

Anticorpi monoclonali nel trattamento del COVID-19 pediatrico: stato dell'arte

State-of-the-art of monoclonal antibodies for the treatment of COVID-19 in children

Giuseppe Fabio Parisi*, Sara Manti, Maria Papale, Manuela Lo Bianco, Santiago Presti, Salvatore Leonardi[&]

UOC Broncopneumologia Pediatrica, AOU Policlinico – Catania, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

* primo autore; & autore senior

Corrispondenza: Giuseppe Fabio Parisi **e-mail:** gf.parisi@policlinico.unict.it

Riassunto: Il decorso del COVID-19 nei bambini e negli adolescenti è nella maggior parte dei casi caratterizzato da sintomi lievi. Tuttavia, in presenza di comorbidità o fattori di rischio, è possibile una evoluzione verso forme gravi di malattia. In questo articolo di aggiornamento verranno discusse le indicazioni all'impiego degli anticorpi monoclonali in età pediatrica.

Parole chiave: COVID-19, bambini, adolescenti, terapia, anticorpi monoclonali.

Summary: *The course of COVID-19 in children and adolescents is typically mild. However, in patients with medical comorbidities or risk factors, an evolution to severe forms of the disease is possible. In this article the indications for the use of monoclonal antibodies in pediatric age will be discussed.*

Keywords: COVID-19, children, adolescents, treatment, monoclonal antibodies.

INTRODUZIONE

L'infezione da SARS-CoV-2 ha colpito nel mondo più di mezzo miliardo di individui, causando circa 6.5 milioni di decessi. In Italia, l'infezione è stata contratta da quasi 17 milioni di persone con circa 165.000 deceduti (<https://covid19.who.int/>). Dai dati attuali, quasi il 40% dei bambini di età compresa tra 0 e 12 anni risulta aver contratto il COVID-19 (<https://covid19.infn.it/iss/>).

Dopo più di due anni di pandemia, le evidenze preliminari che vedevano i bambini colpiti da manifestazioni cliniche meno gravi di malattia rispetto agli adulti sono state confermate (1-4). Tuttavia, anche in età pediatrica è possibile documentare forme gravi di malattia e sequele a distanza dall'infezione primaria che vengono racchiuse sotto il termine di long-COVID (5-7). Per questo motivo, anche in ambito pediatrico sono state implementate le possibilità terapeutiche con l'utilizzo degli anticorpi monoclonali, già ampiamente utilizzati negli adulti a rischio di complicanze gravi da COVID-19. Nello specifico, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha recentemente approvato dapprima l'utilizzo di due associazioni di anticorpi monoclonali (bamlanivimab + etesevimab; casirivimab + imdevimab) e successivamente anche di sotrovimab in pazienti di età superiore ai 12 anni con malattia lieve-moderata e la presenza di fattori di rischio per evoluzione grave (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>; Tabella 1). L'oggetto di questo articolo su tema di aggiornamento sarà la discussione delle indicazioni all'impiego degli anticorpi monoclonali in età pediatrica, prendendo spunto dalla recente consensus italiana inter-societaria pubblicata con lo scopo di implementare ed uniformare le indicazioni alla prescrizione di tali farmaci nella popolazione pediatrica (8).

BAMLANIVIMAB + ETESIMAB

Bamlanivimab (LY-CoV555) è un anticorpo monoclonale IgG1κ umano neutralizzante la proteina spike di SARS-CoV-2. Esso è stato ottenuto da un campione di sangue di uno dei primi pazienti statunitensi guarito dal COVID-19. I primi trial clinici hanno dimostrato che questo anticorpo era efficace in termini di riduzione del tasso di ricovero ospedaliero e i successivi studi randomizzati di fase due/tre hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della carica virale nei pazienti infetti a cui veniva somministrato il farmaco rispetto a quelli trattati con placebo (9). Successivamente, bamlanivimab è stato potenziato con etesevimab, altro anticorpo monoclonale ricombinante umano IgG1κ neutralizzante la proteina spike del SARS-CoV-2, con sostituzioni amminoacidiche nella regione Fc (L234A, L235A) per ridurre la funzione effettrice. Ulteriori studi hanno mostrato che tale combinazione determinerebbe un ulteriore miglioramento nella velocità di riduzione della carica virale nel tempo (9, 10).

L'associazione degli anticorpi monoclonali bamlanivimab-etesevimab per il trattamento di COVID-19 non ha ancora ricevuto l'approvazione della Commissione europea. In Italia è stata autorizzata in via temporanea con Decreto del Ministro della Salute del 6 febbraio 2021 e con Decreto del Ministro della Salute del 12 luglio 2021. Il farmaco è indicato per il trattamento del COVID-19 lieve o moderato, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 grave. La dose raccomandata è una singola infusione endovenosa di 700 mg di bamlanivimab (1 flaconcino) e 1 400 mg di etesevimab (2 flaconcini) somministrata il più precocemente possibile dall'esito positivo del test per SARS-CoV-2 e comunque entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>). È bene segnalare che a gennaio 2022 l'FDA ha deciso di limitare le autorizzazioni alla somministrazione di questa associazione in quanto poco efficace nei confronti delle nuove varianti, come Omicron (<https://www.fda.gov/>).

CASIRIVIMAB + IMDEVIMAB

Casirivimab e imdevimab sono due anticorpi monoclonali IgG1 umani ricombinanti, anch'essi neutralizzanti la proteina spike, prodotti mediante tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovaio di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO). Casirivimab+imdevimab è indicato per il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19 oppure anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2 (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>). Queste autorizzazioni si basano sui risultati di uno studio clinico randomizzato controllato con placebo che ha arruolato 275 pazienti che hanno riportato una riduzione della carica virale (11). Un altro studio retrospettivo di coorte ha arruolato 1392 pazienti e ha mostrato una riduzione dell'ospedalizzazione nei pazienti trattati con casirivimab-imdevimab rispetto ai controlli non trattati (12).

Il dosaggio in pazienti adulti e in pazienti adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg è di 600 mg di casirivimab e 600 mg di imdevimab per i pazienti non ospedalizzati e di 1200 mg di casirivimab e 1200 mg di imdevimab per gli ospedalizzati in ossigenoterapia supplementare. Gli anticorpi vanno somministrati insieme in un'unica infusione endovenosa o tramite iniezione sottocutanea (solo per la dose 600 mg + 600 mg). La somministrazione di casirivimab e imdevimab deve essere effettuata entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19 (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>).

SOTROVIMAB

Sotrovimab, precedentemente noto come VIR-7831, è un anticorpo monoclonale umano ingegnerizzato che neutralizza SARS-CoV-2 e molti altri sarbecovirus: i dati di uno studio multicentrico, in doppio cieco, di fase tre hanno dimostrato che Sotrovimab risulta in grado di ridurre il rischio di progressione della malattia (13). Sotrovimab è autorizzato per il trattamento di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti, a partire dai 12 anni di età e con un peso corporeo di almeno 40 kg e la dose raccomandata è di 500 mg da infondere lentamente per via endovenosa in 30 minuti (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>). Il target di questo anticorpo è un epitopo altamente conservato di sarbecovirus e l'ipotesi alla base del suo utilizzo è che questo possa essere efficace anche verso potenziali varianti di SARS-CoV-2, compresa Omicron (13). Tuttavia, è da notare come nel maggio 2022 l'FDA abbia deciso di sospendere l'autorizzazione all'impiego di Sotrovimab in quanto non sembrerebbe essere confermata la sua efficacia nei confronti della sottovariante di Omicron BA.2, la cui prevalenza è progressivamente e molto rapidamente aumentata anche negli Stati Uniti (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>).

ALTRI ANTICORPI MONOCLONALI

I cambiamenti nell'epidemiologia di SARS-CoV-2, compreso l'emergere di varianti e sottovarianti distinte del virus, continuano ad alterare anche il panorama delle opzioni terapeutiche disponibili. A seguito della diffusione della sottovariante di Omicron BA.2, l'American Academy of Pediatrics (AAP)

ha dovuto rivedere le indicazioni all'impiego degli anticorpi monoclonali in quanto Sotrovimab, che sembrava l'unico efficace nei confronti di Omicron BA.1, non sarebbe attivo contro Omicron BA.2 (<https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/outpatient-covid-19-management-strategies-in-children-and-adolescents/>). In questo contesto, nuovi anticorpi monoclonali come bebtelovimab e l'associazione tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) manterrebbero l'attività neutralizzante contro le sottovarianti SARS-CoV-2 Omicron attualmente in circolazione, compresa la BA.2. Bebtelovimab è un anticorpo monoclonale umano neutralizzante la proteina spike di SARS-CoV-2 autorizzato dall'FDA per il trattamento delle forme lievi-moderate di COVID-19 nei bambini di età superiore ai 12 anni e peso superiore ai 40 kg che presentano un elevato rischio di evoluzione verso la malattia grave. Esso va somministrato per via endovenosa alla dose di 175 mg entro 7 giorni dall'inizio dei sintomi (<https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/outpatient-covid-19-management-strategies-in-children-and-adolescents/>). Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) è, invece, un'associazione di due anticorpi monoclonali anti spike impiegata per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 in soggetti di età pari o superiore a 12 anni con grave stato di compromissione del sistema immunitario che inficia la risposta al vaccino (o in presenza di controindicazioni alla vaccinazione) associato ad un controllo sierologico completamente negativo (anticorpi IgG anti-Spike negativi). L'EMA ha recentemente autorizzato tale combinazione che viene somministrata tramite due iniezioni intramuscolari effettuate nella stessa seduta consentendo una protezione che dura circa 6 mesi (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/evusheld-e-par-medicine-overview_it.pdf).

CATEGORIE DI PAZIENTI A RISCHIO

Nel documento italiano di consensus inter-societaria vengono proposte alcune condizioni patologiche che, se presenti, rendono i pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali (8). Esse sono:

- **Obesità:** definita come BMI $\geq 95^{\circ}$ percentile per età e sesso (tabelle OMS), è uno dei più importanti fattori di rischio per la progressione verso forme gravi di malattia (14).
- **Emoglobinopatie:** i pazienti con anemia falciforme presentano disfunzioni immunologiche secondarie alla asplenia funzionale ed un aumentato rischio trombotico. Inoltre, vengono incluse tra le categorie a rischio anche i pazienti affetti da talassemia major o intermedia, indipendentemente dal valore di emoglobina, comorbidità o sovraccarico di ferro.
- **Trombofilia ereditaria o acquisita.**
- **Pazienti oncoematologici con linfopenia (< 300/mmc), neutropenia (< 500/mmc), sottoposti a trattamenti ad alta intensità (leucemia mieloide acuta, fase di induzione e reinduzione per quelli con leucemia linfoblastica acuta, linfoma non Hodgkin, trapiantati di cellule staminali ematopoietiche con finestra a rischio di 30 giorni se trapianto autologo, 100 giorni se allogenico).**
- **Trapiantati di organi solidi o cellule staminali ematopoietiche**
- **Malattie cardiache congenite o acquisite:** tra le cardiopatie ad elevato rischio vengono incluse il ventricolo singolo o i bambini sottoposti a intervento di Fontan, gravi valvulopatie, cianosi cronica ($SpO_2 < 85\%$), grave disfunzione ventricolare, cardiomiopatie terapia-dipendenti, ipertensione polmonare in trattamento, cardiopatie congenite associate a significative comorbidità (insufficienza renale cronica o patologie polmonari croniche).
- **Malattie polmonari croniche ostruttive o restrittive che richiedono terapia quotidiana o farmaci biologici:** sono incluse in questa categoria l'asma grave o non controllato dipendente da terapia specifica con farmaci biologici o steroidi orali per il controllo dei sintomi, la fibrosi cistica con insufficienza respiratoria da moderata a grave e BMI ridotto, i trapiantati e la graft versus host disease cronica, la fibrosi polmonare, la bronchiolite obliterante, la displasia broncopolmonare.
- **Pazienti con tracheostomia o gastrostomia.**
- **Malattie infiammatorie croniche intestinali:** questi pazienti non sembrerebbero avere un aumentato rischio di complicanze gravi tranne se sottoposti a terapia immunosoppressive (es. infliximab).
- **Immunodeficienze:** secondo la Società Europea per le Immunodeficienze, non vi sono evidenze che i pazienti con immunodeficienze abbiano un rischio aumentato di complicanze rispetto alla popolazione generale (15). Per questo motivo, le indicazioni all'utilizzo degli anticorpi monoclonali dipendono dal tipo di immunodeficienza e dall'eventuale presenza di comorbidità. Sono a basso rischio i deficit anticorpali minori (es, deficit di IgA), mentre sono a rischio più elevato le immunodeficienze gravi che necessitano di terapia sostitutiva. Per quanto riguarda le immunodeficienze acquisite, vie-

ne inclusa l'infezione da HIV se associata a bassa conta linfocitaria (linfociti CD4+ < 15% o < 200/mmc) o con gravi comorbidità, la chemioterapia (< 6 mesi dalla sospensione), il trapianto di cellule staminali ematopoietiche o trapianto d'organo solido e le terapie immunosoppressive protratte.

- Diabete: tale patologia rappresenta uno dei maggiori determinanti dell'evoluzione negativa del COVID-19 anche in età pediatrica (16). Per tale motivo, viene indicato il trattamento con anticorpi monoclonali per i pazienti con diabete mellito non controllato (HbA1c > 9% o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche.
- Insufficienza renale cronica che richiede emodialisi o dialisi peritoneale.
- Malattie neurologiche, neuromuscolari o metaboliche: vengono escluse le epilessie, in quanto non associate ad un aumentato rischio di evoluzione grave di COVID-19, ed incluse le malattie neuromuscolari in cui vi sia disfunzione dei muscoli respiratori con capacità vitale forzata inferiore al 60% (soprattutto se associata a cifoscoliosi), disfagia con alterato meccanismo della tosse, ventilazione non-invasiva o tracheostomia, comorbidità (diabete, ipertensione, obesità), aumentato rischio di raddomiolisi in caso di febbre o digiuno protratto, concomitanti terapie immunosoppressive croniche (8).

Infine, nella consensus viene sottolineato che l'immunizzazione avvenuta tramite la vaccinazione anti SARS-CoV-2 o la pregressa malattia, non controindica l'impiego degli anticorpi monoclonali (8).

ANTICORPI MONOCLONALI NEI BAMBINI DI ETÀ INFERIORE AI 12 ANNI

Ad oggi, l'impiego degli anticorpi monoclonali non è consentito, se non in *off-label*, nei pazienti di età inferiore ai 12 anni oppure sotto i 40 kg di peso. Tuttavia, vi sono segnalazioni in letteratura del loro impiego anche in questa fascia d'età. Romani *et al.* hanno trattato 37 bambini di età compresa tra 24 giorni e 12 anni con anticorpi monoclonali (24 con casirivimab+imdevimab, 9 con banlanivimab+etesevimab, 4 con sotrovimab). I pazienti selezionati presentavano comorbidità tali da aumentare il rischio verso evoluzioni gravi di malattia (immunodeficienze, cardiopatie congenite, obesità, pneumopatie croniche, esiti di trapianto, insufficienza renale). Tutti i bambini sono stati trattati entro 5 giorni dall'inizio dei sintomi e in nessun caso sono stati riportati eventi avversi (17). In letteratura, sono evidenti altri case-report o case-series con esperienze simili (18-20).

RIFERIMENTI NORMATIVI

L'AIFA ha attivato da giorno 10/08/2021 la piattaforma web per la prescrizione dei farmaci bamlanivamb/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab. Le prescrizioni di anticorpi monoclonali relative alle indicazioni autorizzate dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica, scaricabile in formato .zip, dalla lista dei "Registri e PT attivi", raggiungibile dal box "Link correlati" (<https://www.aifa.gov.it/-/modifiche-registro-anticorpi-monoclonali-covid-19>).

Tab. 1: Indicazioni AIFA per l'impiego degli anticorpi monoclonali in pazienti di età superiore ai 12 anni con malattia lieve-moderata a recente insorgenza (< 10 giorni). (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>).
AIFA indications for the use of monoclonal antibodies in patients older than 12 years with mild-moderate recent onset disease (<10 days).

Body Mass Index (BMI) > 95° percentile per età e sesso
Soggetti cronicamente sottoposti a dialisi peritoneale o emodialisi per insufficienza renale cronica
Diabete mellito scompensato (HbA1c > 9% o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
Immunodeficienze primitive e secondarie
Emoglobinopatie
Malattie vascolari cerebrali
Malattie neurodegenerative
Malattie polmonari croniche
Malattie epatiche croniche

CONCLUSIONI

Il COVID-19 pediatrico è generalmente caratterizzato da un'evoluzione favorevole ed una bassa incidenza di manifestazioni cliniche gravi. Tuttavia, alcune categorie di pazienti a rischio possono presentare una evoluzione clinica particolarmente complessa che può esitare in complicanze a lungo termine. In tal sen-

so, gli anticorpi monoclonali possono trovare impiego certamente nei pazienti di età superiore ai 12 anni e con peso superiore ai 40 kg inclusi nelle categorie a rischio e probabilmente anche nei bambini più piccoli, sebbene ancora il loro impiego sia *off-label*. Non si può non segnalare, tuttavia, che la diffusione delle varianti ha determinato una resistenza nei confronti di questi trattamenti. In tale contesto si inseriscono le recenti indicazioni dell'American Academy of Pediatrics (AAP) che suggeriscono che la scelta degli anticorpi monoclonali debba dipendere dalla predominante sottovariante di SARS-CoV-2 circolante.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ludvigsson J.F., *Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults*. Acta Paediatr. 2020; 109:1088-1095.
- (2) Zimmermann P., *Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children*. Pediatr. Infect. Dis. J. 2020; 39: 355-368.
- (3) Parisi G.F., et al. *COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management*. Front. Pediatr. 2020 Dec 14; 8: 616622.
- (4) Zhu F., Ang J.Y. *COVID-19 Infection in Children: Diagnosis and Management*. Curr. Infect. Dis. Rep. 2022; 24: 51-62.
- (5) Gatti E., et al. *Therapeutic Strategies for COVID-19 Lung Disease in Children*. Front. Pediatr. 2022 Mar 7; 10: 829521.
- (6) Piazza M., et al. *Long COVID-19 in Children: From the Pathogenesis to the Biologically Plausible Roots of the Syndrome*. Biomolecules. 2022; 12: 556.
- (7) Gupta M., et al. *Long COVID in Children and Adolescents*. Prim. Care Companion CNS Disord. 2022; 24: 21r03218.
- (8) Lanari M., et al. *Eligibility criteria for pediatric patients who may benefit from anti SARS-CoV-2 monoclonal antibody therapy administration: an Italian inter-society consensus statement*. Ital. J. Pediatr. 2022; 48: 7.
- (9) Dougan M., et al. *Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19*. N. Engl. J. Med. 2021; 385: 1382-1392.
- (10) Kreuzberger N., et al. *SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19*. Cochrane Database Syst. Rev. 2021; 9: CD013825.
- (11) Weinreich D.M., et al. *Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19*. N. Engl. J. Med. 2021; 384: 238-251.
- (12) Razonable R.R., et al. *Casirivimab-Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19*. EClinicalMedicine. 2021; 40: 101102.
- (13) Gupta A., et al. *Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab*. N.Engl. J. Med. 2021; 385: 1941-1950.
- (14) Kompaniyets L., et al. *Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children*. JAMA Netw. Open. 2021; 4: e2111182.
- (15) Clinical Working Party COVID-19 group on behalf of the ESID Board. *ESID COVID-19 Statement*. ESID. 2021
- (16) Barron E., et al. *Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8: 813-822.
- (17) Romani L., et al. *Safety of Monoclonal Antibodies in Children Affected by SARS-CoV-2 Infection*. Children (Basel). 2022; 9: 369.
- (18) Di Chiara C., et al. *Early Use of Sotrovimab in Children: A Case Report of an 11-Year-Old Kidney Transplant Recipient Infected with SARS-CoV-2*. Children (Basel). 2022; 9: 451.
- (19) Lévy R., et al. *Monoclonal antibody-mediated neutralization of SARS-CoV-2 in an IRF9-deficient child*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2021; 118: e2114390118.
- (20) Pruccoli G., et al. *A Single-center Experience in Treating Young Children at High Risk For Severe COVID-19 With Sotrovimab*. Pediatr. Infect. Dis. J. 2022 Apr 13.