

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)

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

eta' >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 e' 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 e' possibile, la soluzione diluita puo' 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

Ipersensibilita' 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

Ipersensibilita'

In uno studio su pazienti ospedalizzati e' stata riportata anafilassi in seguito all'infusione di sotrovimab. Se si verificano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilita' 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 intensita' 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.

Tracciabilita'

Al fine di migliorare la tracciabilita' 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'), Fc γ RIIIa (alleli F158 a bassa affinita' e V158 ad alta affinita') e Fc γ RIIb. 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')