

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 30 settembre 2021.

Inserimento del medicinale anakinra nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) $\geq 6\text{ng/ml}$, nel caso di carenza del medicinale tocilizumab. (Determina n. 114586).

IL DIRIGENTE

DELL'AREA PRE-AUTORIZZAZIONE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

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

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento AIFA;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina direttoriale n. 1054 dell'8 settembre 2021 di conferma della determinazione direttoriale di delega n. 1792 del 13 novembre 2018, con cui la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'Area pre-autorizzazione, è stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera a) del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, relativo alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determina del tetto di spesa per l'anno 1996 e, in particolare, l'art. 1, comma 4, che dispone l'erogazione a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento CUF del 31 gennaio 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 24 marzo 2001, n. 70;



Visto il decreto-legge 23 luglio 2021, n. 105, convertito con modificazioni dalla legge 16 settembre 2021, n. 126, e in particolare l'art. 1, comma 1 che proroga lo stato di emergenza nazionale fino al 31 dicembre 2021;

Considerato il protrarsi dell'emergenza sanitaria a livello nazionale e mondiale;

Considerati i dati a supporto della somministrazione anakinra per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa e con livelli di plasma *Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor* (suPAR) $\geq 6\text{ng/ml}$, delle raccomandazioni fornite da organismi internazionali e della situazione di carenza rappresentata dall'azienda produttrice di tocilizumab;

Ritenuto opportuno rendere disponibili ulteriori opzioni terapeutiche per i pazienti con COVID-19 nel caso di carenza del medicinale tocilizumab;

Ritenuto altresì opportuno consentire la prescrizione di detto medicinale a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i pazienti adulti affetti da Covid-19, ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 > 150$, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma *Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor* (suPAR) $\geq 6\text{ng/ml}$, laddove il medicinale tocilizumab sia inserito nella lista di farmaci temporaneamente carenti sul territorio nazionale, pubblicata sul sito istituzionale di AIFA;

Tenuto conto della decisione assunta dalla CTS dell'AIFA nella riunione straordinaria del 23 settembre 2021;

Vista la delibera di approvazione del consiglio d'amministrazione di AIFA del 28 settembre 2021, n. 55 - punto n. 1;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale «anakinra» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e con livelli di plasma *Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor* (suPAR) $\geq 6\text{ng/ml}$, nel caso di carenza del medicinale tocilizumab;

Determina:

Art. 1.

Il medicinale ANAKINRA è inserito, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nell'elenco istituito col provvedimento della Commissione unica del farmaco, per le indicazioni terapeutiche di cui all'art. 2.

Art. 2.

1. Il medicinale di cui all'art. 1 è erogabile, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 > 150$, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma *Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor* (suPAR) $\geq 6\text{ng/ml}$, nel caso di carenza del medicinale tocilizumab, accertata tramite l'inclusione nella lista di farmaci temporaneamente carenti, nel rispetto delle condizioni per essi indicate nell'allegato che fa parte integrante della presente determina.

2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA <https://www.aifa.gov.it/web/guest/legge-648-96> e agli aggiornamenti sui farmaci per il trattamento della malattia COVID-19 presenti alla pagina <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

Art. 3.

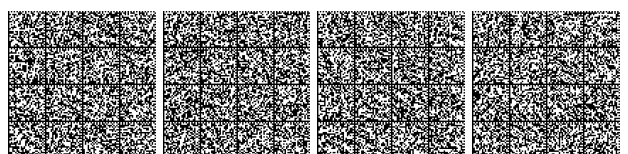
La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 30 settembre 2021

Il dirigente: PETRAGLIA



Si forniscono di seguito elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi del medicinale sul singolo paziente	
Per quali pazienti è raccomandabile?	<p>Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene che l'utilizzo di anakinra possa essere consentito limitatamente al trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml.</p> <p>Non è consentita la co-somministrazione con altri inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori.</p>
A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?	<p>Dosaggio consigliato</p> <p>Il dosaggio raccomandato di anakinra nei pazienti adulti è pari a 100 mg somministrati una volta al giorno per 10 giorni tramite iniezione sottocutanea.</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale Kineret®.</p>
Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza	<p>Anakinra (Kineret®) è un farmaco ospedaliero con prescrizione limitativa. Per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità in L648/96 la prescrizione è limitata ai clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19.</p>
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	<p>Avvertenze (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia e infezioni gravi • Eventi epatici <p>Per altre informazioni sulla sicurezza si consulti la scheda tecnica del medicinale https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_it.pdf</p>
Può essere prescritto insieme ad altri farmaci?	<p>Principali Interazioni (da scheda tecnica):</p> <p>IL trattamento concomitante di anakinra e antagonisti del TNF-alfa non è raccomandato.</p> <p>La formazione di enzimi CYP450 viene soppressa da livelli aumentati di citochine (ad es. IL-1) durante l'infiammazione cronica. Pertanto, è possibile prevedere che per un antagonista del recettore dell'IL-1, come l'anakinra, la formazione di enzimi CYP450 sia normalizzata durante il trattamento. Questo evento sarebbe clinicamente significativo per i substrati del CYP450 con un ristretto indice terapeutico (ad es. warfarin e fenitoina). Dopo l'inizio o la fine del trattamento con Kineret nei pazienti che assumono questi tipi di medicinali, può essere significativo considerare il monitoraggio terapeutico dell'effetto o della concentrazione di questi prodotti ed è possibile che sia necessario aggiustare la dose individuale del medicinale.</p> <p>Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si veda la scheda tecnica e si consulti il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/.</p>



Inquadramento

Anakinra (Kineret® 100 mg/0,67 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita) Anakinra è un antagonista umano del recettore dell'IL-1 (r-metHuL-1ra), prodotto in cellule di *Escherichia coli* mediante la tecnologia del DNA ricombinante, che neutralizza l'attività biologica dell'IL-1 α e dell'IL-1 β mediante l'inibizione competitiva del loro legame ai recettori di tipo I dell'IL-1R1.

Anakinra è indicato per le seguenti condizioni cliniche:

- **Artrite reumatoide (AR)**
Kineret è indicato negli adulti per il trattamento dei segni e dei sintomi dell'AR in associazione con metotrexato con risposta inadeguata al solo metotrexato.
- **Sindromi febbrili periodiche**
Kineret è indicato per il trattamento delle seguenti sindromi febbrili periodiche autoinfiammatorie negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei lattanti di età ≥ 8 mesi con un peso corporeo ≥ 10 kg:
- **Sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS)**
Kineret è indicato per il trattamento delle CAPS, tra cui:
 - Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) / Sindrome cronica, infantile, neurologica, cutanea, articolare (CINCA)
 - Sindrome di Muckle-Wells (MWS)
 - Sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo (FCAS)
- **Febbre mediterranea familiare (FMF)**
Kineret è indicato per il trattamento della febbre mediterranea familiare (FMF). Se appropriato, Kineret deve essere somministrato in associazione con colchicina.
- **Malattia di Still**
Kineret è indicato negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei lattanti di età 8 mesi o superiore con un peso corporeo di 10 kg o superiore per il trattamento della malattia di Still, comprendente l'artrite idiopatica giovanile sistemica (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, SJIA) e la malattia di Still dell'adulto (Adult-Onset Still's Disease, AOSD), con caratteristiche sistemiche attive e attività di malattia da moderata a elevata, o nei pazienti con attività di malattia persistente dopo trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o glucocorticoidi.

Kineret può essere somministrato in monoterapia o in associazione con altri farmaci antinfiammatori e farmaci antireumatici modificanti la malattia (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

A seconda delle differenti indicazioni anakinra può essere utilizzato in vari dosaggi (anche se l'utilizzo prevalente è quello di 100 mg/die utilizzato per l'AR), mentre l'unica modalità di somministrazione autorizzata in RCP è quella per iniezione sottocutanea.

In Italia Kineret è presente nell'elenco recante le indicazioni rimborsate dal SSN ai sensi della Legge 648/96 per il "trattamento di pazienti affetti da sindromi auto infiammatorie in età pediatrica -TRAPS (TNFR-Associated Periodic Syndrome) non responders ai farmaci di prima scelta" (G.U. 15/01/2015 n. 11) per il trattamento della "Pericardite idiopatica ricorrente cortico-dipendente e colchicina- resistente" (G.U. 09/01/19 n.7).

Razionale

Anakinra blocca il recettore fisiologico e antagonizza lo stato di infiammazione sistemica generato dalla produzione anomala di IL-1; il rationale di utilizzo di questo medicinale nei pazienti complessi con infezione da SARS-CoV-2 si basa proprio sull'azione inibitoria della stimolazione pro-infiammatoria da parte dell'IL-1.



L'infezione da SARS-CoV-2, infatti, induce una risposta immunitaria dell'ospite eccessiva e aberrante, associata a una sindrome da distress respiratorio acuto e, nella maggior parte dei pazienti critici, a una "tempesta di citochine" (aumento dei livelli plasmatici e tissutali di varie citochine che producono danno a lungo termine e fibrosi del tessuto polmonare).

In particolare, in un sottogruppo di pazienti con COVID-19 grave è stata osservata una risposta iperinflammatoria, caratterizzata da elevati livelli di *marker* infiammatori (tra cui la proteina C-reattiva, la ferritina, l'interleuchina-1 (IL-1) e l'interleuchina-6 (IL-6)) di citochine sieriche e di chemochine (Jiang et al., 2020; Mehta et al., 2020; Ruan et al., 2020; Hu et al., 2021). Infine, prove crescenti indicano che tale risposta iperinflammatoria a SARS-CoV-2 contribuisce alla gravità della malattia e alla morte in pazienti affetti da COVID-19 (Gustine & Jones, 2020).

In considerazione del ruolo svolto dall'IL-1 nella genesi della cascata infiammatoria, è stato ipotizzato che terapie che hanno come bersaglio le citochine coinvolte in questa aberrante risposta infiammatoria (tra cui appunto IL-1) possano avere un importante ruolo terapeutico nel ritardare il danno polmonare nei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2.

A supporto dell'utilizzo di anakinra c'è anche l'evidenza in letteratura che il trattamento con anakinra possa determinare riduzioni della mortalità e/o della necessità di ventilazione meccanica invasiva (Aouba et al., 2020; Dimopoulos et al., 2020; Filocamo et al., 2020; Franzetti et al., 2020; González-García et al., 2020; Huet et al., 2020; Navarro-Millán et al., 2020; Pontali et al., 2020). Inoltre, la somministrazione di anakinra per via endovenosa ad alte dosi è stata utilizzata *off label* per il trattamento della sindrome da attivazione dei macrofagi e dello shock settico, condizioni che condividono alcune caratteristiche cliniche e molecolari con l'iperinflammazione da COVID-19 (Grom et al., 2016; Shakoory et al., 2016).

Principali evidenze disponibili

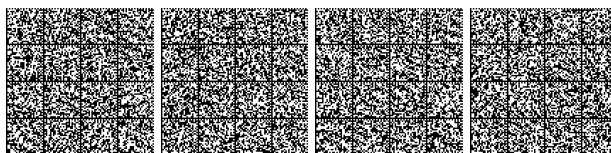
Studi clinici randomizzati

I principali studi e i relativi risultati sono riassunti a seguire in ordine cronologico (vedasi anche **Allegato 1**).

REMAP-CAP (prima pubblicazione in forma di *pre-print* in data 25/06/2021)

In data 25 giugno sono stati resi disponibili in forma di *pre-print* i risultati finali relativi al *domain* di terapie immunomodulanti (anti-IL-6, e anti-IL-1) dello studio REMAP-CAP (*Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia*), ampia piattaforma di trial *open-label, multi-domain*, adattivo volto a valutare l'efficacia di differenti opzioni terapeutiche per pazienti COVID-19 ricoverati. Il *domain* relativo alla terapia immunomodulante prevedeva l'arruolamento di soggetti adulti ricoverati in terapia intensiva, che, entro 24 ore dall'inizio di una terapia di supporto d'organo, venivano randomizzati a tocilizumab (8mg/kg; n=952), sarilumab (400 mg; n=485), anakinra (300 mg in *loading-dose* e a seguire 100 mg ogni 6 ore per 14 giorni; n=373), interferon beta (n=21) o terapia standard non immunomodulante (n=418). Tutti i soggetti, eccetto 4, ricevevano supporto respiratorio all'arruolamento, prevalentemente ventilazione meccanica non invasiva o invasiva rispettivamente nel 42.9% e nel 32.9% dei soggetti. La terapia concomitante con steroidi era assunta nell'81.3% dei partecipanti e il remdesivir nel 28.6% dei casi.

Il numero mediano di giorni senza supporto d'organo era pari, rispettivamente, a 7 (IQR -1, 16), 9 (IQR -1, 17), 0 (IQR -1, 15) e 0 (IQR -1, 15) giorni per tocilizumab, sarilumab, anakinra e braccio di controllo. I corrispondenti OR aggiustati erano pari a 1,46 (95%CrI 1,13, 1,87), 1,50 (95%CrI 1,13, 2,00) e 0,99 (95%CrI 0,74, 1,35) per tocilizumab, sarilumab e anakinra, con probabilità di superiorità a posteriori del 99,8%, 99,8% e 46,6%, rispetto al controllo. Considerando la sopravvivenza, gli OR aggiustati erano 1,42 (95%CrI 1,05, 1,93), 1,51 (95%CrI 1,06, 2,20) e 0,97 (95%CrI 0,66, 1,40) per tocilizumab, sarilumab e anakinra rispettivamente, rispetto al controllo, ottenendo 98,8%, 98,8% e 43,6% di probabilità a posteriori di superiorità rispetto al controllo.

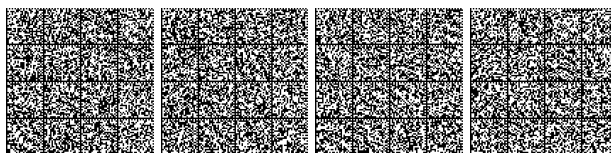


I risultati del *domain* immuno-modulante di REMAP-CAP suggeriscono che, nei pazienti con COVID-19 grave che ricevono supporto d'organo, tocilizumab e sarilumab sono ugualmente efficaci nel migliorare la sopravvivenza e ridurre la durata del supporto d'organo, mentre anakinra non sembra efficace in questa specifica popolazione di soggetti con malattia avanzata.

SAVE-MORE (prima pubblicazione in forma di *pre-print* in data 18/05/2021; full paper Kyriazopoulou E, et al. *Nat Med.* 2021 Sep 3. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z)

Lo studio SAVE-MORE (*suPAR-guided Anakinra treatment for Validation of the risk and Early Management Of severe respiratory failure by COVID-19*) è volto in modo specifico a valutare i pazienti COVID-19 a rischio di progressione verso l'insufficienza respiratoria grave (IRG) prima del ricovero in terapia intensiva, attraverso la misurazione della concentrazione del suPAR (recettore dell'attivatore del plasminogeno urochinasi solubile), un biomcatore del plasma che funge da strumento prognostico per l'attivazione immunitaria precoce e che è stato già associato ad una prognosi sfavorevole in diverse condizioni. Si tratta di uno studio randomizzato di fase III, in doppio-cieco, multicentrico (condotto in Grecia e in Italia). Erano arruolabili soggetti adulti con diagnosi molecolare di infezione da SARS-CoV-2, ospedalizzati, con coinvolgimento polmonare (ma con Pa/FiO₂ >150 e non sottoposti a ventilazione invasiva o non-invasiva) e con suPAR ≥6 ng/ml. I soggetti arruolati erano randomizzati (1:2) a ricevere placebo o anakinra (100 mg/die sc per 7-10 giorni), in aggiunta al trattamento SoC rappresentato da cortisone (desametasone 6 mg/die per 10 giorni) per le forme severe e remdesivir secondo discrezione dello sperimentatore (utilizzato nel 71.9% dei partecipanti); l'utilizzo di altri farmaci biologici non era invece consentito. L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalle distribuzioni delle frequenze degli score sulla scala comparativa di progressione clinica a 11 punti dell'OMS (CPS) a 28 giorni. In totale 594 soggetti (189 nel braccio placebo e 405 nel braccio con anakinra) sono stati valutati per l'analisi primaria di efficacia. L'età media della popolazione arruolata era di 62 anni, allo screening il 18.4% dei partecipanti (14.3% nel gruppo placebo e 20.2% nel gruppo di trattamento attivo) avevano una polmonite moderata, mentre l'81.6% aveva una polmonite severa (85.7% nel gruppo placebo e 79.8 nel gruppo anakinra). Le altre caratteristiche cliniche erano omogeneamente distribuite tra i due gruppi in studio. L'analisi dell'endpoint primario ha mostrato un miglioramento complessivo dello stato clinico nei soggetti in trattamento con anakinra rispetto al braccio placebo (OR 0.36 di peggioramento dello score a 11 punti WHO-CPS a 28 giorni; 95%CI 0.26-0.50). In particolare, il 50.4% (204/405) dei soggetti che ricevevano anakinra erano classificabili come guarigione completa senza riscontro di viremia al giorno 28 rispetto a 26.5% (50/189) di soggetti nel gruppo placebo. Un effetto protettivo era evidente anche in analisi confermatorie richieste dopo un *advice* con EMA-ETF: nel gruppo di pazienti trattati con anakinra ci sono state riduzioni nel numero di pazienti che sono progrediti verso l'insufficienza respiratoria grave (IRG) o la morte (OR 0.46; 95%CI 0.26-0.83), così come un aumento del numero di pazienti che sono stati dimessi dall'ospedale senza evidenza di infezione da COVID-19 (OR 0.36, 95%CI 0.25-0.53). Anche la mortalità a 28 giorni è stata inferiore del 55% tra pazienti nel braccio con anakinra (3.2%) rispetto al braccio trattato con sola SoC (6.9%). I cambiamenti positivi nel miglioramento complessivo e la riduzione della progressione verso la IRG o la morte erano evidenti al 14° giorno. Infine, nel gruppo di soggetti con anakinra si registrava una riduzione dei tempi di degenza in ICU e in ospedale. Nello studio SAVE-MORE, l'incidenza degli eventi avversi gravi dovuti al trattamento (TEAEs) è stata inferiore nei pazienti trattati con anakinra e SOC rispetto ai pazienti che hanno ricevuto solo SOC. L'incidenza di TEAEs non gravi era simile in entrambi i gruppi di trattamento.

Lo studio SAVE-MORE è lo studio confirmatorio di un piccolo studio clinico a braccio singolo, in aperto (studio **SAVE** – *suPAR-guided Anakinra treatment for Validation of the risk and Early management of severe respiratory failure by COVID-19*, NCT04357366 [Kyriazopoulou E, et al. 2021]), che aveva l'obiettivo di valutare se la somministrazione precoce di anakinra (100 mg SC QD per 10 giorni) in soggetti con LRTI per SARS-CoV-2 e suPAR ≥6ng/ml potesse prevenire lo sviluppo di una insufficienza respiratoria severa (SRF, definita come una riduzione di pO₂/FiO₂<150 o necessità di MV o NIV). Sono stati inclusi 130 soggetti trattati con anakinra, per i quali sono stati selezionati altrettanti controlli con tecnica di *propensity-score matching*. Il 22,3% dei soggetti (n=29/130) in trattamento con anakinra e il 59,2% (n=77/130) del gruppo dei comparatori è



progredito in SRF (HR 0,30; 95% CI, 0,20-0,46). La mortalità a 30 giorni è stata rispettivamente dell'11,5% e del 22,3% (RR 0,49; 95% CI 0,25-0,97). Anakinra è stato associato alla diminuzione dei livelli di interleuchina (IL)-6, sCD163 e sIL2-R circolanti.

L'incidenza di eventi avversi (AE) e di eventi avversi gravi (SAE) rilevati durante il periodo di studio di 14 giorni non è stata maggiore nel gruppo anakinra rispetto ai comparatori, con l'unica eccezione della leucopenia che ha mostrato una tendenza ad essere più elevata nel gruppo anakinra gruppo.

Entrambi gli studi, SAVE e SAVE-MORE, hanno utilizzato un marcatore specifico, il recettore dell'attivatore del plasminogeno urochinasi solubile (suPAR), per l'individuazione dei pazienti COVID 19 a rischio di progressione all'insufficienza respiratoria. Ciò consentirebbe un utilizzo in fasi precoci di anakinra coerentemente con il meccanismo di azione di quest'ultimo che, antagonizzando l'effetto dell'IL-1, agirebbe a monte della cascata dei segnali infiammatori. Il parametro suPAR è già utilizzato a fini prognostici nelle sepsi (Huang Q et al. 2020) L'utilizzo del suPAR come marcatore di progressione del COVID-19 è suggerito da alcune evidenze di letteratura (Arnold DT et al. 2021; Stauning MA et al. 2021, Oukai et al. 2021; Rovina et al. 2020; Azam et al. 2020) (riassunte in Allegato 2). In particolare, la decisione di utilizzare un cut-off di 6 ng/ml deriva da un precedente studio dell' Hellenic Sepsis Study Group relativo ad una coorte di 57 soggetti con polmonite da COVID-19 in cui il livello suPAR al momento del ricovero è risultato correlato alla progressione clinica a grave insufficienza respiratoria entro i primi 14 giorni e, più nel dettaglio, un livello di suPAR \geq 6 ng/ml era risultato essere il cut-off più appropriato (sensibilità del 85.7%, specificità del 91.7%, VPP dell'85.7% e VPN del 91.7%).

CORIMUNO-ANA-1 (*Lancet Respir Med* 2021; published online Jan22, 2021)

Si tratta di un trial multicentrico, in aperto, con approccio Bayesano, *nested* all'interno della coorte CORIMUNO-19.

Erano arruolabili nello studio soggetti con infezione confermata da SARS-CoV-2, polmonite da COVID-19 di severità lieve-moderata con uno score 5 sulla WHO Clinical Progression Scale (WHO-CPS) che richiedessero supplementazione con $O_2 > 3L/min$ ma non in assistenza ventilatoria, e che avessero concentrazioni di CRP > 25 mg/L (è in corso uno studio analogo condotto però su una popolazione con COVID-19 severo - CORIMUNO-ANA-2 - i cui risultati non sono ancora disponibili).

I soggetti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con anakinra (200 mg BID nei giorni 1-3, 100 mg BID al giorno 4, 100 mg QD al giorno 5) in aggiunta a *Standard of Care* (SoC) o solo SoC.

I due co-primary endpoint di efficacia erano la proporzione di soggetti deceduti o con necessità di ventilazione meccanica (WHO-CPS \geq 6) al giorno 4 e la proporzione di soggetti sopravvissuti senza necessità di ventilazione meccanica al giorno 14.

Nel periodo 8-26 aprile 2020, sono stati screenati 153 soggetti. Lo studio è stato interrotto in anticipo per *futility* dal comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza (DSMB) dopo il reclutamento di 116 pazienti (59 randomizzati al gruppo anakinra e 57 al gruppo SoC).

Nella popolazione analizzabile, l'età media era di 66 anni (IQR da 59 a 76) e 80 (70%) partecipanti erano uomini. Al baseline la prevalenza di utilizzo di anticoagulanti era pari a 59% nel gruppo anakinra e la 53% nel gruppo SoC, quella di glucocorticoidi era pari a 10% vs 15%, mentre durante il trial l'utilizzo aumentava, rispettivamente, fino a prevalenze di 90% vs 89% e di 51% vs 53%. Nel gruppo anakinra, 21/59 (36%) pazienti avevano un punteggio WHO-CPS superiore a 5 al giorno 4 rispetto a 21/55 (38%) nel gruppo SoC (differenza di rischio assoluto posteriore mediano [ARD] -2,5%, 90%CI da -17,1 a 12,0), con una probabilità a posteriori di ARD inferiore a 0 (cioè, anakinra migliore rispetto a SoC) pari al 61,2%. Al giorno 14, 28 (47%; 95% CI da 33 a 59) pazienti nel gruppo anakinra e 28 (51%; 95% CI da 36 a 62) nel gruppo SoC ha avuto bisogno di ventilazione o è deceduto, con una probabilità a posteriori di qualsiasi efficacia di anakinra (rapporto di rischio [HR] < 1) del 54,5% (HR mediana posteriore 0,97; 90% CrI da 0,62 a 1,52). Al giorno 90, si registrava una pari prevalenza di decessi (27% in entrambi i gruppi in studio). Eventi avversi gravi si sono verificati in 27 (46%) pazienti nel anakinra e 21 (38%) nel gruppo di cure abituali (p=0,45).



ANACONDA Trial (NCT04364009)

Si tratta di uno studio randomizzato, in aperto in cui venivano arruolati soggetti con polmonite da COVID-19 in ossigenoterapia ≥ 4 L/min e con $FR \geq 24$ /min o in ossigenoterapia anche a volumi inferiori ma con rapido peggioramento e con livelli di CRP ≥ 50 mg/L.

Lo studio è stato interrotto dallo Sponsor per ragioni di efficacia e sicurezza, ma i risultati non sono mai stati resi disponibili (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04364009?view=record>).

Studi osservazionali

Sono stati condotti numerosi studi osservazionali, sia prospettici che retrospettivi, che hanno valutato l'utilizzo di anakinra nei soggetti con COVID-19.

In particolare, è stata recentemente pubblicata una meta-analisi di studi non-randomizzati, condotta da ricercatori italiani, in cui sono stati valutati 4 studi osservazionali per un totale di 184 soggetti inclusi, di cui 111 sono stati trattati con anakinra e 73 hanno invece ricevuto un trattamento SoC (*Pasin L et al. 2021*). Nell'analisi dei dati gli autori hanno riscontrato un'importante eterogeneità e il rischio di *bias* è stato considerato alto. Nel complesso, il trattamento con anakinra è stato associato ad una ridotta mortalità (RR 0.26; 95%CI 0.14-0.48) e ad un più basso rischio di progressione a ventilazione meccanica invasiva (RR 0.45; 95%CI 0.25-0.82).

Si riportano a seguire i principali studi osservazionali (inclusi i due studi condotti in Italia).

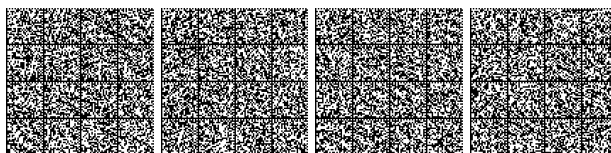
Huet T et al. 2020

Si tratta di uno studio di coorte con controllo storico condotto in un unico centro francese (Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph). Dal 24 marzo al 6 aprile 2020, 52 pazienti consecutivi sono stati inclusi nel gruppo anakinra e 44 controlli storici sono stati identificati. L'outcome composito di ingresso in terapia intensiva per ventilazione meccanica invasiva o morte si è verificato in 13 (25%) pazienti nel gruppo anakinra e 32 (73%) pazienti nel gruppo storico (hazard ratio [HR] 0,22 [IC 95% 0,11–0,41; $p < 0,0001$]). L'effetto del trattamento di anakinra è rimasto significativo nell'analisi multivariata (HR 0,22 [IC 95% 0,10–0,49]; $p = 0,0002$). Un aumento delle aminotransferasi epatiche si è verificato in sette (13%) pazienti nel gruppo anakinra e quattro (9%) pazienti nel gruppo storico.

Cavalli G et al. 2020

Si tratta di un piccolo studio monocentrico, retrospettivo di coorte che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia della somministrazione *off label* di anakinra ad alto dosaggio per via endovenosa, a una dose di 5 mg/kg due volte al giorno, in pazienti adulti con polmonite da COVID-19 con ipossia da moderata a grave ed iperinfiammazione non ventilati meccanicamente. I risultati ottenuti da questo gruppo di pazienti sono stati confrontati con quelli di 16 pazienti che hanno ricevuto il trattamento standard (200 mg idrossiclorochina 2 volte al giorno e lopinavir 400 mg con ritonavir 100 mg due volte al giorno) e con quelli di 7 pazienti trattati con basse dosi di anakinra (100 mg due volte al giorno per via sottocutanea). Erano inclusi nello studio soggetti con ARDS moderata o severa, $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ con *positive end-expiratory pressure* [PEEP] di almeno 5 cm H_2O e iperinfiammazione (proteina C-reattiva ≥ 100 mg/L o ferritina ≥ 900 ng/ml). Sono stati trattati 29 pazienti (24 uomini e 4 donne, età media 62 anni) con COVID-19, con ARDS da moderata a severa e con iperinfiammazione. Tutti i pazienti dello studio erano sottoposti ad una ventilazione meccanica non invasiva CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) e non si trovavano in terapia intensiva.

La durata mediana del trattamento è stata di nove giorni, e il trattamento è stato protratto fino al raggiungimento del beneficio clinico, ovvero la riduzione del 75% della proteina C-reattiva e un miglioramento respiratorio (definito come $PiO_2/FiO_2 > 200$) per almeno due giorni, o fino alla morte.

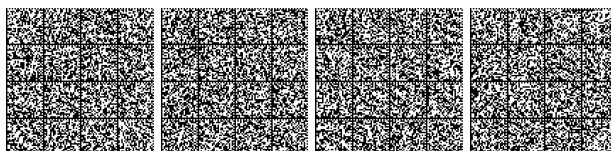


Dopo 21 giorni, 21 (72%) pazienti trattati con anakinra ad alte dosi avevano una funzione respiratoria migliorata: 13 (45%) pazienti sono stati dimessi dall'ospedale, 3 (10%) non avevano più bisogno di ossigeno supplementare, 3 (10%) ricevevano ossigeno supplementare a basso flusso e 2 (7%) erano nella fase di svezzamento da CPAP e non avevano più ARDS. Degli 8 pazienti che non avevano una funzione respiratoria migliorata, 5 (17%) erano in ventilazione meccanica e 3 (10%) sono deceduti. Nel gruppo che ha ricevuto il trattamento standard sono stati osservati miglioramenti respiratori in 8 (50%) pazienti, di cui 7 (44%) sono stati dimessi dall'ospedale e 1 (6%) risultava ancora ricoverato e riceveva ossigeno supplementare a basso flusso. Degli 8 pazienti che non hanno mostrato miglioramenti respiratori, 1 (6%) era in ventilazione meccanica e 7 (44%) sono morti. Rispetto al trattamento standard, anakinra ad alte dosi è stato associato a un tasso di sopravvivenza più elevato a 21 giorni, con una sopravvivenza cumulativa del 90% nel gruppo anakinra rispetto al 56% nel gruppo di trattamento standard ($p=0,009$). Anakinra ad alte dosi è stato nel complesso ben tollerato in tutti i pazienti. Tuttavia, il trattamento è stato interrotto per eventi avversi in 7 pazienti (24%) dopo una durata mediana del trattamento di 9 giorni. In particolare, 4 pazienti (14%) avevano batteriemia, mentre 3 (10%) mostravano un aumento degli enzimi epatici sierici. La sospensione del trattamento non è stata seguita da recidive di infiammazione sistemica o da disfunzioni respiratorie.

Cavalli G et al. 2021

Si tratta di uno studio di coorte condotto su pazienti con COVID-19 grave, insufficienza respiratoria e che hanno sviluppato una risposta iperinfiammatoria al virus, che aveva l'obiettivo di valutare la risposta alla somministrazione *off label* di anakinra ad alte dosi, tocilizumab o sarilumab rispetto al gruppo di confronto trattato con idrossiclorochina, un antivirale e un antibiotico.

Erano inclusi nello studio soggetti con insufficienza respiratoria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mm) ma non in ventilazione meccanica e con iperinfiammazione (Proteina C-reattiva ≥ 100 mg/L o ferritina ≥ 900 ng/ml). Tra il 25 febbraio 2020 e il 20 maggio 2020 presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele (MI), sono stati arruolati 392 pazienti con COVID-19, insufficienza respiratoria e iperinfiammazione che hanno ricevuto i seguenti trattamenti: 62 pazienti (16%) hanno ricevuto l'inibitore dell'IL-1 anakinra (somministrato *off-label* per via endovenosa a una dose di 5 mg/kg due volte al giorno fino al beneficio clinico); 55 pazienti (14%) hanno ricevuto un inibitore dell'IL-6 (a 29 pazienti è stato somministrato *off-label* tocilizumab per via endovenosa come dose singola di 400 mg, che è stata ripetuta dopo 24 ore se la funzione respiratoria è ulteriormente peggiorata; a 26 pazienti è stato somministrato *off-label* sarilumab, come dose singola di 400 mg per via endovenosa); 275 pazienti (70%) hanno ricevuto lo *standard of care*, rappresentato da idrossiclorochina e terapia antibiotica e antivirale. I tre gruppi di trattamento non erano bene bilanciati per le principali caratteristiche cliniche al baseline. Il tasso di sopravvivenza a 28 giorni è stato valutato tramite curva di *Kaplan-Meier* ed è stato del 68% (CI 95% 61-75) nei pazienti che non hanno ricevuto alcun inibitore dell'interleuchina, dell'86% (CI 95% 74-100) nei pazienti trattati con inibitori dell'IL-1 e dell'82% (CI 95% 69-97) nei pazienti trattati con inibitori dell'IL-6. L'analisi multivariata ha mostrato un rischio di mortalità significativamente ridotto nei pazienti trattati con anakinra rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto inibitori dell'interleuchina (*hazard ratio* 0,450, CI 95% 0,204-0,990, $p = 0,047$), ma non in quelli trattati con inibitori di IL-6 (*hazard ratio* 0,900, CI 95% 0,412-1,966; $p = 0,99$). Il trattamento con glucocorticoidi non è stato associato a riduzioni significative della mortalità e ad esiti clinici avversi. Il beneficio del trattamento con inibitori dell'IL-6 era più pronunciato per concentrazioni crescenti di proteina C-reattiva nel siero, mentre per concentrazioni decrescenti di lattato deidrogenasi sierica i pazienti trattati con un inibitore dell'IL-1 e con inibitori dell'IL-6 avevano un rischio ridotto di mortalità.



Revisioni scientifiche e meta-analisi

Si sono rese disponibili revisioni scientifiche e meta-analisi aggiornate in tempo reale (“*living systematic review and network meta-analysis*”) condotte da importanti gruppi di ricerca in cui sono sintetizzati i risultati degli studi clinici di volta in volta disponibili.

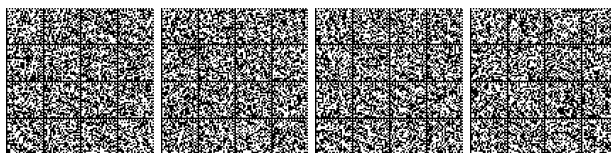
- In una delle principali *living systematic review* disponibili, curata dal gruppo Cochrane in collaborazione con numerose istituzioni universitarie e di ricerca (https://covid-nma.com/living_data/index.php), l’analisi dei dati disponibili derivanti da RCT, aggiornata al 15/09/2021, conferma un effetto protettivo di anakinra per l’outcome di miglioramento clinico a 28 giorni (RR 1.12; 95%CI 1.03-1.21) e una tendenza favorevole, seppur non statisticamente significativa ad un effetto protettivo di anakinra su outcome di mortalità a 28 giorni (RR 0.69; 95%CI 0.34-1.39) e di tempo al miglioramento clinico (RR 1.15; 95%CI 0.91-1.45). Si noti tuttavia che nell’analisi erano considerati solo due trial e che tutto l’effetto era di fatto attribuibile allo studio SAVE-MORE.
- 09/08/2021 – *Kyriazopoulou E et al. Lancet Rheumatol 2021*: si tratta di una revisione sistematica e di una meta-analisi su dati aggregati e patient-level. Sono stati analizzati 9 studi clinici (8 studi osservazionali e il trial randomizzato CORIMUNO-19), per un totale di 1185 soggetti valutabili per l’analisi aggregata (509 trattati con anakinra e 676 controlli) e 859 soggetti valutabili a livello *patient-level*. Nella meta-analisi a livello di singolo paziente, dopo aver aggiustato per età, comorbidità, rapporto PaO₂/FiO₂ al baseline, concentrazioni di proteina C-reattiva (CRP) e linfopenia, la mortalità era significativamente più bassa nei pazienti trattati con anakinra (38 [11%] su 342) rispetto a quelli che hanno ricevuto cure standard con o senza placebo (137 [25%] di 553; odds ratio aggiustato [OR] 0,32 [IC 95% 0,20–0,51]). In una analisi per sottogruppi, anakinra è stato più efficace nel ridurre la mortalità nei pazienti con concentrazioni di CRP più elevate >100 mg/L (OR 0,28 [IC 95% 0,17–0,47]). Anakinra ha inoltre mostrato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza quando somministrato senza desametasone (OR 0,23 [IC 95% 0,12–0,43]), ma non con co-somministrazione di desametasone (0,72 [IC 95% 0,37-1,41]). Infine, i dati della meta-analisi hanno dimostrato che anakinra non era associato a un rischio significativamente aumentato di infezioni secondarie rispetto con lo standard di cura (OR 1,35 [IC 95% 0,59-3,10]).
- 17/05/2021 – *Barkas F et al. 2021*: si tratta di una meta-analisi che ha preso in considerazione 9 studi: 1 studio prospettico, 6 studi retrospettivi, 1 trial randomizzato in aperto (CORIMUNO-ANA-1) e un trial in aperto con *propensity-matched comparators* (SAVE trial). L’analisi aggregata ha mostrato un rischio significativamente ridotto di mortalità per tutte le cause (OR 0.32; 95% CI 0.23-0.45) e progressione alla ventilazione meccanica invasiva (OR 0.38, 95% CI 0.17-0.85) nel gruppo trattato con anakinra rispetto alla terapia standard o al placebo.

Raccomandazioni di organismi internazionali

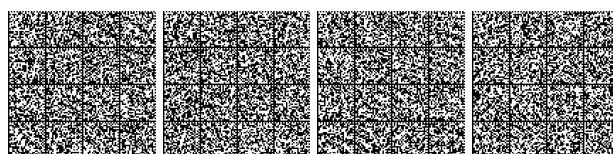
- **Anakinra** non risulta ad oggi incluso nelle principali linee-guida internazionali (WHO, National Institutes of Health, e Infectious Diseases Society of America).

Riferimenti bibliografici

- Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(10):1381-1382.
- Arnold DT, Attwood M, Barratt S, et al. Predicting outcomes of COVID-19 from admission biomarkers: a prospective UK cohort study. *Emerg Med J.* 2021 May 21;emermed-2020-210380. doi: 10.1136/emermed-2020-210380. Epub ahead of print. PMID: 34021028; PMCID: PMC8206177.



- Azam TU, Shadid HR, Blakely P, et al; International Study of Inflammation in COVID-19. Soluble Urokinase Receptor (SuPAR) in COVID-19-Related AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Nov;31(11):2725-2735.
- Barkas F, Ntekouan SF, Kosmidou M, et al. Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 17;keab447. doi: 10.1093/rheumatology/keab447. Epub ahead of print. PMID: 33999135; PMCID: PMC8194671.
- Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Apr;3(4):e253-e261. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00012-6. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33655218; PMCID: PMC7906668.
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jun;2(6):e325-e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2. Epub 2020 May 7. PMID: 32501454; PMCID: PMC7252085.
- CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493450; PMCID: PMC7825875.
- Derde LPG for the REMAP-CAP Investigators. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. medRxiv 2021.06.18.21259133; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.18.21259133>
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 992-1000.
- Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021; 191(1):4-17.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19(3):141-154.
- Huang Q, Xiong H, Yan P, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of suPAR in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2020 Apr;53(4):416-425.
- Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul;2(7):e393-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8. Epub 2020 May 29. PMID: 32835245; PMCID: PMC7259909.
- Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020; 35(5):1545-1549.
- Kyriazopoulou E, Panagopoulos P, Metallidis S, et al. An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19. *Elife*. 2021 Mar 8;10:e66125. doi: 10.7554/eLife.66125. PMID: 33682678; PMCID: PMC8034977.
- Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, et al, Hayem G; International Collaborative Group for Anakinra in COVID-19. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol*. 2021 Aug 9. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00216-2. Epub ahead of print. PMID: 34396156; PMCID: PMC8352496.
- Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milonias H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021 Sep 3. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z. Epub ahead of print. PMID: 34480127.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033–34.



- Oulhaj A, Alsuwaidi AR, Suliman A, et al. Admission levels of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) are Associated with the Development of Severe Complications in Hospitalised COVID-19 Patients: A Prospective Cohort Study. *Int J Infect Dis.* 2021 Jun;107:188-194. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.026. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33862208; PMCID: PMC8056823.
- Pasin L, Cavalli G, Navalesi P et al. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med.* 2021 Apr;86:34-40. doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.016. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33581979; PMCID: PMC7862887.
- Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, Hayek S, Reiser J, Giamarellos-Bourboulis EJ. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020 Apr 30;24(1):187. doi: 10.1186/s13054-020-02897-4. PMID: 32354367; PMCID: PMC7191969.
- Stauning MA, Altintas I, Kalleose T, et al. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor as a Decision Marker for Early Discharge of Patients with COVID-19 Symptoms in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2021 Mar 26:S0736-4679(21)00295-X. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.03.012. Epub ahead of print. PMID: 34092446; PMCID: PMC7997406.

21A05881

DETERMINA 30 settembre 2021.

Inserimento del medicinale baricitinib nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nel caso di carenza del medicinale tocilizumab. (Determina 114587).

IL DIRIGENTE

DELL'AREA PRE-AUTORIZZAZIONE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

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

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento AIFA;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina direttoriale n. 1054 dell'8 settembre 2021 di conferma della determina direttoriale di delega n. 1792 del 13 novembre 2018, con cui la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'Area pre-autorizzazione, è stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera a) del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, relativo alle misure per il contenimento della



spesa farmaceutica e la determina del tetto di spesa per l'anno 1996 e, in particolare, l'art. 1, comma 4, che dispone l'erogazione a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con *errata-corrige* nella *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento CUF del 31 gennaio 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 24 marzo 2001, n. 70;

Visto il decreto-legge 23 luglio 2021, n. 105, convertito con modificazioni dalla legge 16 settembre 2021, n. 126, e in particolare l'art. 1, comma 1 che proroga lo stato di emergenza nazionale fino al 31 dicembre 2021;

Considerato il protrarsi dell'emergenza sanitaria a livello nazionale e mondiale;

Considerati i dati a supporto della somministrazione baricitinib per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, delle raccomandazioni fornite da organismi internazionali e della situazione di carenza rappresentata dall'azienda produttrice di tocilizumab;

Ritenuto opportuno rendere disponibili ulteriori opzioni terapeutiche per i pazienti con COVID-19 nel caso di carenza del medicinale tocilizumab;

Ritenuto altresì opportuno consentire la prescrizione di detto medicinale a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i pazienti adulti affetti da Covid-19, ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, laddove il medicinale tocilizumab sia inserito nella lista di farmaci temporaneamente carenti sul territorio nazionale, pubblicata sul sito istituzionale di AIFA;

Tenuto conto della decisione assunta dalla CTS dell'AIFA nella riunione straordinaria del 23 settembre 2021;

Vista la delibera di approvazione del consiglio d'amministrazione di AIFA del 28 settembre 2021, n. 55 - punto n. 2;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale baricitinib nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica nel caso di carenza del medicinale tocilizumab;

Determina:

Art. 1.

Il medicinale baricitinib è inserito, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nell'elenco istituito col provvedimento della Commissione unica del farmaco, per le indicazioni terapeutiche di cui all'art. 2.

Art. 2.

1. Il medicinale di cui all'art. 1 è erogabile, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nel caso di carenza del medicinale «Tocilizumab», accertata tramite l'inclusione nella lista di farmaci temporaneamente carenti, nel rispetto delle condizioni per essi indicate nell'allegato che fa parte integrante della presente determina.

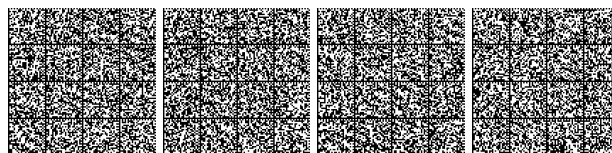
2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA <https://www.aifa.gov.it/web/guest/legge-648-96> e agli aggiornamenti sui farmaci per il trattamento della malattia COVID-19 presenti alla pagina <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

Art. 3.

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 30 settembre 2021

Il dirigente: PETRAGLIA



Si forniscono di seguito elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi del medicinale sul singolo paziente	
Per quali pazienti è raccomandabile?	<p>Alla luce delle attuali conoscenze, nonché della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, il baricitinib può essere usato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.</p> <p>In particolare, si considerano candidabili al trattamento con baricitinib i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L). <p>Non è consentita la co-somministrazione con inibitori delle interleuchine o con altri JAK-inibitori.</p>
A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?	<p>Dosaggio consigliato</p> <p>Il dosaggio raccomandato di baricitinib nei pazienti adulti è pari a 4 mg somministrati <i>per os</i> una volta al giorno per una durata massima di 14 giorni (o fino a dimissione dall'ospedale per risoluzione clinica, se antecedente).</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale Olumiant®, in particolare il dosaggio di Olumiant® dipende dai valori di eGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • se eGFR 30-$<$60 mL/min/1.73m²: 2 mg PO QD • se eGFR $<$30 mL/min/1.73m²: non somministrare
Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza	Baricitinib (Olumiant®) è un farmaco ospedaliero con prescrizione limitativa. Per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità in L648/96 la prescrizione è limitata ai clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	<p>Avvertenze (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia e infezioni gravi • Eventi epatici • Diverticolite e di perforazione gastrointestinale • Tromboembolismo venoso <p>Per altre informazioni sulla sicurezza si consulti la scheda tecnica del medicinale https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_it.pdf</p>
Può essere prescritto insieme ad altri farmaci?	<p>Principali Interazioni (da scheda tecnica):</p> <p>Il trattamento concomitante di baricitinib con DMARD biologici, biologici immunomodulanti o con altri inibitori delle Janus chinasi (JAK) e con antagonisti del TNF-alfa non è raccomandato.</p> <p>Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si veda la scheda tecnica e si consulti il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/.</p>



Inquadramento

Baricitinib (Olumiant®) è un inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2, enzimi intracellulari coinvolti nella trasmissione del segnale di citochine e fattori di crescita, implicati nell'ematopoiesi e nella risposta immunitaria.

Baricitinib è autorizzato da EMA per le seguenti condizioni cliniche:

- trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Olumiant® può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato;
- trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in pazienti adulti che sono candidati ad una terapia sistemica (questa indicazione non è al momento rimborsata in Italia).

Razionale

Il razionale di utilizzo del baricitinib nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 si basa su una duplice attività di riduzione della risposta infiammatoria e di riduzione dell'endocitosi virale.

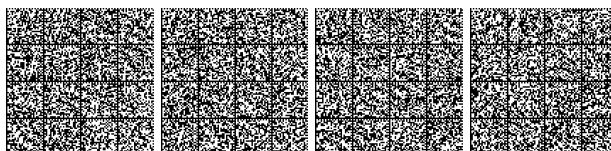
Baricitinib è stato il primo medicinale identificato, mediante l'utilizzo di intelligenza artificiale, quale molecola potenzialmente utile nei pazienti con COVID 19, per una duplice azione di mitigazione della cascata infiammatoria e di riduzione dell'ingresso del virus nelle cellule polmonari (*Richardson P et al. Lancet 2020*).

Il recettore utilizzato dal virus SARS-CoV2 per infettare le cellule polmonari è il recettore ACE2, proteina di superficie esposta su cellule renali, ematiche, del cuore, e sulle cellule epiteliali alveolari. Uno dei noti regolatori dell'endocitosi è la protein-kinasi 1 associata ad AP2 (AAK1), verso cui baricitinib ha una elevata affinità.

Principali evidenze disponibili

Studi clinici randomizzati

- 01/09/2021 – *Marconi VC et al. for the COV-BARRIER Trial. Lancet Respir Med 2021*. Si tratta di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (NCT04421027). Erano arruolabili nello studio i soggetti adulti ospedalizzati con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio, con polmonite o malattia da COVID-19 sintomatica attiva (con sintomi clinici compreso uno dei seguenti: febbre, vomito, diarrea, tosse secca, tachipnea) e almeno un marker infiammatorio elevato (CRP, D-dimero, LDH, ferritina). Erano invece esclusi i soggetti che necessitavano di ventilazione meccanica invasiva (NIAID-OS score 7). A seguito della pubblicazione dei risultati dello studio ACTT-2 lo studio COV-BARRIER è stato emendato (a ottobre 2020) per limitare l'arruolamento ai soli soggetti che richiedessero al baseline supporto di ossigeno (NIAID-OS score 5-6). I soggetti arruolati venivano randomizzati 1:1 a ricevere baricitinib 4 mg una volta al giorno (n=764) o placebo (n=761), entrambi in aggiunta al trattamento standard di cura di base, come definito dalle linee guida locali, che comprendeva prevalentemente corticosteroidi (79% dei pazienti, principalmente desametasone) e remdesivir (19% dei pazienti). Nel periodo 11/06/2020-15/01/2021 sono stati arruolati 1.525 pazienti, con un'età media di 58 anni (il 33% dei pazienti di età pari o superiore a 65 anni): il 12% non necessitava di supplementazione di ossigeno (OS 4), il 63% aveva richiesto ossigeno supplementare (OS 5), 24% aveva richiesto ossigeno ad alto flusso o ventilazione non invasiva (OS 6). Le comorbilità più comuni erano l'ipertensione (48%), l'obesità (33%) e il diabete di tipo 2 (29%). Le caratteristiche demografiche e cliniche erano bilanciate tra i gruppi in studio.



L'endpoint composito primario era la percentuale di pazienti progrediti a ossigeno ad alto flusso/ventilazione non invasiva (OS6) o alla ventilazione meccanica invasiva/ECMO (OS 7) o a decesso (OS 9) entro i primi 28 giorni di studio. Il principale endpoint secondario era la mortalità per tutte le cause entro il giorno 28. La percentuale stimata di pazienti deceduti o passati a trattamenti ossigeno ad alto flusso/ventilazione non invasiva o a ventilazione meccanica invasiva era inferiore nei pazienti trattati con baricitinib (27,8%) rispetto al placebo (30,5%), ma questo effetto non era statisticamente significativo [OR 0,85 (95% CI 0,67, 1,08); $p=0.180$]. La percentuale di pazienti deceduti entro il giorno 28 è stata dell'8,1% (62/764) per baricitinib vs. 13,3% (101/761) per il placebo [HR 0,57 (IC 95%: 0,41, 0,78)], con una riduzione relativa della mortalità del 32%. Il vantaggio in termini di riduzione della mortalità era confermato anche a 60 giorni (10% vs 15%; HR 0,62; 95%CI 0,47-0,83). In tutti i sottogruppi specificati di gravità, le stime di mortalità erano numericamente inferiori tra i soggetti che ricevevano baricitinib rispetto al placebo. La differenza in mortalità era più pronunciata nel sottogruppo di 370 soggetti che ricevevano ossigeno ad alti flussi o ventilazione non invasiva al baseline (17% vs 29,4%; HR 0,25; 95%CI 0,33-0,80).

- 11/12/2020 – *Kalil AC et al. for the ACTT-2 Study. NEJM 2020*. Si tratta di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (ACTT-2, NCT04401579). Erano arruolabili nello studio i soggetti adulti con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio e almeno uno dei seguenti parametri: infiltrati radiografici, SpO2 $\leq 94\%$ nell'aria ambiente, necessità di ossigeno supplementare, o di ventilazione meccanica o ECMO. I soggetti arruolati erano randomizzati (1:1) a ricevere remdesivir (200 mg il Giorno 1 e 100 mg una volta al giorno fino a un massimo di 10 giorni) + placebo oppure remdesivir (al medesimo dosaggio) + baricitinib (4 mg una volta al giorno, per via orale, per 14 giorni o fino alla dimissione ospedaliera). Nel periodo maggio-luglio 2020 sono stati randomizzati 1.033 soggetti: 515 nel gruppo di combinazione remdesivir+baricitinib e 518 nel gruppo remdesivir+placebo. L'età media della popolazione in studio era di 55 anni (con il 30% dei pazienti di età pari o superiore a 65 anni); il 14% non aveva richiesto ossigeno supplementare, il 55% aveva richiesto ossigeno supplementare, 21% era in ventilazione non invasiva o ossigeno ad alto flusso e l'11% era in ventilazione meccanica invasiva o ECMO. Le comorbilità più comuni sono state l'obesità (56%), ipertensione (52%) e diabete di tipo 2 (37%). Le principali caratteristiche demografiche e cliniche erano bilanciate tra i due gruppi in studio.

L'endpoint primario, per la popolazione *intention-to-treat*, era il tempo di recupero entro 29 giorni dopo la randomizzazione definito come il primo giorno in cui veniva raggiunta la categoria 1 (dimissione dall'ospedale senza limitazioni di attività), 2 (essere dimesso dall'ospedale con limitazioni di attività e/o con ossigeno domiciliare) o 3 (ospedalizzazione ma senza necessità di ossigeno supplementare o di cure mediche) sulla scala ordinaria a 8 categorie. Il tempo medio di recupero (endpoint primario) era di 7 giorni per baricitinib + remdesivir rispetto a 8 giorni per placebo + remdesivir (RR 1,15; 95% CI 1,00, 1,31; $p=0.047$). I pazienti assegnati a baricitinib + remdesivir avevano inoltre una maggiore probabilità di avere uno stato clinico migliore (secondo la scala ordinale a 8 punti) al Giorno 15 rispetto ai pazienti assegnati a placebo + remdesivir (OR 1,26; 95% CI 1,01, 1,57; $p=0.044$). La percentuale di pazienti deceduti o passati alla ventilazione non invasiva/ad alto flusso l'ossigeno o la ventilazione meccanica invasiva al Giorno 29 era inferiore nel gruppo baricitinib + remdesivir (23%) rispetto a placebo + remdesivir (28%) (OR 0,74; 95% CI 0,56, 0,99; $p=0.039$). La percentuale di pazienti deceduti entro il giorno 29 è stata del 4,7% (24/515) per baricitinib + remdesivir vs. 7,1% (37/518) per placebo + remdesivir.

Revisioni scientifiche e meta-analisi

Si sono rese disponibili revisioni scientifiche e meta-analisi aggiornate in tempo reale ("*living systematic review and network meta-analysis*") condotte da importanti gruppi di ricerca in cui sono sintetizzati i risultati degli studi clinici di volta in volta disponibili.



- In una delle principali *living systematic review* disponibili, curata dal gruppo Cochrane in collaborazione con numerose istituzioni universitarie e di ricerca (https://covid-nma.com/living_data/index.php), l'analisi dei dati disponibili derivanti da RCT, aggiornata al 22/09/2021, conferma un effetto protettivo del baricitinib su outcome di mortalità sia in monoterapia (RR 0,62; 95%CI 0,46-0,83 vs placebo) sia in combinazione con remdesvir (RR 0,65; 95%CI 0,40-1,07 vs remdesvir).
- In una recente meta-analisi che ha incluso 4.363 pazienti con COVID-19 trattati con JAK inhibitors, il loro utilizzo è stato associato ad un aumento del tasso di recupero (RR 1,17; 95% CI: 1,01–1,36), ad un minor tempo di recupero (differenza media -0,96; 95% CI: -1,15-0,77), ad un ridotto rischio di deterioramento clinico (RR 0,66; 95%CI: 0,48–0,89); e ad un ridotto tasso di mortalità (RR 0,52; 95% CI: 0,36–0,76) (Limen RY et al. 2021).

Raccomandazioni di organismi internazionali

- **National Institutes of Health (NIH):** [section last reviewed and updated 8/25/2021]:
Nei soggetti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi, il panel di esperti raccomanda l'utilizzo di baricitinib in aggiunta a desametasone o a desametasone+remdesivir (Raccomandazione BIIa).
- **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** [section last reviewed and updated 8/21/2021]:
Raccomandazione #17: Nei soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e con marcatori infiammatori elevati ma non sottoposti a ventilazione meccanica invasiva, il panel di esperti IDSA raccomanda l'utilizzo di baricitinib (Raccomandazione condizionale, moderata certezza dell'evidenza).*

Osservazioni:

- *Baricitinib 4 mg al giorno fino a 14 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale.*
- *Baricitinib sembra dimostrare il maggior beneficio nei pazienti con COVID-19 grave su ossigeno ad alto flusso/ventilazione non invasiva al basale.*
- *I pazienti che ricevono baricitinib per il trattamento di COVID-19 non devono ricevere tocilizumab o altri inibitori dell'IL-6*

Raccomandazione #18: Nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 grave che non possono ricevere terapia corticosteroidica (che rappresenta lo standard di cura) a causa di una controindicazione, il panel IDSA suggerisce l'uso di baricitinib con remdesivir piuttosto che di remdesivir da solo. (Raccomandazione condizionale, bassa certezza dell'evidenza)*

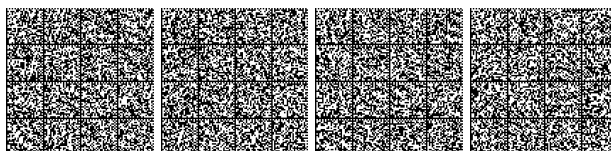
Osservazione:

- *I benefici di baricitinib più remdesivir per le persone in ventilazione meccanica sono incerti.*

** Per malattia grave si intendono i pazienti con SpO2 ≤94% in aria ambiente, compresi i pazienti in terapia con ossigeno supplementare, ossigeno attraverso un dispositivo ad alto flusso o ventilazione non invasiva*

Riferimenti bibliografici

- Gatti M, Turrini E, Raschi E, Sestili P, Fimognari C. Janus Kinase Inhibitors and Coronavirus Disease (COVID)-19: Rationale, Clinical Evidence and Safety Issues. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jul 28;14(8):738. doi: 10.3390/ph14080738. PMID: 34451835; PMCID: PMC8401109.
- Goletti D, Cantini F. Baricitinib therapy in COVID-19 pneumonia—an unmet need fulfilled. N Engl J Med. 2021;384:867–869.



- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:795–807.
- Kalil AC, Stebbing J. Baricitinib: the first immunomodulatory treatment to reduce COVID-19 mortality in a placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Aug 31:S2213-2600(21)00358-1. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00358-1. Epub ahead of print. PMID: 34480862; PMCID: PMC8409093.
- Limen RY, Sedono R, Sugiarto A, Hariyanto TI. Janus kinase (JAK)-inhibitors and coronavirus disease 2019 (Covid-19) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Sep 20. doi: 10.1080/14787210.2021.1982695. Epub ahead of print. PMID: 34538216.
- Marconi VC, Ramanan AV, de Bono Set al; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Aug 31:S2213-2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Sep 8;: PMID: 34480861; PMCID: PMC8409066.
- Richardson P, Griffin I, Tucker C. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395:e30–e31.
- Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al; Sacco Baricitinib Study Group. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med.* 2020 Aug 7;12(8):e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32473600; PMCID: PMC7300657.
- Stebbing J, Sánchez Nieves G, Falcone M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv.* 2021 Jan 1;7(1):eabe4724. doi: 10.1126/sciadv.abe4724. PMID: 33187978; PMCID: PMC7775747.

21A05882

DETERMINA 30 settembre 2021.

Inserimento del medicinale sarilumab nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nel caso di carenza del medicinale tocilizumab. (Determina n. 114588).

IL DIRIGENTE
DELL'AREA PRE-AUTORIZZAZIONE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

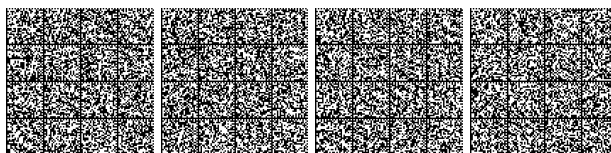
Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento AIFA;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina direttoriale n. 1054 dell'8 settembre 2021 di conferma della determina direttoriale di delega n. 1792 del 13 novembre 2018, con cui la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'area pre-autorizzazione, è stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera a) del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamen-



to dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996 n. 648, relativo alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determinazione del tetto di spesa per l'anno 1996 e, in particolare, l'art. 1, comma 4, che dispone l'erogazione a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento CUF del 31 gennaio 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 24 marzo 2001, n. 70;

Visto il decreto-legge 23 luglio 2021, n. 105, convertito con modificazioni dalla legge 16 settembre 2021, n. 126, e in particolare l'art. 1, comma 1 che proroga lo stato di emergenza nazionale fino al 31 dicembre 2021;

Considerato il protrarsi dell'emergenza sanitaria a livello nazionale e mondiale;

Considerati i dati a supporto della somministrazione sarilumab per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, delle raccomandazioni fornite da organismi internazionali e della situazione di carenza rappresentata dall'azienda produttrice di tocilizumab;

Ritenuto opportuno rendere disponibili ulteriori opzioni terapeutiche per i pazienti con COVID-19 nel caso di carenza del medicinale tocilizumab;

Ritenuto altresì opportuno consentire la prescrizione di detto medicinale a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i pazienti adulti affetti da COVID-19, ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, laddove il medicinale

tocilizumab sia inserito nella lista di farmaci temporaneamente carenti sul territorio nazionale, pubblicata sul sito istituzionale di AIFA;

Tenuto conto della decisione assunta dalla CTS dell'AIFA nella riunione straordinaria del 23 settembre 2021;

Vista la delibera di approvazione del consiglio d'amministrazione di AIFA del 28 settembre 2021, n. 55 - punto n. 3;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale sarilumab nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica nel caso di carenza del medicinale tocilizumab;

Determina:

Art. 1.

Il medicinale SARILUMAB è inserito, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nell'elenco istituito col provvedimento della Commissione unica del farmaco, per le indicazioni terapeutiche di cui all'art. 2.

Art. 2.

1. Il medicinale di cui all'art. 1 è erogabile, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nel caso di carenza del medicinale «tocilizumab», accertata tramite l'inclusione nella lista di farmaci temporaneamente carenti, nel rispetto delle condizioni per essi indicate nell'allegato che fa parte integrante della presente determina.

2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, si rimanda agli elenchi pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA <https://www.aifa.gov.it/web/guest/legge-648-96> e agli aggiornamenti sui farmaci per il trattamento della malattia COVID-19 presenti alla pagina <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

Art. 3.

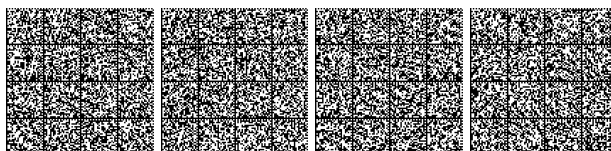
La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 30 settembre 2021

Il dirigente: PETRAGLIA



Si forniscono di seguito elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi del medicinale sul singolo paziente	
Per quali pazienti è raccomandabile?	<p>Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene che sarilumab possa essere utilizzato in alternativa a tocilizumab quando quest'ultimo non fosse disponibile, per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.</p> <p>In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L). • Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L). <p>Non è consentita la co-somministrazione con altri inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori.</p>
A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?	<p>Dosaggio consigliato</p> <p>Il dosaggio raccomandato di sarilumab per il trattamento del COVID nei pazienti adulti è di pari a 400 mg da somministrare mediante infusione endovenosa della durata di almeno 60 minuti.</p> <p><i>Sarilumab è disponibile come siringa preriempita. Per una dose da 400 mg due siringhe preriempite da 200 mg devono essere iniettate in una sacca per infusione da 100 ml di cloruro di sodio 0,9% (capovolgere la sacca almeno 10 volte per garantire un'accurata miscelazione).</i></p>
Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza?	<p>Sarilumab (Kevzara®) è un farmaco ospedaliero con prescrizione limitativa. Per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità in L648/96 la prescrizione è limitata ai clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19.</p>
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	<p>Avvertenze (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni attive in atto (diverse da COVID-19) che potrebbero peggiorare con l'utilizzo di sarilumab • Tubercolosi latente o attiva • Neutropenia (neutrofili $< 2 \times 10^9/L$) e piastrinopenia (piastrine $< 150 \times 10^3/\mu L$) • Storia di ulcerazione intestinale o diverticolite • Epatopatia attiva e compromissione epatica



	Per altre informazioni sulla sicurezza si veda la scheda tecnica del prodotto https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevozara-epar-product-information_it.pdf
Può essere prescritto insieme ad altri farmaci?	<p>Principali Interazioni (da scheda tecnica):</p> <p>Il blocco della segnalazione dell'IL-6 da parte di antagonisti del recettore α dell'interleuchina 6 (IL6Rα) quale sarilumab può invertire l'effetto inibitorio dell'IL-6 e ripristinare l'attività del CYP, portando a concentrazioni alterate dei medicinali. La modulazione dell'effetto dell'IL-6 sugli enzimi CYP da parte di sarilumab può essere clinicamente rilevante per i substrati del CYP con uno stretto indice terapeutico, nei quali la dose viene regolata individualmente. Al momento dell'avvio o dell'interruzione della terapia con Kevzara in pazienti trattati con prodotti medicinali che siano substrato del CYP, è necessario effettuare un monitoraggio terapeutico dell'effetto (ad es. warfarin) o della concentrazione del farmaco (ad es. teofillina) e la dose individuale del prodotto medicinale deve essere regolata secondo necessità.</p> <p>Va esercitata cautela nei pazienti che iniziano il trattamento con Kevzara mentre è in corso la terapia con substrati del CYP3A4 (ad es. contraccettivi orali o statine), dato che Kevzara può invertire l'effetto inibitorio dell'IL-6 e ripristinare l'attività del CYP3A4, portando a una riduzione dell'esposizione al farmaco e dell'attività del farmaco substrato del CYP3A4</p> <p>(Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si veda la scheda tecnica e si consulti il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/.)</p>

Inquadramento

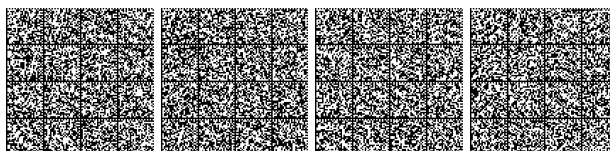
Sarilumab (Kevzara[®]) è un anticorpo monoclonale umano (sottotipo IgG1) che si lega specificamente ai recettori dell'IL-6 (IL-6R α) sia solubili che legati alla membrana e inibisce i segnali da essi mediati.

Sarilumab è autorizzato da EMA per la seguente indicazione: *"Kevzara in combinazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). Kevzara può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato."*

Razionale

Il razionale di utilizzo del sarilumab nei pazienti complessi con infezione da SARS-CoV-2 si basa sulla capacità di bloccare il recettore dell'IL-6 (IL-6R), impedendo così gli effetti dell'attivazione della cascata pro-infiammatoria.

IL-6 rappresenta il target di una potenziale strategia terapeutica nel trattamento dei casi gravi e critici di pazienti affetti da COVID-19. L'infezione da SARS-CoV-2 induce, infatti, una risposta immunitaria dell'ospite eccessiva e aberrante, associata a una sindrome da distress respiratorio acuto e, nella maggior parte dei pazienti critici, a una "tempesta di citochine" (aumento dei livelli plasmatici e tissutali di varie citochine che producono danno a lungo termine e fibrosi del tessuto polmonare). Numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra i livelli di IL-6 e una più veloce progressione della malattia da SARS-CoV-2 (Mojtabavi H et al. 2020). È stato ipotizzato che terapie che hanno come bersaglio le citochine coinvolte in questa aberrante



risposta infiammatoria (tra cui appunto IL-6) possano avere un importante ruolo terapeutico nel ritardare il danno polmonare nei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (Angriman F et al. 2021; Potere N et al. 2021).

Principali evidenze disponibili

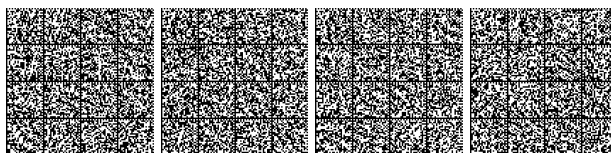
Studi clinici randomizzati

- 25/06/2021: (Derde LPG et al. for the REMAP-CAP medRxiv 2021 preprint): In data 25 giugno sono stati resi disponibili in forma di pre-print i risultati finali relativi al domain di terapie immunomodulanti (anti-IL-6, e anti-IL-1) dello studio REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia), ampia piattaforma di trial open-label, multi-domain, adattivo volto a valutare l'efficacia di differenti opzioni terapeutiche per pazienti COVID-19 ricoverati. Il domain relativo alla terapia immunomodulante prevedeva l'arruolamento di soggetti adulti ricoverati in terapia intensiva, che, entro 24 ore dall'inizio di una terapia di supporto d'organo, venivano randomizzati a tocilizumab (8mg/kg; n=952), sarilumab (400 mg; n=485), anakinra (300 mg in loading-dose e a seguire 100 mg ogni 6 ore per 14 giorni; n=373), interferon beta (n=21) o terapia standard non immunomodulante (n=418). Tutti i soggetti, eccetto 4, ricevevano supporto respiratorio all'arruolamento, prevalentemente ventilazione meccanica non invasiva o invasiva rispettivamente nel 42.9% e nel 32.9% dei soggetti. La terapia concomitante con steroidi era assunta nell'81.3% dei partecipanti e il remdesivir nel 28.6% dei casi.

Il numero mediano di giorni senza supporto d'organo era pari, rispettivamente, a 7 (IQR -1, 16), 9 (IQR -1, 17), 0 (IQR -1, 15) e 0 (IQR -1, 15) giorni per tocilizumab, sarilumab, anakinra e braccio di controllo. I corrispondenti OR aggiustati erano pari a 1,46 (95%CrI 1,13, 1,87), 1,50 (95%CrI 1,13, 2,00) e 0,99 (95%CrI 0,74, 1,35) per tocilizumab, sarilumab e anakinra, con probabilità di superiorità a posteriori del 99,8%, 99,8% e 46,6%, rispetto al controllo. Considerando la sopravvivenza, gli OR aggiustati erano 1,42 (95%CrI 1,05,1,93), 1,51 (95%CrI 1,06, 2,20) e 0,97 (95%CrI 0,66, 1,40) per tocilizumab, sarilumab e anakinra rispettivamente, rispetto al controllo, ottenendo 98,8%, 98,8% e 43,6% di probabilità a posteriori di superiorità rispetto al controllo.

I risultati del domain immuno-modulante di REMAP-CAP suggeriscono che, nei pazienti con COVID-19 grave che ricevono supporto d'organo, tocilizumab e sarilumab sono ugualmente efficaci nel migliorare la sopravvivenza e ridurre la durata del supporto d'organo.

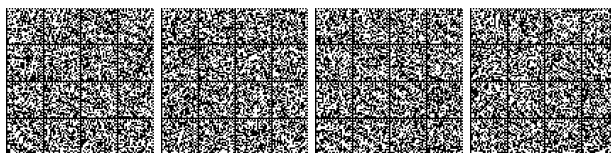
- 25/02/2021: Gordon AC et al for the REMAP-CAP Investigators; NEJM 2021: vengono pubblicati i primi risultati relativi al domain di terapie immunomodulanti (anti-IL-6) dello studio REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia), relativi all'arruolamento di soggetti adulti ricoverati in terapia intensiva, che, entro 24 ore dall'inizio di una terapia di supporto d'organo, venivano randomizzati a tocilizumab (8mg/kg ev; n=353), sarilumab (400 mg ev; n=48), o terapia standard non immunomodulante (n=402). Tutti i soggetti, eccetto 3, ricevevano supporto respiratorio all'arruolamento: alti flussi con canula nasale nel 29% dei casi, ventilazione meccanica non invasiva o invasiva rispettivamente nel 42% e 29% dei soggetti. Rispetto all'endpoint primario (rappresentato da una scala ordinale che combinava la mortalità ospedaliera e i giorni privi di supporto d'organo fino al giorno 21 di osservazione), i dati dello studio hanno prodotto un odds ratio stimato di 1.46 (95%CI 1.25-2.24) e di 1.76 (95%CI 1.17-2.91) per una maggiore efficacia associata rispettivamente a tocilizumab e sarilumab rispetto a nessuna modulazione immunitaria, con un alto grado di certezza statistica (con una probabilità di essere superiore rispetto a nessuna modulazione immunitaria del 99.9% per tocilizumab e del 99.5% per sarilumab). In particolare il numero di giorni privi di supporto d'organo era pari a 10 (IQR, da -1 a 16) nel gruppo trattato con tocilizumab, a 11 (IQR, 0-16) nel gruppo trattato con sarilumab e 0 (IQT, da -1 a 15) nel gruppo placebo. La mortalità ospedaliera era pari al 28% (98/350) per TCZ, 22.2% (10/45) per sarilumab e 35.8% (142/397) per il gruppo di controllo (con una differenza statisticamente significativa).



- 04/03/2021: *Lescure FX et al. Lancet Respir Med 2021*: si tratta di uno studio di fase III, randomizzato, in doppio-cieco, condotto in 45 centri clinici in Argentina, Brasile, Canada, Cile, Francia, Germania, Giappone, Israele, Italia, Russia e Spagna. Nello studio erano arruolabili soggetti adulti con diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2 e diagnosi di polmonite, con malattia da COVID-19 di grado severo (in ossigenoterapia non ad alti flussi) o critico (in ossigenoterapia ad alti flussi, in ventilazione meccanica o ricoverati in terapia intensiva). Nel periodo marzo-luglio 2020 sono stati arruolati 416 soggetti, randomizzati in rapporto 2:2:1 a sarilumab 400 mg ev (n=173), sarilumab 200 mg ev (n=159) o placebo (n=84). Al baseline la maggior parte (61%) dei partecipanti aveva una malattia severa e non critica, con un rapporto SpO₂/FiO₂ pari a 237,5. La distribuzione delle terapie concomitanti era omogenea nei bracci in studio, con una prevalenza di utilizzo della terapia con corticosteroidi nel corso dello studio (oltre il 60% dei partecipanti aveva assunto almeno una dose di corticosteroidi prima, durante, o dopo l'infusione del farmaco in studio). Nella valutazione dell'endpoint primario dello studio, rappresentato dal tempo al miglioramento di almeno due punti su una scala ordinale a 7 punti, non si sono riscontrate differenze significative (sarilumab 200 mg vs placebo: 10 giorni vs 12 giorni con un HR 1.03; 95%CI 0.75-1.40; sarilumab 400 mg vs placebo: 10 giorni vs 12 con un HR 1.1; 95%CI 0.84-1.54). Anche la proporzione di soggetti vivi al giorno 29 era simile nei tre gruppi (92% [77/84] nel gruppo placebo; 90% [143/159] nel gruppo sarilumab 200 mg; e 92% [159/173] nel gruppo sarilumab 400 mg). Al giorno 29, si riscontrava, per contro, nei pazienti con malattia critica, una differenza numerica, seppur non statisticamente significativa, in termini di sopravvivenza tra sarilumab 400 mg (88%) e placebo (79%; differenza +8,9% [IC 95% da -7,7 a 25,5]; p=0,25). Eventi avversi correlati al trattamento sono stati riportati da 55/84 (65%) soggetti nel gruppo placebo, da 103/159 (65%) nel gruppo sarilumab 200 mg e da 121/173 (70%) nel gruppo sarilumab 400 mg.
- 19/06/2021: *Sivapalasingam S et al. medRxiv 2021*: si tratta di uno studio adattivo, di fase 2/3, randomizzato, in doppio-cieco, al momento disponibile solo in forma di *pre-print*. Lo studio di fase 3 prevedeva una prima coorte in cui i soggetti che ricevevano ventilazione meccanica venivano randomizzati a sarilumab 200 mg (braccio successivamente soppresso dopo un'interim analysis dello studio di fase 2), a sarilumab 400 mg o a placebo. L'analisi primaria della fase 3 dello studio è stata condotta nel *subset* di soggetti in ventilazione meccanica (n=298). L'endpoint primario era la proporzione di soggetti con ≥ 1 punto di miglioramento dello stato clinico (equivalente, per la popolazione selezionata, a essere vivi senza ricevere MV) al giorno 22, ed è risultato pari al 43,2% nel braccio sarilumab 400 mg e al 35,5% nel braccio placebo (differenza di rischio [RD] +7,5%; 95%CI da -7,4 a 21,3; P=0,3261), equivalente ad miglioramento del rischio relativo del 21,7%. La mortalità per tutte le cause al giorno 29 è stata del 36,4% nel gruppo sarilumab 400 mg rispetto al 41,9% nel gruppo placebo (RD -5,5%; 95% CI, da -20,2 a 8,7; con una riduzione del rischio relativo 13,3%). Nelle analisi post hoc *pooling* fase 2 e 3 relative ai pazienti critici trattati con MV, il trattamento con sarilumab 400 mg si associava, rispetto al placebo, ad un rischio minore di decesso (HR 0,76; 95% CI, 0,51-1,13); tale effetto era anche più evidente nei pazienti che ricevevano corticosteroidi al basale (HR 0,49; 95%CI, da 0,25 a 0,94). Nell'interpretazione dei risultati di questo studio, peraltro disponibile solo in *pre-print* con un non completo accesso a tutti i risultati citati, bisogna considerare alcune limitazioni importanti quali il fatto che l'analisi primaria riguarda solo un sottogruppo della popolazione arruolata e che la prevalenza di utilizzo dei corticosteroidi era globalmente bassa e, nel sottogruppo di soggetti su cui è stata effettuata l'analisi primaria, non era omogenea tra i gruppi in studio (33.9% nel gruppo placebo; 24.0% nel gruppo sarilumab 200 mg e 28.8% nel gruppo sarilumab 400 mg)

Revisioni scientifiche e meta-analisi

Si sono rese disponibili revisioni scientifiche e meta-analisi aggiornate in tempo reale ("*living systematic review and network meta-analysis*") condotte da importanti gruppi di ricerca in cui sono sintetizzati i risultati degli studi clinici di volta in volta disponibili.

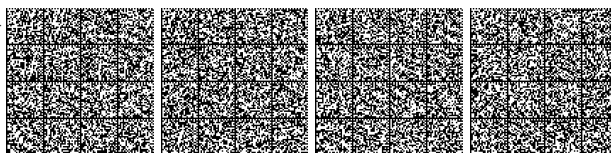


- In una delle principali *living systematic review* disponibili, curata dal gruppo Cochrane in collaborazione con numerose istituzioni universitarie e di ricerca (https://covid-nma.com/living_data/index.php), l'analisi dei dati disponibili derivanti da RCT, aggiornata al 17/09/2021, l'utilizzo di sarilumab si associa ad un effetto protettivo considerando come *outcome* il tempo al miglioramento clinico (RR 1.27; 95%CI 1.05-1.53) e il tempo al decesso (RR 0.66; 95%CI 0.52-0.83), mentre per gli *outcome* di mortalità (RR 0.94; 95%CI 0.63-1.41) e di miglioramento a 28 giorni (RR 0.98; 95%CI 0.87-1.10) l'effetto non raggiungeva la significatività statistica.
- 06/07/2021 – WHO REACT Working Group: si tratta di una grossa meta-analisi volta a valutare l'efficacia degli antagonisti dell'IL-6 nei soggetti ospedalizzati per COVID-19, considerando come *outcome* primario la mortalità a 28 giorni. La meta-analisi è stata condotta su di 27 studi (9 dei quali pubblicati), per un totale di 10.930 pazienti (età media, 61 anni; 33% donne). Al follow-up a 28 giorni, si sono riscontrati 1.407 decessi tra 6.449 pazienti trattati con antagonisti dell'IL-6 e 1.158 decessi tra 4.481 pazienti trattati con la terapia SoC o placebo (OR 0,86 [IC 95%, 0,79-0,95]; P = .003). Considerando l'impatto in termini di mortalità dei due principali antagonisti dell'IL-6 in studio, l'effetto era maggiormente marcato per tocilizumab (OR 0,83; IC95%, 0,74-0,92; P <0,001) rispetto a sarilumab (OR 1,08; IC95%, 0,86-1,36; P = 0,52) per sarilumab. Parimenti, la terapia con IL-6 si associava ad un ridotto rischio di progressione alla ventilazione meccanica invasiva o decesso, rispetto alle cure abituali o al placebo (OR 0,77; 95%CI, 0,70-0,85 per la classe cumulata; OR 0,74, 95%CI, 0,66-0,82 per tocilizumab e OR 1,00; 95%CI, 0,74-1,34 per sarilumab). Il rischio di infezioni secondarie entro 28 giorni non era differente in maniera statisticamente significativa tra il gruppo placebo (17,6%) e il gruppo di soggetti trattati con IL-6 antagonisti (21,9%) (OR 0,99; IC95%, 0,85-1,16). Nell'interpretazione dei dati della meta-analisi nel confronto indiretto tra tocilizumab e sarilumab occorre considerare il fatto che gli studi con sarilumab, nel complesso meno numerosi, erano condotti in un'epoca più precoce dell'epidemia, in un periodo antecedente alla raccomandazione sull'uso dei corticosteroidi, la cui prevalenza d'uso era infatti inferiore nei soggetti trattati con sarilumab rispetto a quelli trattati con tocilizumab.

Raccomandazioni di organismi internazionali

- **WHO** (*last update: July 6, 2021; ultimo accesso: 18/09/2021*): Il panel di esperti del WHO ha fornito una raccomandazione forte all'utilizzo degli inibitori dell'IL-6 (senza distinzione tra tocilizumab e sarilumab) per il trattamento di soggetti con COVID-19 grave o critico. Il panel specifica che non ci sono ragioni per differenziare nella pratica i due farmaci ad eccezione della popolazione pediatrica, per la quale tocilizumab è utilizzato nelle indicazioni autorizzate e dovrebbe quindi essere preferito rispetto a sarilumab.
- **US National Institutes of Health (NIH)** (*last update: August 25, 2021; ultimo accesso: 18/09/2021*): l'utilizzo di sarilumab IV viene considerato in alternativa a tocilizumab, quando quest'ultimo non sia disponibile, per il trattamento dei soggetti ospedalizzati che necessitano di ossigenoterapia ad alto flusso o ventilazione meccanica/ECMO, in aggiunta a desametasone.
- **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** (*ultimo accesso: 18/09/2021*): Il panel di esperti considera insufficienti i dati disponibili per poter fare raccomandazioni in merito all'utilizzo di sarilumab.
- **UK NHS Interim Position Statement: Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for patients admitted to ICU with COVID-19 pneumonia (adults) – September 12, 2021**: nell'ultima versione disponibile, recependo i risultati dello studio REMAP-CAP e della meta-analisi del WHO, sarilumab viene considerato intercambiabile rispetto a tocilizumab in presenza dei seguenti criteri:

Criteria di eleggibilità:



- *infezione da COVID-19 confermata da test microbiologico o fortemente sospetta secondo la valutazione di un team multidisciplinare* **AND**
- *non aver ricevuto un trattamento con tocilizumab o sarilumab per lo stesso episodio* **AND**;
- *essere in trattamento con desametasone o un corticosteroide equivalente, salvo controindicazioni* **AND**
- **EITHER**
- *Ipossiemia con evidenza di infiammazione ma non ancora in condizioni critiche che richiedono supporto respiratorio definita come:*
 - *livello di proteina C-reattiva di almeno 75 mg/L; AND*
 - *una saturazione di ossigeno <92% in aria ambiente OPPURE fabbisogno di ossigeno supplementare;*
- **Or**
- *Nelle prime fasi della malattia critica che richiede supporto respiratorio (se non è stato già somministrato un inibitore di IL-6 per COVID-19) definito come:*
 - *Entro 48 ore dall'inizio del supporto respiratorio (ossigeno nasale ad alto flusso, pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) o ventilazione non invasiva o ventilazione meccanica invasiva), indipendentemente dal livello di proteina C-reattiva.*

Criteria di esclusione e precauzioni

- *Tocilizumab non deve essere somministrato nelle seguenti circostanze:*
 - *Ipersensibilità nota a tocilizumab*
- *Sarilumab non deve essere somministrato nelle seguenti circostanze:*
 - *Ipersensibilità nota a sarilumab*
 - *Una conta piastrinica al basale <150 x 10⁹/L*

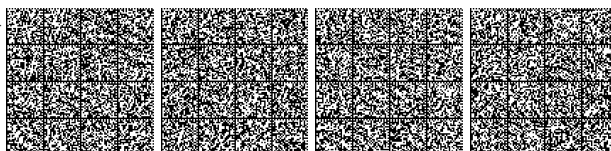
Si deve usare cautela quando si considera il trattamento con inibitori di IL-6 nelle seguenti circostanze:

- *Infezione coesistente che potrebbe essere aggravata dalla terapia con inibitori di IL-6*
- *Livelli di ALT o AST al basale superiore a 5 volte il limite superiore della norma*
- *Condizioni o trattamenti preesistenti che determinano un'immunosoppressione in corso*

È necessaria cautela anche quando si prescrivono inibitori dell'IL-6 a pazienti con neutropenia o trombocitopenia.

Riferimenti bibliografici

- Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med.* 2021 Jun;9(6):655-664. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00139-9. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33930329; PMCID: PMC8078877.
- Derde LPG for the REMAP-CAP Investigators. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. medRxiv 2021.06.18.21259133; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.18.21259133>
- Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 18;3(3):CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881. PMID: 33734435; PMCID: PMC8406988.
- Khan FA, Stewart I, Fabbri L, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax.* 2021 Sep;76(9):907-919. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215266. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33579777; PMCID: PMC7886668.
- Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al; Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled,



phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 May;9(5):522-532. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676590; PMCID: PMC8078879.

- Matthay MA, Luetkemeyer AF. IL-6 Receptor Antagonist Therapy for Patients Hospitalized for COVID-19: Who, When, and How? *JAMA.* 2021 Aug 10;326(6):483-485. doi: 10.1001/jama.2021.11121. PMID: 34228779.
- Potere N, Batticciotto A, Vecchié A, Porreca E, Cappelli A, Abbate A, Dentali F, Bonaventura A. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 Jun;17(6):601-618. doi: 10.1080/1744666X.2021.1919086. Epub 2021 May 27. PMID: 33874829.
- REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631065; PMCID: PMC7953461.
- Sivapalasingam S, Lederer DJ, Bhore R et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Sarilumab in Hospitalized Patients with Covid-19. *medRxiv* 2021.05.13.21256973; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.21256973>
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2021 Aug 10;326(6):499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330. PMID: 34228774; PMCID: PMC8261689.

21A05883

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Revoca, su rinuncia, dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Proviron»

Con la determina n. aRM - 166/2021 - 22 del 21 settembre 2021 è stata revocata, ai sensi dell'art. 38, comma 9, del decreto legislativo n. 219/2006, su rinuncia della Bayer S.p.a., l'autorizzazione all'immissione in commercio del sottoelencato medicinale, nelle confezioni indicate:

Medicinale: PROVIRON

Confezione: 021938055

Descrizione: «50 mg compresse» 20 compresse.

Qualora nel canale distributivo fossero presenti scorte del medicinale revocato, in corso di validità, le stesse potranno essere smaltite entro e non oltre centottanta giorni dalla data di pubblicazione della presente determina.

21A05660

Revoca, su rinuncia, dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Nebivololo Aristo».

Con la determina n. aRM - 167/2021 - 3773 del 21 settembre 2021 è stata revocata, ai sensi dell'art. 38, comma 9, del decreto legislativo n. 219/2006, su rinuncia della Aristo Pharma GmbH, l'autorizzazione all'immissione in commercio del sottoelencato medicinale, nelle confezioni indicate:

Medicinale: NEBIVOLOLO ARISTO

Confezione: 038134286

Descrizione: «5 mg compresse» 500 compresse in flacone PE;

Confezione: 038134274

Descrizione: «5 mg compresse» 100 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134262

Descrizione: «5 mg compresse» 98 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134250

Descrizione: «5 mg compresse» 90 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134247

Descrizione: «5 mg compresse» 84 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134235

Descrizione: «5 mg compresse» 60 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134223

Descrizione: «5 mg compresse» 56 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134211

Descrizione: «5 mg compresse» 50 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134209

Descrizione: «5 mg compresse» 30 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134197

Descrizione: «5 mg compresse» 28 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134185

Descrizione: «5 mg compresse» 20 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134173

Descrizione: «5 mg compresse» 14 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134161

Descrizione: «5 mg compresse» 10 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134159

Descrizione: «5 mg compresse» 7 compresse in flacone PE;
Confezione: 038134146

Descrizione: «5 mg compresse» 500 compresse in blister PVC/AL;
Confezione: 038134134

