

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	
<b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b>	<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 <math>pO_2/FiO_2 &gt; 150</math>, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) <math>\geq 6</math> ng/ml.</p> <p>Non è consentita la co-somministrazione con altri inibitori delle interleuchine o con JAK-inibitori.</p>
<b>A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?</b>	<p><b>Dosaggio consigliato</b></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>
<b>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza</b>	<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>
<b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b>	<p><b>Avvertenze</b> (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia e infezioni gravi</li> <li>• Eventi epatici</li> </ul> <p>Per altre informazioni sulla sicurezza si consulti la scheda tecnica del medicinale <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_it.pdf</a></p>
<b>Può essere prescritto insieme ad altri farmaci?</b>	<p><b>Principali Interazioni</b> (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: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a>.</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 $\alpha$  e dell'IL-1 $\beta$  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  $\geq 8$  mesi con un peso corporeo  $\geq 10$  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.

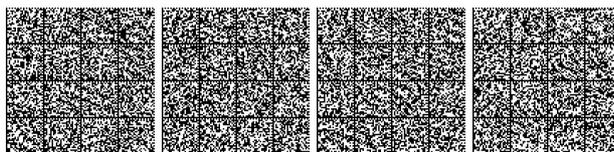
Kineret può essere somministrato in monoterapia o in associazione con altri farmaci antinfiammatori e farmaci antireumatici modificanti la malattia (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

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 iperinfiammatoria, 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 iperinfiammatoria 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'iperinfiammazione 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.

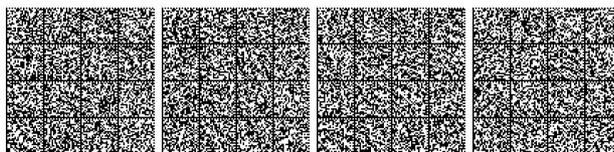


I risultati del *domain* immuno-modulante di REMAP-CAP suggeriscono che, nei pazienti con COVID-19 grave che ricevono supporto d'organo, tocilizumab e sarilumab sono ugualmente efficaci nel migliorare la sopravvivenza e ridurre la durata del supporto d'organo, mentre anakinra non sembra efficace in questa 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 biomarcatore 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/FiO<sub>2</sub> >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 pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><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.

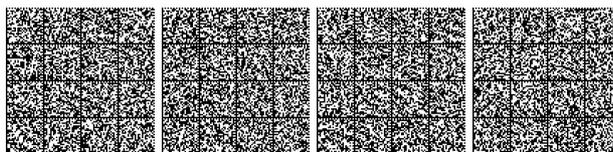
Erano arruolabili nello studio soggetti con infezione confermata da SARS-CoV-2, polmonite da COVID-19 di severità lieve-moderata con uno score 5 sulla WHO Clinical Progression Scale (WHO-CPS) che richiedessero supplementazione con  $O_2 > 3L/min$  ma non in assistenza ventilatoria, e che avessero concentrazioni 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  $\geq 4$ L/min e con  $FR \geq 24$ /min o in ossigenoterapia anche a volumi inferiori ma con rapido peggioramento e con livelli di CRP  $\geq 50$ 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).

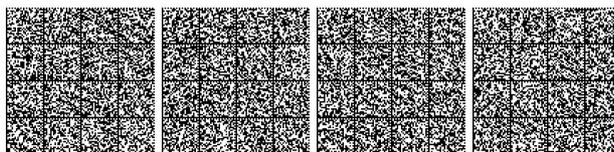
**Huet T et al. 2020**

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  $\geq 100$  mg/L o ferritina  $\geq 900$  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.

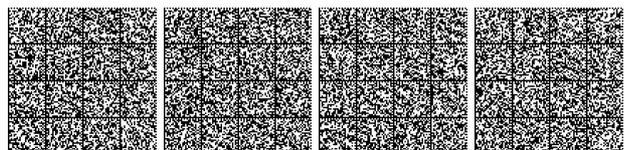


Dopo 21 giorni, 21 (72%) pazienti trattati con anakinra ad alte dosi avevano una funzione respiratoria migliorata: 13 (45%) pazienti sono stati dimessi dall'ospedale, 3 (10%) non avevano più bisogno di ossigeno supplementare, 3 (10%) ricevevano ossigeno supplementare a basso flusso e 2 (7%) erano nella 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  $\geq 100$  mg/L o ferritina  $\geq 900$  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.

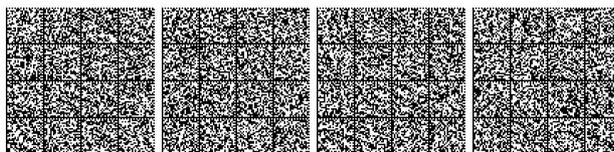
- In una delle principali *living systematic review* disponibili, curata dal gruppo Cochrane in collaborazione con numerose istituzioni universitarie e di ricerca ([https://covid-nma.com/living\\_data/index.php](https://covid-nma.com/living_data/index.php)), l’analisi dei dati disponibili derivanti da 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 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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**

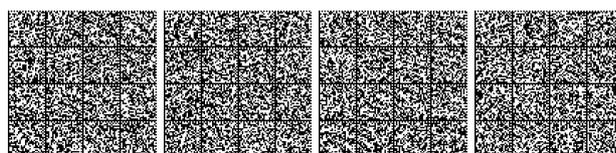
- **Anakinra** non risulta ad oggi incluso nelle principali linee-guida internazionali (WHO, National Institutes of Health, e Infectious Diseases Society of America).

### **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, Kallemose 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

