



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Scheda informativa su EMAPALUMAB

A cura di: Annalisa Capuano, Società Italiana di Farmacologia, Unità di crisi SIF
su SARSCoV- 2, Carmen Ferrajolo e Mario Gaio, Università degli Studi della
Campania “Luigi Vanvitelli”

8 aprile 2020

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Descrizione del farmaco

Emapalumab è un anticorpo monoclonale anti-interferone gamma, prodotto da Novimmune S.A. e autorizzato nel 2008 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) con il nome commerciale **Gamifant** per il trattamento della linfocitopenia emofagocitica primaria (*Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*, HLH), una rara sindrome iperinfiammatoria di origine genetica caratterizzata dall'attivazione/proliferazione incontrollata delle cellule macrofagiche [1,2]. In Europa, emapalumab ha ottenuto da parte dell'EMA la designazione di farmaco orfano e lo stato PRIME (PRiority MEDicine).

Caratteristiche farmacocinetiche

La farmacocinetica di emapalumab è stata valutata su adulti sani e su pazienti adulti con HLH primaria. Il picco di concentrazione plasmatica osservato allo stato stazionario, alla dose di 1 mg/kg è stato di 44 mcg/mL. L'AUC aumenta proporzionalmente alla dose compresa nel range 1-3 mg/kg, meno alle dosi comprese tra 3 e 10 mg/kg. Presenta una *clearance* target-mediata dipendente dalla produzione di IFN γ , e lo stato stazionario viene raggiunto dalla 7a infusione, quando la produzione di IFN γ è moderata. Come altri anticorpi a base di polipeptidi, Emapalumab è eliminato nel normale catabolismo.

Meccanismo d'azione e caratteristiche farmacodinamiche

Emapalumab si lega e neutralizza l'interferone gamma (IFN γ), riducendo la concentrazione plasmatica di CXCL9, una citochina indotta da IFN γ .

Razionale d'uso del farmaco nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2

Uno dei più importanti fattori prognostici negativi in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 è rappresentato dall'**iper-infiammazione causata dalla tempesta citochinica** a seguito di una risposta esagerata del sistema immunitario alla presenza del virus. **Il rationale di impegno di emapalumab per tali effetti indotti da COVID-19 si spiega col suo target d'azione, ovvero la riduzione della tempesta citochinica.** Attualmente, in assenza di nuove terapie antivirali e vaccini, l'attenzione è rivolta a identificare e trattare l'iper-infiammazione mediante terapie farmacologiche già approvate e con profili di sicurezza noti, al

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



fine di affrontare la necessità immediata di limitare il più possibile il numero di accessi alla terapia intensiva e, potenzialmente, di ridurre la mortalità [3].

Dato il possibile ruolo favorevole di emapalumab nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, AIFA ha dato il via libera al *trial* clinico **Sobi.IMMUNO-101**, uno studio di Fase 2/3, multicentrico, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di somministrazioni endovenose di emapalumab e di anakinra (antagonista del recettore per la interleuchina-1) nel ridurre l'iperinfiammazione e il distress respiratorio nei pazienti affetti da infezione da COVID-19 [4]. Nello specifico, oltre agli obiettivi di efficacia e sicurezza di emapalumab e anakinra su iperinfiammazione e funzionalità polmonare in pazienti con infezione da SARS-CoV-2, lo studio mira, come obiettivo esplorativo, a valutare, per quanto possibile, gli effetti di emapalumab e anakinra su CXCL9, IL-1, IL-6, sIL-2R e altri specifici biomarcatori rilevanti per l'iper-infiammazione.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Schema di trattamento nell'uso off-label in pazienti COVID-19

Secondo il protocollo dello studio **Sobi.IMMUNO-101** [4], il regime posologico approvato per **infusione endovenosa** ogni 3 giorni, per un totale di 5 somministrazioni, è di **6mg/kg al giorno 1** e di **3mg/kg nei giorni 4, 7, 10 e 13**.

Tutti i pazienti in studio dovranno ricevere metilprednisolone (mPDN) come terapia di base, anche se il paziente non è in trattamento con mPDN o è in terapia con altri glucocorticoidi, secondo lo schema seguente:

- Giorno 1-5: 20 mg/3 die;
- Giorno 6-10: 10 mg/3 die;
- Giorno 11-14: 5 mg/3 die.

In caso di aggravamento delle condizioni cliniche, lo sperimentatore può decidere in totale libertà di introdurre qualsiasi farmaco ritenuto necessario per quel dato paziente come *"rescue therapy"*; tuttavia **la somministrazione di farmaci inibitori della IL-6 (ad esempio tocilizumab), altri inibitori della IL-1 (ad esempio canakinumab), inibitori del TNF, inibitori della Janus chinasi (JAK) e idrossiclorochina non è permessa**.

La versione completa del protocollo è disponibile sul sito di AIFA al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Sobi.IMMUNO-101_documenti.zip

Selezione dei pazienti

Saranno arruolati i pazienti che presentano tutti i seguenti criteri di *inclusione*:

- Presenza di infezione da SARS-CoV-2;
- Età maggiore di 30 anni e minore di 80;
- Presenza di difficoltà respiratoria, definita come

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



- a) $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg e > 200 mm Hg oppure
- b) Frequenza respiratoria (RR) ≥ 30 respiri/min oppure
- c) $SpO_2 < 93$ per cento in aria a riposo;
 - Presenza di iper-infiammazione, definita come conta linfocitaria < 1000 cellule/ μ L e almeno due parametri ematici tra Ferritina > 500 ng/mL, LDH > 300 U/L, D-Dimeri > 1000 ng/mL.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Criteri di esclusione:

- Pazienti in ventilazione meccanica o con punteggio di allarme precoce modificato (MEWS) > 4 con evidenza di ARDS moderata o superiore o grave insufficienza respiratoria o evidenza di rapido peggioramento;
- Compromissione della funzione cardiaca;
- Disfunzione renale grave o terapia di sostituzione renale continua, emodialisi o dialisi peritoneale;
- Ipertensione non controllata;
- Somministrazione di plasma da pazienti convalescenti che si sono ripresi dall'infezione SARS-CoV-2;
- Sospetto clinico di tubercolosi latente;
- Storia di ipersensibilità o allergia a qualsiasi componente del farmaco in studio;
- Donne in gravidanza;
- Iscrizione in un altro studio interventistico clinico concomitante o assunzione di un farmaco sperimentale entro tre mesi o 5 emivite prima dell'inclusione in questo studio.

Monitoraggio della tossicità del farmaco

I dati relativi alla sicurezza di emapalumab sono stati ottenuti dall'osservazione di 34 pazienti con HLH primaria arruolati in *trial* clinico di fase 2/3 [5]. Il dosaggio iniziale è stato di 1 mg/kg ogni 3 giorni con dosi crescenti fino a 10 mg/kg. La durata media del trattamento con emapalumab era di 59 giorni e la dose cumulativa media è stata di 25 mg/kg. L'età media della popolazione è stata di 1 anno (*range*: 0.1 - 13 anni). Sono state riportate reazioni avverse gravi nel 53% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 3\%$) includono **infezioni, emorragia gastrointestinale e sindrome da disfunzione multiorgano.**

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Di seguito sono sintetizzate in tabella le reazioni avverse emerse dal trial:

| System Organ Class | Reazione avversa/sintomi (Frequenza %) | Precauzioni e/o provvedimenti |
|---|--|--|
| Infezioni ed infestazioni | Infezioni ^a (36%), infezione da citomegalovirus (12%) | Trattamento di profilassi per infezioni da herpes zoster, <i>Pneumocystis jirovecii</i> e micotiche. |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Linfocitosi (12%) | |
| Disturbi del sistema immunitario | Reazioni correlate all'infusione ^c (27%) | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Ipokaliemia (15%) | |
| Disturbi psichiatrici | Irritabilità (12%) | |
| Patologie cardiache | Tachicardia (12%) | |
| Patologie vascolari | Iperensione ^b (41%) | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Tosse (12%), Tachipnea (12%) | |
| Patologie gastrointestinali | Stipsi (15%), dolore addominale (12%), diarrea (12%) | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Rash (12%) | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Piressia (24%) | |

^aInfezioni virali (41%), batteriche (35%), micotiche (9%) e infezioni da patogeno non identificato (15%)

^bInclude eventi di eruzione cutanea, piressia, rash, eritema e iperidrosi

^cInclude ipertensione secondaria

Ulteriori reazioni avverse riportate in meno del 10% dei pazienti trattati con emapalumab includono vomito, danno renale acuto, astenia, bradicardia, dispnea, emorragia gastrointestinale, epistassi ed edema periferico.

Come per tutti i farmaci peptidici, esiste un potenziale di **immunogenicità**. L'immunogenicità di emapalumab è stata valutata con la tecnica della ElettroChemiluminescenza (ECLIA). In 2 soggetti su 64 sono stati rilevati gli anticorpi anti-terapeutici (ATA) verso emapalumab entro le prime 9 settimane successive al trattamento con Gamifant, mentre in un altro soggetto sano si

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



sono rilevati ATA dopo una singola dose. Nessuna evidenza di alterazione del profilo di sicurezza o di efficacia è stata identificata nei pazienti HLH primari che hanno sviluppato anticorpi contro emapalumab.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Nello studio clinico Sobi.IMMUNO-101 è stato specificato che la sicurezza sarà valutata attraverso il monitoraggio degli eventi avversi. In particolare, tra gli outcome secondari è prevista la valutazione durante il periodo di trattamento della frequenza degli:

- eventi avversi gravi (serious adverse events, SAEs) che siano fatali o mettano in pericolo la vita
- Eventi avversi che causino l'interruzione anticipata del farmaco in studio;
- Reazioni anafilattiche o anafilattoidi;
- infezioni causate da agenti patogeni potenzialmente favoriti dalla neutralizzazione di IFN- γ (ad es. micobatteri, salmonella, shigella, herpes zoster e istoplasma capsulato);
- reazioni gravi correlate alla infusione del farmaco;
- Alterazioni di parametri di laboratorio.

Potenziali interazioni farmacologiche

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Tuttavia, è noto che l'aumento dei livelli di citochine (come l'IFN γ) durante l'infiammazione cronica inibisce la formazione degli enzimi del CYP450. Emapalumab, neutralizzando l'IFN γ potrebbe regolarizzare l'attività enzimatica del CYP450 e ridurre gli effetti dei farmaci, somministrati in concomitanza, che sono substrato di questi enzimi aumentandone il metabolismo. Prima di iniziare o interrompere il trattamento concomitante con emapalumab si raccomanda di monitorare la riduzione dell'efficacia e di aggiustare la dose dei farmaci substrato del CYP450.

Bibliografia

1. FDA – Drug Approvals and Databases
(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761107Orig1s000TOC.cfm).
2. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2019, 134: 1783-86.
3. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28; 395(10229): 1033-1034.

4. ClinicalTrials.gov – Identifier: NCT04324021

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324021?term=Emapalumab&draw=2&rank=3>).

5. ClinicalTrials.gov – Identifier: NCT01818492

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01818492?term=NCT01818492&draw=2&rank=1>).

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>