati per COVID-19, che ricevono ossigenoterapia per COVID-19.

Roma, 4 febbraio 2021