



**REGIONE MOLISE**  
**DIREZIONE GENERALE PER LA SALUTE**  
(L. R. 23 marzo 2010, n 10)

DETERMINAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE N. 27 DEL 23-03-2021

**OGGETTO: COVID-19. DECRETO MINISTERO DELLA SALUTE 6 FEBBRAIO 2021. DETERMINAZIONI AIFA N. 274/2021 E N. 318/2021. MEDICINALI A BASE DI ANTICORPI MONOCLONALI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19. INDIRIZZI OPERATIVI AD ASREM.**

---

La presente proposta di determinazione è stata istruita e redatta dalla Struttura di Servizio che esprime parere favorevole in ordine alla legittimità della stessa anche ai fini dell'art. 50 – 1° c. della L. R. 7 maggio 2002, n.4.

L'Istruttore/Responsabile d'Ufficio  
GIUSEPPINA TROFA

SERVIZIO POLITICA DEL FARMACO.  
PROTESICA. INTEGRATIVA. CURE  
ALL'ESTERO. INDENNIZZI. REGISTRO  
BLSD  
Il Direttore  
ANTONELLA LAVALLE

Campobasso, 23-03-2021

---

ALLEGATI	N. 3
----------	------

word-wrap:break-word">

## IL DIRETTORE GENERALE PER LA SALUTE

Su proposta del Direttore del Servizio *“Politica del Farmaco. Protesica. Integrativa. Cure all’Estero. Indennizzi. Registro BLSD”* che attesta la legittimità del presente atto nella forma, nella sostanza e la coerenza con la normativa vigente e le compatibilità economiche imposte dal Piano di Rientro;

**VISTA** la Deliberazione di Giunta Regionale n. 87 del 17 marzo 2017, di *“Conferimento incarico di responsabilità di Direttore Generale della Direzione Generale per la Salute, ai sensi dell’art.20, commi 3, 4, 5, 6 e 7, dell’articolo 21, comma 1, e dell’articolo 33, comma 4 bis, della legge regionale 23 marzo 2010, n.10 e ss.mm.ii.”*;

**VISTA** la Deliberazione di Giunta Regionale n. 335 del 13 luglio 2018, recante *“Deliberazione di Giunta Regionale n. 321 del 30 giugno 2018 – Rimodulazione assetto organizzativo - Conferimento incarichi di direzione dei Dipartimenti della Giunta Regionale e della Direzione Generale per la Salute, ai sensi dell’articolo 20, commi 3, 4, 5, 6 e 7, dell’articolo 21, comma 1, della legge regionale 23 marzo 2010, n. 10 e successive modificazioni e integrazioni. Provvedimenti”*;

**VISTA** la Deliberazione di Giunta Regionale n. 574 del 18 dicembre 2018, recante *“Atto di organizzazione delle strutture dirigenziali della Giunta regionale – Provvedimenti”*;

**VISTA** la Deliberazione di Giunta Regionale n. 22 del 31 gennaio 2019, di *“Conferimento incarichi di responsabilità dei Servizi della Giunta regionale e dell’Agenzia regionale Molise Lavoro, ai sensi dell’articolo 20 della legge regionale 23 marzo 2010, n. 10 e ss. mm. e ii., nonché dell’articolo 19 del D.Lgs. 30 marzo 2001, n. 165, e ss. mm. e ii. Determinazioni”*;

**VISTA** la Deliberazione di G.R. n. 47 del 4 febbraio 2020, recante *“Nomina del Direttore del Dipartimento III e del Direttore della Direzione Generale per la Salute”*;

**VISTA** la Deliberazione di G.R. n. 57 del 7 febbraio 2020, recante *“Applicazione articolo 20 della legge regionale 23 marzo 2010, n. 10 e ss. mm. e ii., e articolo 19 del D.lgs. 30 marzo 2001, n. 165, e ss. mm. e ii. Proroga incarichi dirigenziali - Provvedimenti”*;

**DATO ATTO** che l’AIFA in data 5 febbraio u.s. ha reso pubblico il parere, reso dalla propria Commissione Tecnico Scientifica (CTS) riunitasi in seduta straordinaria nelle giornate del 2, 3 e 4 febbraio 2021, sull’utilizzo degli anticorpi monoclonali;

**VISTO** il Decreto del Ministero della Salute in data 6 febbraio 2021, recante *“Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19.(21A00788)”*, pubblicato nella G.U. n. 32 del 08.02.2021, che all’art. 1 prevede: *“1. Ai sensi dell’art. 5, comma 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, è autorizzata, nelle more del perfezionamento delle procedure finalizzate all’autorizzazione all’immissione in commercio, la temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19, privi di una autorizzazione all’immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale. 2. Sono oggetto dell’autorizzazione di cui al comma 1, l’anticorpo monoclonale Bamlanivimab e l’associazione di anticorpi monoclonali Bamlanivimab - Etesevimab, prodotti dall’azienda farmaceutica Eli Lilly, e l’associazione di anticorpi monoclonali Casirivimab - Imdevimab dell’azienda farmaceutica Regeneron/Roche. 3. La distribuzione dei medicinali di cui al comma 2 è effettuata dal Commissario straordinario per l’attuazione e il coordinamento delle misure di contenimento e contrasto dell’emergenza epidemiologica COVID-19 di cui all’art. 122 del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, secondo modalità e procedure dallo stesso definite. 4. 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”*;

**RICHIAMATO** l’art. 2 del predetto decreto con il quale viene specificato che i medicinali oggetto dell’autorizzazione alla distribuzione sono: l’anticorpo monoclonale *“Bamlanivimab”* e le associazioni di anticorpi monoclonali *“Bamlanivimab – Etesevimab”* e *“Casirivimab – Imdevimab”*;

**VISTA** la determinazione AIFA in data 9 marzo 2021, pubblicata nella G.U. n. 58 del 9.03.2021, ad oggetto: *“Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell’anticorpo monoclonale Bemlanivimab, ai sensi del Decreto del Ministero della Salute in data 6 febbraio 2021”* (Determina DG n. 274/2021) ed, in particolare, l’articolo 1 che stabilisce:

- a) la selezione dei pazienti deve avvenire da parte dei Medici operanti a livello territoriale o che comunque abbiano l’opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID-19 di recente insorgenza o con sintomi lievi - moderati;
- b) la prescrivibilità è limitata ai medici operanti nelle strutture identificate;
- c) il trattamento è raccomandato 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 e il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il più

precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi;

**RILEVATO** che la distribuzione dei suddetti medicinali viene effettuata dal Commissario straordinario per l'attuazione e coordinamento delle misure di contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica COVID - 19;

**RICHIAMATO** l'art. 2 della citata determinazione AIFA del 9 marzo 2021 che:

- istituisce il registro AIFA dedicato all'utilizzo appropriato e al monitoraggio dei medicinali contenenti anticorpi monoclonali anti COVID-19;
- stabilisce che i medici dei centri autorizzati, ai fini dell'accesso, debbano compilare: la scheda di raccolta dati di arruolamento informatizzata che indica i pazienti eleggibili, la scheda di follow-up e la scheda di fine trattamento, che deve essere compilata dopo circa un mese dalla fine del trattamento secondo le indicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'Agenzia, piattaforma web, all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>;

**CONSIDERATO** che nel corso degli incontri settimanali tra Ministero della Salute, AIFA e Regioni e Province Autonome sono state illustrate, tra l'altro, le modalità di approvvigionamento degli anticorpi monoclonali ed è stato chiesto alle Regioni di individuare tempestivamente i Centri presso i quali verranno distribuiti i medicinali, nonché l'elenco dei centri prescrittori;

**RICHIAMATA** la propria precedente Determinazione n. 17 del 05.03.2021, recante "COVID-19. Decreto Ministero della Salute 6 Febbraio 2021. Distribuzione medicinali a base di Anticorpi Monoclonali per il trattamento del Covid-19. Accreditemento Centro Prescrittore", di accreditamento della SSD "Malattie Infettive" ASReM quale Centro prescrittore degli "Anticorpi monoclonali", per il trattamento di "soggetti di età >12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e presenza di almeno un fattore di rischio (o almeno 2 se uno di essi è l'età >65 anni)", come da Scheda Registro AIFA;

**EVIDENZIATO** che l'individuazione del Centro prescrittore è avvenuta in raccordo con la ASReM, con l'obiettivo di coniugare l'assegnazione di ridotti quantitativi di anticorpi monoclonali disponibili per la Regione (al riguardo: cfr. documento AIFA, ivi allegato, recante "Riparto dei quantitativi tra le Regioni, fonte dati: <https://www.iss.it/monitoraggio-settimanale>, Report 43, sintesi nazionale Monitoraggio Fase 2 (DM Salute 30 aprile 2020) Dati relativi alla settimana 1/3/2021-7/3/2021 - aggiornati al 10/3/2021), con l'obiettivo della migliore "compliance" dei pazienti;

**VISTA** la determinazione AIFA del 17 marzo 2021, pubblicata nella G.U. n. 66 del 17.03.2021, ad oggetto: "Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale Bamlanivimab - Etesevimab" (Determina n. DG/318/2021) ed, in particolare, l'articolo 1 che stabilisce quanto segue:

- l'associazione di anticorpi monoclonali Bamlanivimab ed Etesevimab, prodotta dall'azienda farmaceutica Eli Lilly, 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-19 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, la prescrivibilità è limitata ai medici operanti nelle strutture identificate;
  - 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;

**VISTI** gli allegati n. 1, n. 2 e n. 3 della citata determinazione AIFA n. 318/2021, che ivi si compiegano, recanti rispettivamente:

- All. 1) Criteri di selezione dei pazienti;
- All. 2) Informazioni per gli operatori sanitari;
- All. 3) Informazioni per il paziente;

**EVIDENZIATO** che il Centro prescrittore regionale, individuato ai sensi della DDGS n. 17/2021, ai fini della prescrizione è tenuto ad effettuare la diagnosi e la compilazione delle schede pubblicate sul portale web AIFA e che il personale sanitario ha l'obbligo del puntuale monitoraggio del profilo di sicurezza dei medicinali, tramite la tempestiva segnalazione delle sospette reazioni avverse secondo le modalità e tempistiche previste dalla normativa vigente;

**RITENUTO**, inoltre, di:

- demandare alla ASReM l'organizzazione della logistica e del percorso assistenziale che

prevede il coinvolgimento dei MMG, dei PLS, dei medici delle USCA(R), nonché, in generale, dei medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID-19 di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati, con il compito di individuare e selezionare i pazienti da indirizzare al Centro ospedaliero (SSD Malattie Infettive ASReM – PO Cardarelli di Campobasso) accreditato ex DDGS n. 17/21, per la prescrizione e la somministrazione degli anticorpi monoclonali;

- prevedere per i pazienti ospedalizzati per cause diverse dall'infezione da SARS-CoV2 - *che rientrino nei criteri di eleggibilità, ma risultino ricoverati presso strutture diverse da quella ove insiste il centro prescrittore individuato* - un tempestivo coordinamento con il Centro prescrittore al fine di assicurare equità di accesso e migliorare la *compliance* del paziente;
- stabilire che il trattamento sia somministrato in *setting* assistenziale day hospital, ove consenta una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi, al fine di garantire la massima sicurezza del paziente;
- attribuire il coordinamento clinico alla SSD di Malattie Infettive ASReM – PO Cardarelli di Campobasso, al fine di assicurare il monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di tali farmaci e l'uniformità del processo a livello regionale;
- dare atto che il magazzino di stoccaggio degli anticorpi monoclonali previsto dal Ministero della Salute per la Regione Molise è la farmacia ospedaliera del PO Cardarelli di Campobasso;
- riservarsi di individuare ulteriori Centri prescrittori qualora se ne ravvisi la necessità, in raccordo con l'ASReM;

#### VISTE:

- la Legge Regionale n. 7/97 e s. m. e i. nonché deliberazioni applicative e, in particolare, l'art.10;
- la Legge Regionale n. 9/2005, "Riordino del Servizio Sanitario Regionale" e s.m.i.;

**RICHIAMATO** il D.Lgs 165/01 e s. m. ed integrazioni;

### D E T E R M I N A

per quanto espresso in premessa, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente provvedimento,

dare atto che l'AIFA:

- con determinazione del 9 marzo 2021, "*Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale Bemlanivimab, ai sensi del Decreto del Ministero della Salute in data 6 febbraio 2021*" (Determina DG n. 274/2021), ha istituito il registro AIFA dedicato all'utilizzo appropriato e al monitoraggio dei medicinali contenenti anticorpi monoclonali anti COVID – 19, stabilendo che i "*medici dei centri autorizzati, ai fini dell'accesso, debbano compilare la scheda di raccolta dati di arruolamento informatizzata che indica i pazienti eleggibili, la scheda di follow-up e la scheda di fine trattamento, che deve essere compilata dopo circa un mese dalla fine del trattamento, secondo le indicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'Agenzia, piattaforma web, all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>*;
- con determinazione del 17 marzo 2021, "*Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale Bamlanivimab – Etesevimab (Determina n. DG/318/2021)*", ha previsto quanto segue:
  - *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, la prescrivibilità è limitata ai medici operanti nelle strutture identificate;*
  - *la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione;*
  - *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;*
  - *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;*

stabilire che il Centro prescrittore regionale, individuato ai sensi della DDGS n. 17/2021, ai fini della prescrizione è tenuto ad effettuare la diagnosi e la compilazione delle schede pubblicate sul portale web AIFA;

richiamare gli obblighi del personale sanitario in ordine al puntuale monitoraggio del profilo di sicurezza dei medicinali, tramite la tempestiva segnalazione delle sospette reazioni avverse, secondo le modalità e tempistiche previste dalla normativa vigente, facendo ricorso alla piattaforma nazionale VigiFarmaco, ovvero inviando un'e-mail all'indirizzo istituzionale del Centro Regionale di Farmacovigilanza

[farmaco.vigilanza.molise.it](http://farmaco.vigilanza.molise.it);

demandare alla ASReM l'organizzazione della logistica e del percorso assistenziale che prevede il coinvolgimento dei MMG, dei PLS, dei medici delle USCA(R), nonché, in generale, dei medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID-19 di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati, come previsto dai provvedimenti dell'AIFA, con il compito di individuare e selezionare i pazienti da indirizzare al Centro ospedaliero (SSD Malattie Infettive ASReM – PO Cardarelli di Campobasso) accreditato ex DDGS n. 17/21, per la prescrizione e la somministrazione degli anticorpi monoclonali;

prevedere per i pazienti ospedalizzati per cause diverse dall'infezione da SARS-CoV2 - *che rientrino nei criteri di eleggibilità, ma risultino ricoverati presso strutture diverse da quella ove insiste il centro prescrittore individuato* - un tempestivo coordinamento con il Centro prescrittore al fine di assicurare equità di accesso e migliorare la *compliance* del paziente;

stabilire che il trattamento sia somministrato in *setting* assistenziale day hospital, ove consenta una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi, al fine di garantire la massima sicurezza del paziente;

attribuire il coordinamento clinico alla SSD di Malattie Infettive ASReM – PO Cardarelli di Campobasso, al fine di assicurare il monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di tali farmaci e l'uniformità del processo a livello regionale;

dare atto che il magazzino di stoccaggio degli anticorpi monoclonali previsto dal Ministero della Salute per la Regione Molise è la farmacia ospedaliera del PO "Cardarelli" di Campobasso;

riservarsi di individuare, in raccordo con l'ASReM, ulteriori Centri prescrittori qualora se ne ravvisi la necessità;

di notificare il presente provvedimento alla ASReM, per i successivi adempimenti di propria competenza, nonché all'Agenzia Italiana del Farmaco ed al Ministero della Salute;

di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione e, quale ulteriore pubblicità notizia, nel portale della Regione Molise (<http://regione.molise.it> – link Sanità e Salute), nella sezione dedicata alla Farmaceutica;

di assoggettare il presente atto agli obblighi in materia di trasparenza, di cui al D.Lgs. n. 33/2013.

IL DIRETTORE GENERALE PER LA SALUTE  
LOLITA GALLO

Documento informatico sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'Art.24 del D.Lgs. 07/03/2005, 82

Regioni	Nuovi casi segnalati nell'ultima settimana*	inc.% sul totale nuovi casi	Ripartizione regionale dei trattamenti	Ripartizione regionale con clausola di salvaguardia (limite minimo fornitura di 50)	N. trattamenti eccedenti il limite minimo di fornitura	Regioni a cui non si applica la clausola	Inc.% trattamenti in regioni senza clausola	Ridistribuzione trattamenti eccedenti per clausola	Ripartizione regionale dei trattamenti finale
<b>N° trattamenti forniti</b>			<b>14.000</b>						
ABRUZZO	3.011	2,2374%	313	313	0	313	2,25%	312	<b>312</b>
BASILICATA	946	0,7029%	98	98	0	98	0,70%	98	<b>98</b>
CALABRIA	1.258	0,9348%	131	131	0	131	0,94%	131	<b>131</b>
CAMPANIA	11.636	8,6464%	1.210	1210	0	1.210	8,68%	1206	<b>1206</b>
EMILIA ROMAGNA	19.386	14,4052%	2.017	2017	0	2.017	14,47%	2011	<b>2011</b>
FRIULI VENEZIA GIULIA	3.211	2,3860%	334	334	0	334	2,40%	333	<b>333</b>
LAZIO	9.947	7,3914%	1.035	1035	0	1.035	7,42%	1032	<b>1032</b>
LIGURIA	2.311	1,7172%	240	240	0	240	1,72%	239	<b>239</b>
LOMBARDIA	30.688	22,8035%	3.192	3192	0	3.192	22,90%	3183	<b>3182</b>
MARCHE	4.700	3,4925%	489	489	0	489	3,51%	488	<b>488</b>
MOLISE	474	0,3522%	49	50	1	0	0,00%	0	<b>50</b>
PIEMONTE	12.069	8,9682%	1.256	1256	0	1.256	9,01%	1252	<b>1252</b>
PROV. AUTON. BOLZANO	1.380	1,0254%	144	144	0	144	1,03%	144	<b>144</b>
PROV. AUTON. TRENTO	1.916	1,4237%	199	199	0	199	1,43%	198	<b>198</b>
PUGLIA	8.153	6,0583%	848	848	0	848	6,08%	846	<b>846</b>
SARDEGNA	514	0,382%	53	53	0	53	0,38%	53	<b>53</b>
SICILIA	3.778	2,8073%	393	393	0	393	2,82%	392	<b>392</b>
TOSCANA	7.998	5,9431%	832	832	0	832	5,97%	830	<b>830</b>
UMBRIA	1.621	1,2045%	169	169	0	169	1,21%	169	<b>169</b>
VALLE D'AOSTA	93	0,0691%	10	50	40	0	0,00%	0	<b>50</b>
VENETO	9.486	7,0488%	987	987	0	987	7,08%	984	<b>984</b>
<b>Italia</b>	<b>134.576</b>	<b>100,00%</b>	<b>13.999</b>	<b>14.040</b>	<b>41</b>	<b>13.940</b>	<b>100,00%</b>	<b>13.901</b>	<b>14.000</b>

\* fonte dati: <https://www.iss.it/monitoraggio-settimanale>, Report 43 sintesi nazionale Monitoraggio Fase 2 (DM Salute 30 aprile 2020) Dati relativi alla settimana 1/3/2021-7/3/2021 (aggiornati al 10/3/2021)

Regioni	Ripartizione regionale dei trattamenti finale	Ripartizione regionale dei trattamenti finale 2 consegna
<b>N° trattamenti forniti</b>		
<b>ABRUZZO</b>	<b>106</b>	<b>312</b>
L'AQUILA	25	74
CHIETI	31	90
PESCARA	25	74
TERAMO	25	74
<b>BASILICATA</b>	<b>50</b>	<b>98</b>
POTENZA	25	49
MATERA	25	49
<b>CALABRIA</b>	<b>50</b>	<b>131</b>
<b>CAMPANIA</b>	<b>432</b>	<b>1206</b>
<b>EMILIA ROMAGNA</b>	<b>507</b>	<b>2011</b>
<b>FRIULI VENEZIA GIULIA</b>	<b>71</b>	<b>333</b>
<b>LAZIO</b>	<b>290</b>	<b>1032</b>
ROMA SPALLANZANI	60	194
ROMA UMBERTO I	60	194
ROMA TOR VERGATA	60	194
ROMA S.ANDREA		58
ARICCIA	16	57
PALESTRINA	16	57
LATINA	16	57
FROSINONE	16	57
VITERBO	16	57
CIVITAVECCHIA	16	57
RIETI	14	50
<b>LIGURIA</b>	<b>75</b>	<b>239</b>
GENOVA	34	108
SANREMO	26	83
SARZANA	15	48
<b>LOMBARDIA</b>	<b>845</b>	<b>3182</b>
MILANO-SACCO	85	266
MILANO-NIGUARDA	84	265
MILANO-POLICLINICO	85	265
MILANO-SAN RAFFAELE	84	265
MILANO-SS. PAOLO E CARLO		265
BRESCIA	85	266
BERGAMO	84	265
PAVIA	85	265
CREMONA	84	265
MONZA	85	265
VARESE	84	265
SONDALO		265
<b>MARCHE</b>	<b>133</b>	<b>488</b>
<b>MOLISE</b>	<b>50</b>	<b>50</b>
<b>PIEMONTE</b>	<b>273</b>	<b>1252</b>
TORINO	163	748
CUNEO	41	188
ALESSANDRIA	20	92
NOVARA	49	224
<b>PROV. AUTON. BOLZANO</b>	<b>66</b>	<b>144</b>
<b>PROV. AUTON. TRENTO</b>	<b>69</b>	<b>198</b>
<b>PUGLIA</b>	<b>222</b>	<b>846</b>
<b>SARDEGNA</b>	<b>50</b>	<b>53</b>
<b>SICILIA</b>	<b>110</b>	<b>392</b>
CATANIA	55	196
PALERMO	55	196
<b>TOSCANA</b>	<b>250</b>	<b>830</b>
AOU Careggi		52
Osp N. S.Giovanni di Dio		91
Ospedale San Iacopo		116
Ospedale Santo Stefano		84
AOU Pisana		59
Ospedali Riuniti		59
Osp. S.Luca		108
Ospedale Apuane		34
AOU Senese		51
Osp S. Donato Arezzo		67
Osp USL Toscana Sudest		34
Ospedale San Giuseppe		75
<b>UMBRIA</b>	<b>56</b>	<b>169</b>
PERUGIA	28	85
TERNI	28	84
<b>VALLE D'AOSTA</b>	<b>50</b>	<b>50</b>
<b>VENETO</b>	<b>245</b>	<b>984</b>
PADOVA	105	422
VERONA	33	133
VITTORIO VENETO	33	133
BELLUNO	7	28
ROVIGO	7	28
VICENZA	30	120
VENEZIA	30	120
<b>Italia</b>	<b>4.000</b>	<b>14.000</b>

### Criteri di selezione dei pazienti

<p><b>Tabella 1.</b> Criteri di selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVID-19 inclusi nel DM del 6 febbraio 2021 (GU n. 32 del 8-2-2021).</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI <math>\geq 35</math></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soggetti cronicamente sottoposti a dialisi peritoneale o emodialisi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabete mellito non controllato (HbA1c <math>\geq 9.0\%</math> 75 mmol/mol) o con complicanze croniche</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunodeficienze primitive</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunodeficienze secondarie con particolare riguardo ai pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 65</math> anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 55</math> anni con             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)</li> <li>○ BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di O2-terapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)</li> </ul> </li> </ul>
<p>12-17 anni con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI <math>\geq 85</math>esimo percentile per età e genere;</li> <li>• anemia falciforme;</li> <li>• malattie cardiache congenite o acquisite;</li> <li>• malattia del neurosviluppo,</li> <li>• dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc);</li> <li>• asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.</li> </ul>
<p>Sono esclusi soggetti ricoverati per COVID-19, o che ricevono ossigenoterapia per COVID-19</p>



## INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

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

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

### 1. DENOMINAZIONE DEI MEDICINALI

Bamlanivimab ed etesevimab sono due farmaci differenti.

Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione

Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione**

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

Bamlanivimab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano.

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

#### **Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione**

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

Etesevimab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano.

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



### 3. FORMA FARMACEUTICA

#### **Bamlanivimab**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

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

#### **Etesevimab**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

- avere un indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI)  $\geq 35$
- essere sottoposti cronicamente a dialisi peritoneale o emodialisi
- avere il diabete mellito non controllato ( $HbA1c > 9,0\%$  75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- avere una immunodeficienza primitiva
- avere una immunodeficienza secondaria con particolare riguardo ai pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressori o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure
- avere un'età  $> 65$  anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio)
- avere un'età  $\geq 55$  anni E:
  - una malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo), OPPURE
  - broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- avere 12-17 anni E:
  - BMI  $\geq 85$ esimo percentile per età e genere
  - anemia falciforme
  - malattie cardiache congenite o acquisite
  - malattia del neurosviluppo
  - dipendenza da dispositivo tecnologico (per es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, ecc.)



- asma o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.

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.

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

##### Posologia

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

##### *Uso pediatrico*

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

##### *Uso geriatrico*

Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti di età  $\geq 65$  anni.

##### *Compromissione renale*

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

##### *Compromissione epatica*

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

##### Modo di somministrazione

###### Preparazione

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

- reperire i materiali necessari per la preparazione:



- sacca per infusione sterile preriempita in polivinilcloruro (PVC) o in PVC rivestito in polietilene (PE). Scegliere una delle seguenti dimensioni:
  - sacca per infusione preriempita da 50 mL, 100 mL, 150 mL o 250 mL contenente cloruro di sodio per preparazioni iniettabili allo 0,9% (vedere **Tabella 1** e **Tabella 2**);
- un flaconcino di bamlanivimab (700 mg/20 mL) e due flaconcini di etesevimab (700 mg/20 mL);
- bamlanivimab ed etesevimab sono forniti in flaconcini monodose individuali ma vengono somministrati insieme utilizzando una singola sacca per infusione;
- rimuovere un flaconcino di bamlanivimab e due flaconcini di etesevimab dal frigorifero dove sono stati conservati e lasciarli stabilizzare a temperatura ambiente per circa 20 minuti prima della preparazione. **Non esporre a fonti di calore dirette. Non agitare i flaconcini;**
- ispezionare visivamente i flaconcini di bamlanivimab ed etesevimab per rilevare la presenza di particelle e alterazioni del colore;
  - bamlanivimab ed etesevimab sono soluzioni da limpide a opalescenti e da incolore a leggermente gialle o leggermente marroni;
- prelevare 20 mL di bamlanivimab da un flaconcino da 20 mL e 40 mL di etesevimab da due flaconcini da 20 mL ciascuno e iniettare tutti i 60 mL in una sacca preriempita di cloruro di sodio per preparazioni iniettabili allo 0,9% per infusione endovenosa (vedere **Tabella 1** o **Tabella 2**);
- scartare l'eventuale prodotto rimasto nei flaconcini;
- capovolgere delicatamente la sacca per infusione endovenosa manualmente per circa 10 volte per miscelare. **Non agitare;**
- questi prodotti sono privi di conservanti e pertanto la soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente;
  - se non è possibile la somministrazione immediata, conservare la soluzione diluita per infusione per un massimo di 24 ore a temperatura refrigerata (2 °C - 8 °C) o fino a 7 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C), incluso il tempo di infusione. Se la soluzione viene conservata in frigorifero, lasciarla stabilizzare a temperatura ambiente per circa 20 minuti prima della somministrazione.

### Somministrazione

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

- Reperire i materiali per l'infusione:
  - set per infusione in polivinilcloruro (PVC) o in PVC rivestito in polietilene (PE)
  - è fortemente raccomandato l'utilizzo di un filtro in linea o aggiuntivo da 0,2/0,22 micron in polietersulfone (PES)
- collegare il set per infusione alla sacca per infusione endovenosa;
- effettuare il priming del set di infusione;
- somministrare l'intera soluzione per infusione presente nella sacca mediante pompa o per gravità in base alla dimensione della sacca per infusione utilizzata (vedere **Tabella 1 per pazienti di peso corporeo ≥50 kg** o **Tabella 2 per pazienti di peso corporeo <50 kg**). Vista la possibilità di un riempimento in eccesso delle sacche preriempite con soluzione fisiologica, è necessario somministrare per intero la soluzione contenuta nella sacca per evitare un sottodosaggio;



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

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

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

<sup>a</sup>700 mg di bamlanivimab e 1 400 mg di etesevimab vengono aggiunti alla stessa sacca per infusione e somministrati insieme mediante singola infusione endovenosa

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

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



250 mL <sup>b</sup>	266 mL/ora	70 minuti
---------------------	------------	-----------

<sup>a</sup>700 mg di bamlanivimab e 1 400 mg di etesevimab vengono aggiunti alla stessa sacca per infusione e somministrati insieme mediante singola infusione endovenosa.

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

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

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

#### Ipersensibilità

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

#### Reazioni correlate all'infusione

Con la somministrazione di bamlanivimab ed etesevimab insieme sono state osservate reazioni correlate all'infusione. Queste reazioni possono essere severe o potenzialmente letali. In caso di reazione correlata all'infusione, considerare di rallentare o interrompere l'infusione e somministrare cure di supporto.

#### Peggioramento clinico dopo la somministrazione di bamlanivimab

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

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

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

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

Risposta immunitaria



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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

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

##### **Allattamento**

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

##### **Fertilità**

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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



etesevimab) a dosaggi compresi tra 700 mg e 7 000 mg. Bamlanivimab ed etesevimab ai dosaggi di 700 mg e 1 400 mg sono stati somministrati insieme a circa 770 soggetti.

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

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

#### *Dati di Fase 2 da BLAZE-1*

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

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

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

#### *Dati di Fase 3 da BLAZE-1*

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

#### *Ipersensibilità, incluse anafilassi e reazioni correlate all'infusione*

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

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



Nella porzione di fase 3 dello studio BLAZE-1, l'1% dei soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab ha riportato eventi di ipersensibilità immediata, incluse 2 reazioni correlate all'infusione (di severità moderata), 2 casi di eruzione cutanea (1 lieve, 1 moderato), 1 caso di eruzione cutanea al sito di infusione (lieve), e 1 caso lieve di prurito.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: <https://www.vigifarmaco.it>

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

##### Meccanismo d'azione

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

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

##### Attività neutralizzante *in vitro*

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

##### Resistenza antivirale

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



Studi in vitro sulla resistenza agli anticorpi monoclonali hanno identificato sei sostituzioni di amminoacidi in 3 posizioni (K417N, D420N e N460K/S/T/Y) nel dominio di legame del recettore spike che avevano un fenotipo resistente a etesevimab e sei sostituzioni di amminoacidi in 4 posizioni (E484D/K/Q, F490S, Q493R e S494P) che avevano un fenotipo resistente a bamlanivimab, come determinato utilizzando test di neutralizzazione con SARS-CoV-2 neutralizzazione di pseudovirus o test di binding. Non sono state identificate varianti quando bamlanivimab ed etesevimab sono stati testati insieme utilizzando le stesse metodiche. Tutte le varianti resistenti a bamlanivimab ed etesevimab identificate hanno mantenuto suscettibilità a bamlanivimab ed etesevimab insieme, eccetto per le sostituzioni E484K, E484Q e Q493R, per cui è risultato un cambio di suscettibilità utilizzando un test di neutralizzazione di pseudovirus.

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

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

#### Attenuazione della risposta immunitaria

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

#### Dati degli studi clinici a supporto dell'indicazione

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

BLAZE-1 è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che studia bamlanivimab ed etesevimab per il trattamento dei soggetti affetti da COVID-19 da lieve a moderata (soggetti con sintomi da COVID-19 non ospedalizzati). BLAZE-1 ha arruolato pazienti non ospedalizzati che presentavano almeno uno o più sintomi di COVID-19 con severità almeno di grado lieve. Il

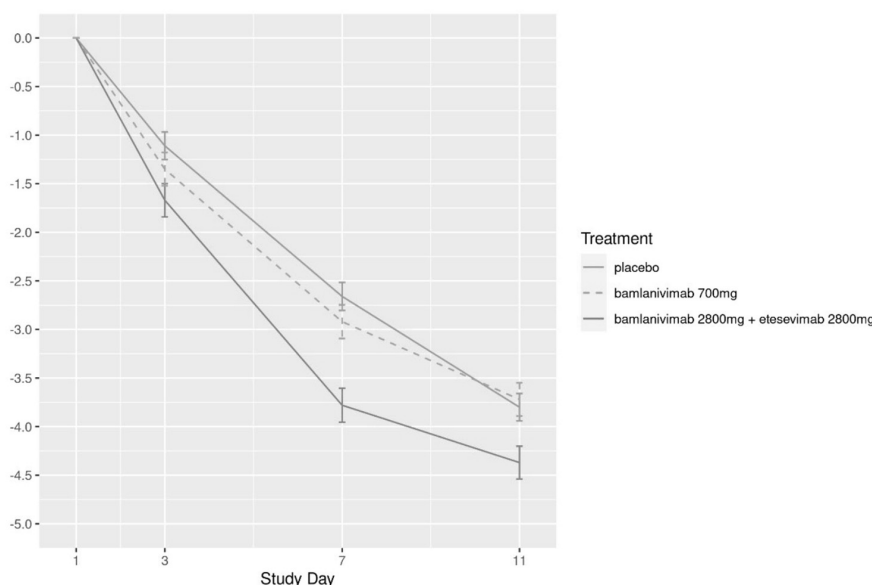


trattamento veniva avviato entro 3 giorni dall'effettuazione del test per la determinazione della prima positività per infezione da SARS-CoV-2.

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

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

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



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



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

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

<sup>a</sup> Abbreviazioni: N = numero di pazienti trattati inclusi nell'analisi

<sup>b</sup> I dosaggi per bamlanivimab ed etesevimab erano bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg

<sup>c</sup> I risultati per gli altri dosaggi di bamlanivimab suggerivano una relazione dose-risposta lineare per questo endpoint

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

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

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

<sup>a</sup> Questi dati sono stati generati da una analisi post-hoc non prespecificata nel protocollo dello studio

<sup>b</sup> N= numero dei pazienti trattati inclusi nell'analisi

<sup>c</sup> I dosaggi per bamlanivimab ed etesevimab erano bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg

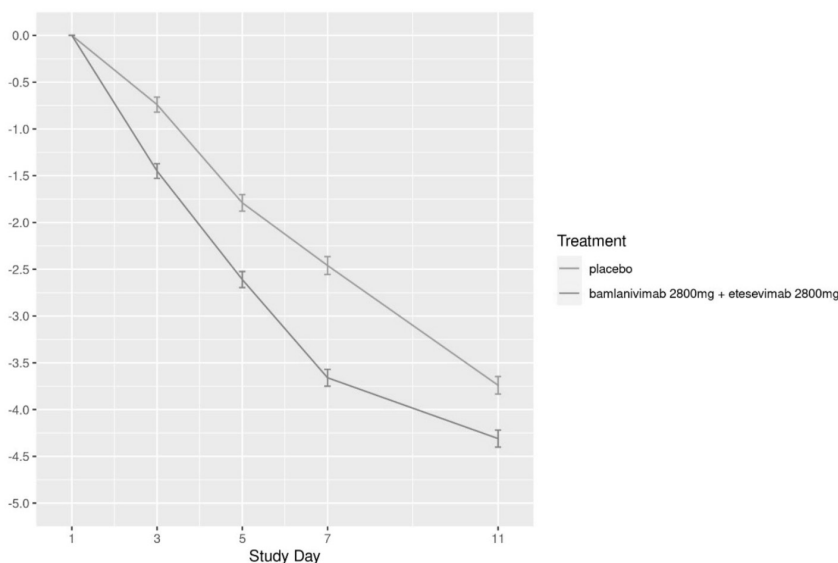
<sup>d</sup> I risultati per gli altri dosaggi di bamlanivimab suggerivano una relazione dose-risposta lineare per questo endpoint

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

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



La durata media dei sintomi era di 4 giorni. La carica virale media secondo CT era 24 al basale. L'endpoint primario era la percentuale di soggetti con ospedalizzazione (definita come  $\geq 24$  ore di assistenza acuta) correlata a COVID-19 o morte per qualsiasi causa entro il giorno 29. Si sono verificati eventi in 36 soggetti trattati con placebo (7%) rispetto a 11 eventi nei soggetti trattati con bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg insieme (2%) [ $p < 0.001$ ; non controllato per la molteplicità dei test tra i bracci di trattamento], una riduzione del rischio relativo del 70% o una riduzione del rischio assoluto del 5%. Si sono verificati 10 decessi nei soggetti trattati con placebo mentre non si è verificato alcun decesso nei soggetti trattati con bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg insieme. Gli endpoint secondari includono il cambiamento medio nella carica virale dal basale al giorno 3, 5 e 7 (Figura 2).



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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

La soluzione di bamlanivimab contiene:

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

La soluzione di etesevimab contiene:

- L-istidina
- L-istidina cloridrato monoidrato



- saccarosio
- polisorbato 80
- acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

Non note

## 6.3 Periodo di validità

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

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

### Medicinale

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

### Manipolazione della soluzione preparata per la somministrazione della dose

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

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

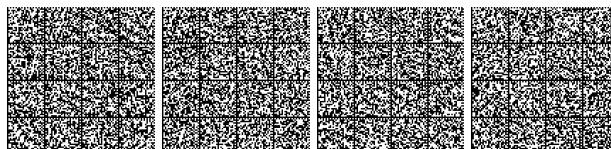
### Bamlanivimab ed etesevimab sono due farmaci diversi, con diversi confezionamenti.

#### Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:

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

#### Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:

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



## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per la diluizione sono fornite nel paragrafo 4.2.

Non ci sono precauzioni particolari per lo smaltimento.

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

## 7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA DISTRIBUZIONE E PRODUTTORE

### Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:

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

### Produttore:

#### Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, Stati Uniti

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

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

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

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

#### Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, Stati Uniti

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

