



Roma, 18.2.2021

Ufficio: DOR/PF
Protocollo: 202100001941/AG
Oggetto: **MINISTERO DELLA SALUTE- DECRETO 6 Febbraio 2021:
autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di
anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19.**

Circolare n. 12830
Sito Si
5.4
IFO Si

AI PRESIDENTI DEGLI ORDINI
DEI FARMACISTI

e p.c.

AI COMPONENTI IL COMITATO
CENTRALE DELLA F.O.F.I.

LORO SEDI

***Il Ministero della Salute autorizza la temporanea distribuzione degli anticorpi
monoclonali per il trattamento di Covid-19.***

Riferimenti: DECRETO 6 febbraio 2021 - Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19. ([G.U. n.32 del 8-2-2021](#))

Si informa che, sulla Gazzetta Ufficiale dell'8 febbraio u.s., è stato pubblicato il decreto del 6 febbraio 2021 del Ministero della Salute (cfr. all. 1), che, sulla base delle indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e del parere del Consiglio Superiore di Sanità, autorizza la temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19.

Sono oggetto dell'autorizzazione l'anticorpo monoclonale bamlanivimab e l'associazione di anticorpi monoclonali bamlanivimab-etesevimab, prodotti dall'azienda farmaceutica Eli Lilly, e l'associazione di anticorpi monoclonali casirivimab-imdevimab dell'azienda farmaceutica Regeneron/Roche.

La distribuzione di tali medicinali è effettuata dal Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure di contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica COVID-19.

Le modalità e le condizioni d'impiego di tali medicinali - in coerenza con la scheda informativa dei prodotti approvata - sono, invece, definite dall'AIFA. La

Federazione Ordini Farmacisti Italiani

00185 ROMA – VIA PALESTRO, 75 – TELEFONO (06) 4450361 – TELEFAX (06) 4941093

CODICE FISCALE n° 00640930582

PEC: posta@pec.fofi.it e-mail: posta@fofi.it – sito: www.fofi.it

medesima Agenzia istituisce anche un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei monoclonali.

Si segnala che l'AIFA ha reso pubblico il parere della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) (cfr. all. 2) adottato il 4 febbraio scorso sull'utilizzo degli anticorpi monoclonali.

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

Pertanto, la CTS, pur rilevando l'esistenza di prove di efficacia ancora preliminari, ritiene che i suddetti farmaci (previa verifica della loro effettiva disponibilità) possano essere resi disponibili con procedura straordinaria e a fronte di una rivalutazione continua sulla base delle nuove evidenze disponibili, dell'arrivo di nuovi anticorpi monoclonali o altri farmaci, e delle eventuali decisioni assunte in merito da EMA. La popolazione candidabile al trattamento dovrà essere rappresentata unicamente da soggetti di età >12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e presenza di almeno uno dei fattori di rischio (o almeno 2 se uno di essi è l'età >65 anni).

Cordiali saluti.

IL SEGRETARIO
(Dr. Maurizio Pace)

IL PRESIDENTE
(On. Dr. Andrea Mandelli)

All. 2

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 6 febbraio 2021

Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19. (21A00788)

(GU n.32 del 8-2-2021)

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visti gli articoli 32, 117, comma 2, lettera q), e 118 della Costituzione;

Vista la legge 23 dicembre 1978, n. 833, recante «Istituzione del Servizio sanitario nazionale»;

Visto l'art. 47-bis del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, che attribuisce al Ministero della salute le funzioni spettanti allo Stato in materia di tutela della salute;

Visto l'art. 117 del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112, in materia di conferimento di funzioni e compiti amministrativi dello Stato alle regioni e agli enti locali;

Visto il decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 aprile 2020, n. 27, recante «Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19» e, in particolare, l'art. 122;

Visto il decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, convertito, con modificazioni, dalla legge 22 maggio 2020, n. 35, e successive modificazioni, recante «Misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19»;

Visto il decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, convertito, con modificazioni, dalla legge 14 luglio 2020, n. 74, e successive modificazioni, recante «Ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19»;

Visto il decreto-legge 30 luglio 2020, n. 83, convertito, con modificazioni, dalla legge 25 settembre 2020, n. 124, recante «Misure urgenti connesse con la scadenza della dichiarazione di emergenza epidemiologica da COVID-19 deliberata il 31 gennaio 2020 e disciplina del rinnovo degli incarichi di direzione di organi del Sistema di informazione per la sicurezza della Repubblica»;

Visto il decreto-legge 7 ottobre 2020, n. 125, convertito, con modificazioni, dalla legge 27 novembre 2020, n. 159, recante «Misure urgenti connesse con la proroga della dichiarazione dello stato di emergenza epidemiologica da COVID-19, per il differimento di consultazioni elettorali per l'anno 2020 e per la continuità operativa del sistema di allerta COVID, nonché per l'attuazione della direttiva (UE) 2020/739 del 3 giugno 2020, e disposizioni urgenti in materia di riscossione esattoriale»;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 14 gennaio 2021, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, convertito, con modificazioni, dalla legge 22 maggio 2020, n. 35, recante: «Misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19» e del decreto-legge 16 maggio 2020, n. 33, convertito, con modificazioni,

dalla legge 14 luglio 2020, n. 74, recante: «Ulteriori misure urgenti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica da COVID-19», nonché del decreto-legge 2 dicembre 2020, n. 158, recante: «Disposizioni urgenti per fronteggiare i rischi sanitari connessi alla diffusione del virus COVID-19», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 15 gennaio 2021, n. 11;

Viste le delibere del Consiglio dei ministri del 31 gennaio 2020, del 29 luglio 2020, del 7 ottobre 2020 e del 13 gennaio 2021, con le quali è stato dichiarato e prorogato lo stato di emergenza sul territorio nazionale relativo al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili;

Vista la dichiarazione dell'Organizzazione mondiale della sanità dell'11 marzo 2020, con la quale l'epidemia da COVID-19 è stata valutata come «pandemia» in considerazione dei livelli di diffusività e gravità raggiunti a livello globale;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano» e, in particolare, l'art. 5, comma 2, ai sensi del quale «In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza»;

Preso atto che, in data 15 gennaio 2021, l'Agenzia italiana del farmaco ha pubblicato un bando per l'assegnazione di un finanziamento per un protocollo di studio sull'efficacia degli anticorpi monoclonali per il trattamento del virus Sars-Cov-2;

Vista la nota prot. n. 13024 del 4 febbraio 2021, con la quale l'Agenzia italiana del farmaco ha rappresentato che «al fine di consentire la più celere messa a disposizione dei farmaci monoclonali in discorso [...] il consiglio di amministrazione unanime ha ritenuto opportuno proporre [...] di ricorrere alla procedura prevista dall'art. 5 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, previa acquisizione del parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'agenzia»;

Preso atto del parere reso dalla Commissione tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco nella seduta straordinaria del 4 febbraio 2021, trasmesso con nota prot. n. 13569 del 4 febbraio 2021, relativo ai medicinali prodotti dalle aziende Eli Lilly e Regeneron/Roche con il quale si afferma che «pur considerando l'imaturità dei dati e la conseguente incertezza rispetto all'entità del beneficio offerto da tali farmaci, ritiene, a maggioranza, che in via straordinaria e in considerazione della situazione di emergenza, possa essere opportuno offrire comunque una opzione terapeutica ai soggetti non ospedalizzati che, pur avendo una malattia lieve/moderata risultano ad alto rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19 con conseguente aumento delle probabilità di ospedalizzazione e/o morte» e che i farmaci monoclonali possono essere «resi disponibili con procedura straordinaria e a fronte di una rivalutazione continua sulla base delle nuove evidenze disponibili, dell'arrivo di nuovi anticorpi monoclonali o altri farmaci, e delle eventuali decisioni assunte in merito da EMA»;

Preso atto che la Commissione tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco, nel medesimo parere, ha ribadito che «dal momento che tali farmaci non possono essere attualmente considerati uno standard di cura, la Commissione ritiene fondamentale sia la prosecuzione degli studi in corso sia l'avvio di nuovi studi clinici, anche comparativi. A tal fine si ritiene che gli studi indipendenti promossi dall'Agenzia con l'attuale bando potranno rappresentare un'utilissima fonte di ulteriori evidenze»;

Vista la nota prot. n. 8246 del 4 febbraio 2021, integrata con nota prot. n. 8413 del 4 febbraio 2021, con la quale la Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico ha chiesto al

Consiglio superiore di sanita' un parere in merito all'opportunita' di utilizzare in via emergenziale i medicinali in questione procedendo all'autorizzazione temporanea e straordinaria di cui all'art. 5, comma 2, del citato decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

Visto il parere reso dal Consiglio superiore di sanita' il 5 febbraio 2021 e, in particolare, le specifiche indicazioni in esso contenute con riguardo alla tipologia dei pazienti ai quali proporre la terapia con anticorpi monoclonali, nonche' le modalita' e il contesto in cui procedere all'infusione degli stessi;

Vista la nota acquisita al prot. n. 1968 del 6 febbraio 2021, della Direzione generale della prevenzione sanitaria e della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico, che, per quanto di competenza, non rappresentano motivi ostativi all'adozione di un provvedimento autorizzativo ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

Vista la nota prot. 14311 del 6 febbraio 2021, con la quale l'Agenzia italiana del farmaco indica le quantita' e il prezzo dei farmaci necessari per avviare una programmazione di acquisti a breve ciclo;

Visto l'art. 1, comma 447, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, ai sensi del quale «per l'anno 2021, nello stato di previsione del Ministero della salute, e' istituito un fondo con una dotazione di 400 milioni di euro da destinare all'acquisto dei vaccini anti SARS-CoV-2 e dei farmaci per la cura dei pazienti con COVID-19»;

Ritenuto, pertanto, che sussistono i presupposti per procedere all'autorizzazione, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del richiamato decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, della temporanea distribuzione dei farmaci monoclonali sul territorio nazionale per il trattamento dei pazienti affetti dal virus Sars-Cov-2;

Decreta:

Art. 1

1. Ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e' autorizzata, nelle more del perfezionamento delle procedure finalizzate all'autorizzazione all'immissione in commercio, la temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19, privi di una autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale.

2. Sono oggetto dell'autorizzazione di cui al comma 1, l'anticorpo monoclonale bamlanivimab e l'associazione di anticorpi monoclonali bamlanivimab-etesevimab, prodotti dall'azienda farmaceutica Eli Lilly, e l'associazione di anticorpi monoclonali casirivimab-imdevimab dell'azienda farmaceutica Regeneron/Roche.

3. La distribuzione dei medicinali di cui al comma 2 e' effettuata dal Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure di contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica COVID-19 di cui all'art. 122 del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, secondo modalita' e procedure dallo stesso definite.

4. Con successivi provvedimenti, l'Agenzia italiana del farmaco definisce modalita' e condizioni d'impiego dei medicinali di cui al comma 2, in coerenza con la scheda informativa dei prodotti approvata dalla medesima Agenzia.

Art. 2

1. L'Agenzia italiana del farmaco istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali di cui all'art. 1 e, sulla base della valutazione dei dati di farmacovigilanza, comunica tempestivamente al Ministro della salute la sussistenza delle condizioni per la sospensione o la revoca

immediata del presente decreto.

2. Il presente decreto e' efficace dal giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale e per un periodo di centottanta giorni.

Il presente decreto e' trasmesso agli organi di controllo e pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 6 febbraio 2021

Il Ministro: Speranza

Registrato alla Corte dei conti il 7 febbraio 2021

Ufficio di controllo sugli atti del Ministero dell'istruzione, dell'universita' e della ricerca, del Ministero dei beni e delle attivita' culturali, del Ministero della salute, del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, registrazione n. 231



Parere CTS AIFA su anticorpi monoclonali

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 1.

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

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

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

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

Roma, 4 febbraio 2021