



Oggetto: Anticorpi monoclonali e farmaci antivirali indicati per il trattamento precoce e la profilassi di COVID-19. **Sintesi aggiornamenti posologici e criteri di inclusione.**

Ai Direttori Generali
Ai Direttori Farmacie Ospedaliere e Servizi
farmaceutici Territoriali
Aziende ULSS, Ospedaliere, IRCSS e Strutture
private accreditati

A Federfarma Veneto
A Farmacieunite
Ad Assofarm

Alle OO.SS. dei Medici di Medicina Generale
Alle OO.SS. dei Medici Pediatri di Libera Scelta

E p.c. Al Direttore Generale Area Sanità e Sociale
Al Direttore Direzione Programmazione Sanitaria
A UO Cure Primarie e strutture socio-sanitarie
territoriali
Regione del Veneto

Al Direttore Generale
Azienda Zero

Con riferimento ai recenti aggiornamenti, effettuati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), relativi ai trattamenti indicati per la gestione domiciliare e profilassi di COVID-19 e facendo seguito alle comunicazioni precedentemente trasmesse dalla scrivente Direzione, si riportano le principali modifiche.

1. Farmaci antivirali indicati per il trattamento precoce di COVID-19

Come indicato da AIFA e trasmesso tramite *e-mail* dalla Scrivente Direzione, sono stati **uniformati i criteri di prescrizione degli antivirali** (*remdesivir, nirmatrelovir/ritonavir e molnupiravir*) **e degli anticorpi monoclonali** indicati per il trattamento precoce di COVID-19, in quanto utilizzati nella medesima fascia di

Area Sanità e Sociale

Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi Medici

Rio Novo, Dorsoduro 3493 – 30123 Venezia Tel. 041.2793412-3415-3406-1453 – Fax n. 041.2793468

PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it



popolazione rappresentata da soggetti affetti da COVID-19 di grado lieve/moderato ad alto rischio di sviluppo di malattia severa.

Viene segnalato che a partire dal 24.05.2022, **l'età maggiore di 65 anni costituisce, da sola, un fattore di rischio**, quindi criterio di eleggibilità al trattamento con farmaci antivirali o anticorpi monoclonali.

I sistemi informatizzati nazionali di prescrizione (PT *web-based* interconnessi con il Sistema Tessera Sanitaria per la prescrizione di *nirmatrelvir/ritonavir* da parte del medico di medicina generale e registri di monitoraggio AIFA per la prescrizione di *remdesivir*, *molnupiravir*, *nirmatrelvir/ritonavir* e anticorpi monoclonali da parte dei centri individuati dalle Regioni) sono stati implementati con le opportune modifiche.

Con riferimento ai modelli distributivi attivati dalle Aziende sanitarie per gli antivirali orali, si segnala che sono state ad oggi effettuate 4.737 prescrizioni, di cui il 36% effettuato dalle UU.OO. Cure Primarie su segnalazione delle Unità Speciali di Continuità Assistenziali (USCA) e dei Medici di Medicina Generale (MMG) e il 3% direttamente dagli MMG l'antivirale orale Paxlovid® è prescrivibile da parte dei Medici di Medicina Generale con erogazione attraverso il canale della Distribuzione per conto –DPC– solo dal 16 maggio). Il restante 61 % è stato prescritto dagli specialisti ospedalieri.

Si invitano le Aziende Sanitarie a rafforzare il modello di prescrizione territoriale avvalendosi dei MMG, delle USCA e dei medici di assistenza territoriale allo scopo individuati e incaricati.

2. Anticorpi monoclonali indicati per il trattamento precoce di COVID-19

In conformità alla decisione della CTS di AIFA, è stato **autorizzato il ritrattamento con anticorpi monoclonali indicati per il trattamento precoce di COVID-19 in caso di un nuovo episodio di infezione SARS-CoV-2**. Pertanto a partire dal 25.05.2022 è possibile prescrivere nuovamente, qualora sia necessario, anche il medesimo anticorpo monoclonale ad un paziente precedentemente trattato e rientrante nei criteri di eleggibilità, come definiti dall'Agenzia. Link comunicato AIFA: <https://www.aifa.gov.it/-/modifica-registro-anticorpi-monoclonali-covid-19-mabs->

3. Anticorpi monoclonali in profilassi: Evusheld® (tixagevimab/cilgavimab)

A seguito della Determina AIFA n. 53/2022, pubblicata nella GU n.88 del 14.04.2022 e su decisione del Comitato Tecnico-Scientifico (CTS) di AIFA, a partire dal 25.05.2022 **non è più possibile il ritrattamento** con l'associazione di anticorpi monoclonali *tixagevimab/cilgavimab* per la profilassi pre-esposizione all'infezione da SARS-CoV-2. (Allegato 1), pertanto è possibile prescrivere **un'unica somministrazione di Evusheld®**.

Successivamente, come da comunicato AIFA del 09.06.2022 e trasmesso dalla Scrivente Direzione tramite *e-mail* lo scorso 10.06.2022, la CTS ha ampliato i criteri di prescrizione di Evusheld®, in quanto la profilassi con *tixagevimab/cilgavimab* è prescrivibile, nell'ambito delle categorie di rischio già identificate da AIFA, **senza la necessità di effettuare la sierologia per anticorpi anti-SARS-CoV-2**.

Infatti, la CTS ha stabilito di lasciare al clinico la decisione di trattamento con Evusheld® in base alla valutazione del singolo paziente, in considerazione dell'impossibilità di definire un *cut-off* affidabile relativamente alla presenza o all'assenza di protezione sulla base di uno specifico livello di anticorpi, e in

Area Sanità e Sociale

Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi Medici

Rio Novo, Dorsoduro 3493 – 30123 Venezia Tel. 041.2793412-3415-3406-1453 – Fax n. 041.2793468

PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it



considerazione del fatto che la selezione dei pazienti a rischio è comunque affidata a un ambito altamente specialistico.

Link comunicato AIFA: <https://www.aifa.gov.it/-/la-cts-amplia-i-criteri-di-prescrizione-di-evusheld-per-la-profilassi-pre-esposizione-nei-soggetti-ad-alto-rischio-di-malattia-severa-covid-19>

4. Aggiornamento raccomandazioni AIFA per il trattamento di COVID-19

Contestualmente a quanto sopra descritto, AIFA ha aggiornato le raccomandazioni atte a fornire indicazioni in merito ai trattamenti utilizzabili nei pazienti COVID-19 nei *settings* domiciliare e ospedaliero, in considerazione delle attuali evidenze di letteratura.

Si allegano, dunque, il documento “*Raccomandazioni AIFA sui farmaci per la gestione domiciliare di COVID-19*” aggiornato al 31.05.2022 (Allegato 2) che descrive le raccomandazioni generali sul trattamento farmacologico dei casi lievi ed il documento, riferito al *setting* ospedaliero, con il quale AIFA definisce, sulle base delle evidenze scientifiche aggiornate al 06.06.2022, i corticosteroidi e l’eparina quali *standard* di cura per il trattamento dei soggetti ospedalizzati con COVID-19 (Allegato 3).

Si ricorda che tutte le schede AIFA dei farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19 sono reperibili al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>.

Si invitano le SS.LL. in indirizzo ad informare tutti i soggetti interessati e in particolare i Referenti dei Centri di Riferimento per la Prescrizione (CRP) delle Aziende ULSS e Aziende Ospedaliere.

Distinti saluti.

Il Direttore
Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici
Dott.ssa Giovanna Scroccaro

Referenti della pratica:

Dott.ssa Olivia Basadonna

Tel. 041 2791408 mail: olivia.basadonna@regione.veneto.it

Dott.ssa Paola Deambrosis

Tel. 041 2791380 mail: paola.deambrosis@regione.veneto.it

copia cartacea composta di 3 pagine, di documento amministrativo informatico firmato digitalmente da GIOVANNA SCROCCARO, il cui originale viene conservato nel sistema di gestione informatica dei documenti della Regione del Veneto - art.22.23.23 ter D.Lgs 7/3/2005 n. 82

Area Sanità e Sociale
Direzione Farmaceutico – Protetica – Dispositivi Medici
Rio Novo, Dorsoduro 3493 – 30123 Venezia Tel. 041.2793412-3415-3406-1453 – Fax n. 041.2793468
PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it



TRATTAMENTI UTILIZZABILI NEI PAZIENTI COVID-19 NEL SETTING OSPEDALIERO

Ultima versione: 06/06/2022

(Precedenti versioni: 09/12/2020; 04/10/2021)

Sulla base delle numerose evidenze scientifiche accumulate negli ultimi mesi di pandemia COVID-19 per il trattamento dei soggetti ospedalizzati con COVID-19 l'attuale standard di cura è rappresentato dall'utilizzo di corticosteroidi ed eparina.

Desametasone

L'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura nei pazienti ricoverati per COVID grave che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica).

Sulla base di una metanalisi degli studi disponibili ed in particolare dei dati provenienti da importanti studi randomizzati (quali RECOVERY e SOLIDARITY) è l'**unico trattamento** farmacologico che ha dimostrato un beneficio in termini di **riduzione della mortalità**. EMA, in data 18 settembre 2020, a conclusione di una procedura di *referall*, ha approvato l'utilizzo del desametasone nel trattamento di soggetti, adulti e negli adolescenti (dai 12 anni di età e con un peso di almeno 40 kg) affetti da COVID-19 che necessitano di ossigenoterapia supplementare (sia ossigenoterapia standard sia in ventilazione meccanica). Sebbene i risultati più significativi siano stati ottenuti con il desametasone, il beneficio clinico è evidente anche con altre molecole, suggerendo un effetto complessivo di classe.

Per maggiori informazioni anche relativamente ai dosaggi raccomandati e alla durata del trattamento si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc.

Eparine

L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta allettato o con ridotta mobilità è raccomandato, in assenza di controindicazioni, dalle principali LG internazionali.

Ciò si applica, in presenza delle caratteristiche suddette, sia ai pazienti ricoverati, sia ai pazienti gestiti a domicilio o nell'ambito di case di riposo o RSA utilizzando le dosi profilattiche.

Non esistono ad oggi evidenze solide/dati sufficienti per raccomandare un uso routinario di dosi intermedie o terapeutiche di EBPM in alternativa alle dosi profilattiche nei pazienti COVID-19 ricoverati e classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia, in assenza di evidenza di manifestazioni trombo-emboliche in atto. In tale setting l'utilizzo di dosi intermedie o elevate potrà essere deciso caso per caso in rapporto al quadro clinico del singolo paziente dopo un'attenta valutazione del bilancio fra i benefici e i rischi o potrà avvenire nell'ambito di studi clinici.

In presenza di manifestazioni tromboemboliche sospette o confermate si dovranno utilizzare le EBPM o le eparine non frazionate a dosaggio terapeutico e per i tempi opportuni da definire caso per caso.

Per quanto riguarda l'eventuale proseguimento a domicilio della tromboprofilassi con EBPM dopo la dimissione, le evidenze disponibili in letteratura sono ancora troppo limitate per poterne raccomandare o meno l'utilizzo, anche se dati preliminari da studi retrospettivi sembrano suggerirne l'impiego in pazienti ad alto rischio, valutando attentamente, caso per caso, il benefico/rischio.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Eparine Basso Peso Molecolare 13.05.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Eparine+Basso+Peso+Molecolare+13.05.2021.pdf)

Casirivimab e imdevimab

Casirivimab e imdevimab sono anticorpi monoclonali diretti contro la proteina Spike di SARS-CoV-2. La loro distribuzione è stata resa disponibile ai sensi dell'Art. 5.2 del DL 219/2006. Ad agosto 2021 l'AIFA ha consentito l'utilizzo della combinazione, al dosaggio di 4000/4000 mg, per il trattamento per i pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, 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.

Le evidenze a supporto di tale indicazione derivano dai risultati di uno dei bracci dello studio RECOVERY, ampio trial clinico randomizzato, in cui l'utilizzo della combinazione casirivimab e imdevimab è stato associato, nella popolazione sieronegativa, ad un beneficio clinico significativo in termini di progressione clinica, inclusa la mortalità, e di tempi di degenza più brevi.

L'efficacia di casirivimab e imdevimab, come di tutti gli anticorpi monoclonali, potrebbe essere ridotta nei confronti di alcune varianti virali; di questo si dovrà tener conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica del momento. In generale, in base all'avanzamento delle conoscenze, delle disponibilità diagnostiche, delle eventuali difficoltà logistico-organizzative e della situazione epidemiologica potrà essere considerata l'opportunità di determinare la variante virale implicata nell'infezione prima di decidere su quale anticorpo o combinazione di anticorpi monoclonali orientare la scelta terapeutica.

Per maggiori informazioni si consultino le Informazioni per operatori sanitari disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307084/Informativa_hcp.pdf.

Remdesivir

Il remdesivir è un farmaco antivirale approvato con autorizzazione condizionata da EMA (*conditional approval*) per il *trattamento della malattia da COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare*. In questo setting i dati attualmente disponibili su remdesivir non sono concordanti pur mostrando un beneficio clinico in termini di mortalità o ricorso alla ventilazione meccanica nella popolazione in ossigenoterapia ma non sottoposta a ventilazione.

AIFA ha stabilito pertanto che l'utilizzo del remdesivir può essere considerato esclusivamente nei soggetti con polmonite da COVID-19 in ossigenoterapia che non richiedono ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO e con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni.

Tutti gli studi concordano sulla mancanza di efficacia nei pazienti più gravi (che richiedono l'erogazione di ossigeno attraverso device ad alti flussi, ventilazione meccanica -non invasiva/invasiva- o ECMO).

Nel sottogruppo di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) dello studio registrativo ACTT-1 è stata dimostrata una riduzione del tempo al recupero e della mortalità, più recentemente l'analisi finale dello studio Solidarity ha confermato l'efficacia in termini di riduzione della mortalità nei soggetti in ossigenoterapia ma non sottoposti a ventilazione.

Gli studi finora condotti non hanno evidenziato una differenza in termini di efficacia tra il trattamento a 5 giorni ed il trattamento a 10, sia nei pazienti con malattia moderata sia nella coorte di malattia grave.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/remdesivir_update01_24.11.2020.pdf

Tocilizumab

Tocilizumab (RoActemra®) è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di legarsi in modo specifico ai recettori dell'IL-6 sia solubile (sIL-6R) che di membrana (mIL-6R), dimostrando di inibire i segnali da essi mediati. Già autorizzato in Italia per il trattamento di alcune forme di artrite e della sindrome da rilascio di citochine indotta da linfociti CAR-T, il farmaco è stato inserito nell'elenco dei farmaci di cui alla lista 648/1996 per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

In particolare, si considerano candidabili al trattamento con tocilizumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).
- Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).

Tali indicazioni riflettono la popolazione nella quale, in ampi studi clinici randomizzati controllati (RECOVERY e REMAP-CAP), è stato dimostrato un evidente vantaggio in termini di riduzione della mortalità con l'utilizzo di tocilizumab.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1267737/Tocilizumab_09.06.2021.pdf.

Anakinra

Anakinra (Kineret®) è un antagonista del recettore dell'IL-1 autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide, delle sindromi febbrili periodiche, delle sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS), della febbre mediterranea familiare (FMF), e della malattia di Still.

Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene che l'utilizzo di anakinra possa essere considerato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con pO₂/FiO₂>150, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) \geq 6ng/ml.

Tale indicazione riflette la popolazione nella quale, in uno studio clinico randomizzato controllato (SAVE-MORE), anakinra ha mostrato un vantaggio in termini di riduzione della mortalità.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Anakinra_28.09.2021.pdf.

Baricitinib

Baricitinib (Olumiant®) è un JAK-inibitore, già autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide e della dermatite atopica (quest'ultima indicazione non rimborsata in Italia). In considerazione della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, il baricitinib può essere considerato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

In particolare, si considerano candidabili al trattamento con baricitinib i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).

Le evidenze a supporto dell'utilizzo del baricitinib derivano da due trial clinici randomizzati in cui l'utilizzo di questo farmaco è stato associato ad un beneficio clinico significativo in termini di tempo al recupero clinico (studio ACTT-2) e di mortalità (studio COV-BARRIER).

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Baricitinib_28.09.2021.pdf.

Sarilumab

Sarilumab (Kevzara®), inibitore dell'interleuchina 6 (IL-6) autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide, condivide con tocilizumab il medesimo meccanismo di azione e il medesimo rationale di utilizzo nel COVID-19. In considerazione della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, l'uso del farmaco può essere considerato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).
- Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).

NB. Sarilumab è disponibile come siringa preriempita per somministrazione sottocutanea. Per la preparazione di una dose da 400 mg da infondere EV, due siringhe preriempite da 200 mg devono essere

iniettate in una sacca per infusione da 100 ml di cloruro di sodio 0,9% (capovolgere la sacca almeno 10 volte per garantire un'accurata miscelazione). L'infusione deve avere una durata di almeno 60 minuti.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Sarilumab_28.09.2021.pdf.

LINEE DI INDIRIZZO AIFA SULLE PRINCIPALI CATEGORIE DI FARMACI DA UTILIZZARE IN AMBITO OSPEDALIERO

Farmaco		Note
Desametasone	●	Standard di cura in soggetti che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica)
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio profilattico	●	<p>Uso raccomandato, in assenza di controindicazioni specifiche, nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità.</p> <p>Nelle fasi avanzate della malattia per contenere gli effetti sulla coagulazione della tempesta citochinica le più recenti evidenze di letteratura indicano che l'utilizzo di dosi profilattiche potrebbe essere preferito rispetto a dosi intermedie/terapeutiche.</p>
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio intermedio/alto	●	Uso raccomandato nel trattamento di fenomeni trombotici o trombo embolici del sistema venoso o arterioso. In tale caso le EBPM (e le eparine non frazionate) dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche secondo le indicazioni registrate.
Casirivimab e imdevimab (al dosaggio 4000/4000 mg)	●	<p>Pur non rappresentando uno standard di cura consolidato, l'uso di tali farmaci è raccomandato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, 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.</p> <p>L'efficacia di casirivimab e imdevimab, come di tutti gli anticorpi monoclonali, potrebbe essere ridotta nei confronti di alcune varianti virali; di questo si dovrà tener conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica del momento.</p>
Remdesivir	●	Uso da considerare solo in casi selezionati di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) e con insorgenza di sintomi <10 giorni.

Tocilizumab	●	<p>Uso da considerare solo in pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L). • Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L).
Anakinra	●	<p>Uso da considerare per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con pO₂/FiO₂>150, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) \geq 6ng/ml.</p>
Baricitinb	●	<p>Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, in pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L).</p>
Sarilumab	●	<p>Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.</p> <p>In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L). • Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP\geq75 mg/L).

Idrossiclorochina/cloroquina +/- antibiotico-terapia	●	Non raccomandato nella pratica clinica**
Lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	●	Non raccomandato nella pratica clinica***
Uso routinario di antibiotici	●	Non raccomandato
<i>Legenda: verde = standard di cura; giallo = utilizzabile in casi selezionati; rosso= non raccomandato nella pratica clinica</i> <i>* l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici</i> <i>** l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici sul territorio</i> <i>*** Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</i>		

ha chiesto la riclassificazione dalla classe H alla classe C del medicinale «Fluarix Tetra» (*virus split* (frammentato) inattivato);

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 9-11 marzo 2022;

Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

Art. 1.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Il medicinale FLUARIX TETRA (*virus split* (frammentato) inattivato) nelle confezioni sotto indicate è classificato come segue:

confezioni:

«0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita» 1 siringa preriempita senza ago - A.I.C. n. 043132036 (in base 10);

classe di rimborsabilità: C;

«0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita» 10 siringhe preriempite senza ago - A.I.C. n. 043132048 (in base 10);

classe di rimborsabilità: C;

«0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita» 1 siringa con 1 ago - A.I.C. n. 043132051 (in base 10);

classe di rimborsabilità: C;

«0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita» 10 siringhe con 10 aghi - A.I.C. n. 043132063 (in base 10);

classe di rimborsabilità: C;

«0,5 ml/dose sospensione iniettabile in siringa preriempita» 1 siringa con 2 aghi - A.I.C. n. 043132075 (in base 10);

classe di rimborsabilità: C.

Art. 2.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Fluarix Tetra» (*virus split* (frammentato) inattivato) è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

Art. 3.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

Roma, 4 aprile 2022

Il dirigente: TROTTA

DETERMINA 13 aprile 2022.

Classificazione ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge n. 189/2012 del medicinale per uso umano a base di tixagevimab/cilgavimab denominato «Evusheld». (Determina n. 53/2022).

IL DIRIGENTE

DELL'UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

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 nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera c);

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze in data 20 settembre 2004, n. 245, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'AIFA, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, così come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con il Ministro per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, del 29 marzo 2012 recante: «Modifica al regolamento e funzionamento dell'AIFA in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» e, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, di attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali (EMA);

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 143 del 23 giugno 2015, recante «Procedure ope-



rative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'art. 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (legge di stabilità 2013)»;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12 e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

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

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

Visto il documento EMA/213341/2020 del 4 maggio 2020 con il quale sono state stabilite tutte le iniziative per accelerare lo sviluppo e la valutazione dei trattamenti e dei vaccini contro il COVID-19;

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

Viste le delibere del Consiglio dei ministri con le quali è stato prorogato predetto stato di emergenza e da ultimo il n. 30 del 22 luglio 2021, fino al 31 dicembre 2021;

Visto il decreto-legge del 24 dicembre 2021, n. 221, con il quale è stato prorogato lo stato di emergenza nazionale e ulteriori misure per il contenimento della diffusione dell'epidemia da COVID-19, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 305 del 24 dicembre 2021, fino al 31 marzo 2022;

Visto il decreto-legge del 24 marzo 2022, n. 24 «Disposizioni urgenti per il superamento delle misure di contrasto alla diffusione dell'epidemia da COVID-19, in conseguenza della cessazione dello stato di emergenza» pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 70 del 24 marzo 2022;

Visto il Piano strategico redatto a cura del Ministero della salute, dell'Istituto superiore di sanità e dell'AIFA: «Elementi di preparazione e di implementazione della strategia vaccinale»;

Vista la determina del direttore generale del 12 agosto 2021, n. 960, con la quale è stato conferito alla dott.ssa Adriana Ammassari l'incarico dirigenziale di livello non generale dell'Ufficio procedure centralizzate, di durata triennale;

Vista la determina STDG del 18 agosto 2021, n. 973, di conferimento alla dott.ssa Adriana Ammassari della delega ai sensi dell'art. 16, comma 1, lettera d) del decreto legislativo n. 165 del 2001 e dell'art. 10, comma 2, lettera e) del decreto ministeriale n. 245/2004 citati, all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, per il periodo di durata dell'incarico conferito ai sensi della determina n. 960/2021;

Vista la approvazione del documento EMA/563419/2021 del 7 ottobre 2021: «*Biological Health Threats and Vaccines Strategy (HTV) Summary of the ETF meeting on vaccines and therapeutics against COVID-19*» *Start of the Rolling Review - Evusheld - AZ monoclonal antibody*, con il quale è stata autorizzata la procedura di valutazione «*Rolling review*» (revisione ciclica) del medicinale «Evusheld»;

Vista la determina n. 87/2022 del direttore generale AIFA pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 42 del 19 febbraio 2022 con la quale è stata definita la modalità e le condizioni di impiego dell'associazione degli anticorpi monoclonali tixagevimab/cilgavimab denominata «Evusheld», ai sensi del decreto del Ministro della salute del 20 gennaio 2022 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 22 del 28 gennaio 2022;

Visto il parere positivo del CHMP dell'EMA (EMA/CHMP/164508/2022) del 24 marzo 2022, relativo alla autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale denominato «Evusheld»;

Vista la decisione della Commissione europea n. (C)2022 del 25 marzo 2022, che autorizza l'immissione in commercio del medicinale denominato «Evusheld»;

Vista la *Gazzetta Ufficiale* dell'Unione europea del 25 marzo 2022 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative alla autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali del 25 marzo 2022, nuovi farmaci e nuove confezioni registrate;

Visto il parere favorevole della Commissione tecnico-scientifica (CTS) di AIFA rilasciato nella seduta del 1°-4-5 aprile 2022 relativo alla classificazione ai fini della fornitura, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, del medicinale denominato «Evusheld»;

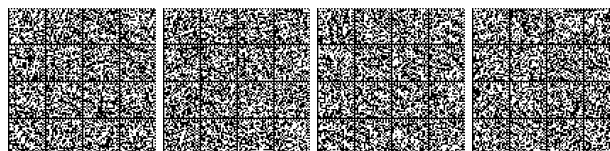
Visti gli atti d'ufficio;

Determina:

1. La confezione del seguente medicinale per uso umano di nuova autorizzazione, corredata di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

EVUSHELD

descritta in dettaglio nell'allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito dalla legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata classe C (nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.



2. Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

3. Per i medicinali di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determina viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-ter, dello stesso decreto, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

4. La presente determina entra in vigore dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana*.

Roma, 13 aprile 2022

Il dirigente: AMMASSARI

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5, della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Farmaco di nuova registrazione:

EVUSHELD;

codice ATC - principio attivo: J06BD03 tixagevimab / cilgavimab;

titolare: Astrazeneca AB;

cod. procedura: EMEA/H/C/005788/0000;

GUUE: 25 marzo 2022.

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche

«Evusheld» è indicato per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a dodici anni che pesano almeno 40 kg (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2).

Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione deve avvenire in condizioni in cui sia possibile la gestione di reazioni severe di ipersensibilità, come l'anafilassi. Dopo la somministrazione i soggetti devono essere osservati in accordo alla pratica clinica locale.

Posologia

La dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a dodici anni che pesano almeno 40 kg è di 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, somministrati mediante due iniezioni intramuscolari sequenziali separate.

Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia per dosi ripetute.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose negli adolescenti di età pari o superiore a dodici anni che pesano almeno 40 kg (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di «Evusheld» nei bambini di età inferiore a dodici anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Iniezione intramuscolare.

Tixagevimab e cilgavimab devono essere somministrati come iniezioni intramuscolari separate e sequenziali in sedi di iniezione diverse, in due diversi muscoli, preferibilmente nei muscoli glutei.

Ogni confezione contiene due flaconcini:

tixagevimab soluzione iniettabile (tappo del flaconcino di colore grigio scuro);

cilgavimab soluzione iniettabile (tappo del flaconcino di colore bianco).

Tabella 1 Dose raccomandata

Dose di «Evusheld» tixagevimab + cilgavimab	Dose di anticorpi	Numero di flaconcini necessari	Volume da prelevare dal flaconcino
150 mg + 150 mg	tixagevimab 150 mg	1 flaconcino (tappo di colore grigio scuro)	1,5 mL
	cilgavimab 150 mg	1 flaconcino (tappo di colore bianco)	1,5 mL

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Confezioni autorizzate:

EU/1/22/1651/001 - A.I.C.: 050005014 /E In base 32: 1HQ10Q;

150 mg + 150 mg - Soluzione iniettabile - Uso intramuscolare - Flaconcino (vero) 1.5 ml (100 mg / mL) - 1 flaconcino + 1 flaconcino.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito *web* dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro sei mesi successivi all'autorizzazione.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

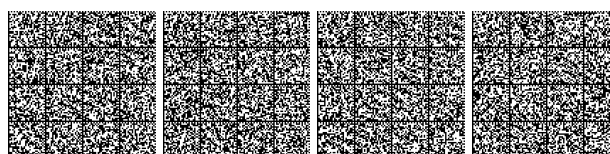
Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di strutture individuate dalle regioni (RNRL).

22A02489



RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI
per la gestione domiciliare di COVID-19
Vers. 9 – Agg. 31/05/2022

FARMACI SINTOMATICI

Terapia sintomatica

Paracetamolo o FANS possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.

FARMACI DA UTILIZZARE SOLO IN SPECIFICHE FASI DELLA MALATTIA

Antivirali

Remdesivir – Veklury®
 informazioni per gli operatori sanitari
<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

Nirmatrelvir/ritonavir – Paxlovid®
 Informazioni per gli operatori sanitari
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/paxlovid>

Molnupiravir – Lagevrio®
 informazioni per gli operatori sanitari
<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-oraliper-covid-19>

Recentemente sono stati resi disponibili tre antivirali (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir) per il trattamento di soggetti adulti con COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.

Il paziente **non deve essere ospedalizzato** a causa di COVID-19, deve presentare una forma di **grado lieve-moderato** e almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Insufficienza renale cronica
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità (BMI ≥ 30)
- Malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione con concomitante danno d'organo, ictus)
- Diabete mellito non compensato (HbA1c > 9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- Età > 65 anni
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative

Il **remdesivir** è un farmaco antivirale (profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina), già autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare, ha ottenuto a dicembre 2021 l'autorizzazione per l'estensione di indicazione relativa al trattamento del COVID-19 negli "adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa".

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.

Il dosaggio raccomandato di remdesivir negli adulti è:

- giorno 1: singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa
- dal giorno 2 in poi: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa.

La durata totale del trattamento deve essere di 3 giorni.

I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento con remdesivir. La somministrazione del farmaco in ambiente ambulatoriale deve essere monitorata secondo la pratica locale. L'utilizzo deve avvenire in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severe, inclusa l'anafilassi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti è prevista la compilazione di un registro web AIFA.

Paxlovid® (**nirmatrelvir-ritonavir**) è il primo farmaco antivirale orale ad essere stato autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 in soggetti adulti, non ospedalizzati e ad alto rischio di sviluppare una malattia grave da COVID-19. Il medicinale contiene due principi attivi, nirmatrelvir e ritonavir, presenti in due compresse distinte: nirmatrelvir agisce riducendo la capacità del SARS-CoV-2 di replicarsi nell'organismo, mentre ritonavir (farmaco già da tempo utilizzato nel trattamento dell'infezione da HIV) non ha attività antivirale ma funziona da booster farmacologico prolungando l'azione di nirmatrelvir.

Paxlovid® deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento consiste nell'assunzione di due compresse di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir, due volte al giorno, per 5 giorni.

Per le avvertenze e precauzioni d'impiego si veda il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto - RCP

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf).

Si richiama l'attenzione dei prescrittori sulla necessità di indagare in maniera accurata l'anamnesi farmacologica del paziente in quanto il ritonavir ha importanti interazioni farmacologiche con molti farmaci, in relazione alle quali nelle informazioni sul prodotto di Paxlovid sono state incluse avvertenze e raccomandazioni. Per un ulteriore supporto nella valutazione delle possibili interazioni farmacologiche si consiglia di consultare il sito: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Il **molnupiravir** è un farmaco antivirale (profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina), non ancora autorizzato da EMA, ma reso disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 26 novembre 2021).

Molnupiravir deve essere somministrato il prima possibile dopo la conferma di diagnosi di COVID-19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

	<p>La dose raccomandata di molnupiravir è di 800 mg (quattro capsule da 200 mg) da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni.</p> <p>Per le avvertenze e precauzioni d'impiego si vedano le informazioni per gli operatori sanitari (https://www.aifa.gov.it/uso-degli-antivirali-orali-per-covid-19). Si richiama l'attenzione sulla necessità di seguire appropriate misure contraccettive.</p> <p><u>Nelle donne potenzialmente fertili</u> utilizzare un metodo di contraccezione efficace (che includa necessariamente un metodo di barriera), per l'intera durata del trattamento e per almeno 4 giorni dopo la fine del trattamento stesso.</p> <p><u>Negli uomini, partner di donna potenzialmente fertile</u>, la contraccezione deve avvenire per l'intera durata del trattamento e per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con molnupiravir.</p> <p>Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro web AIFA, inoltre, non essendo il farmaco autorizzato da EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura emergenziale, è prevista la firma del consenso informato da parte del paziente.</p>
<p>Anticorpi Monoclonali</p> <p>bamlanivimab/etesevimab informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p> <p>casirivimab/imdevimab – Ronapreve® (600/600 mg) informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p> <p>sotrovimab – Xevudy® informazioni per gli operatori sanitari https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</p>	<p>Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia sono: l'associazione casirivimab/imdevimab, l'associazione bamlanivimab/etesevimab e il sotrovimab.</p> <p>Gli anticorpi monoclonali casirivimab/imdevimab e il sotrovimab sono stati autorizzati dall'EMA, mentre l'associazione bamlanivimab/etesevimab, è stata resa disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021).</p> <p>La popolazione candidabile alla terapia con i tre trattamenti è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 Kg), positivi al SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato e che sono ad alto rischio di COVID-19 severa. Tra i possibili fattori di rischio si includono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva • Insufficienza renale cronica • Broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2) • Immunodeficienza primaria o acquisita • Obesità (BMI ≥ 30) • Malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione con concomitante danno d'organo, ictus) • Diabete mellito non compensato (HbA1c > 9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche • Età > 65 anni • Epatopatia cronica

- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

COVID-19 deve essere di recente insorgenza (comunque da non oltre 7 giorni). Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

Per tutti i tre trattamenti è prevista un'unica somministrazione ai seguenti dosaggi:

- bamlanivimab (700 mg) + etesevimab (1.400 mg) per via EV
- casirivimab (600 mg) + imdevimab (600 mg) per via EV; l'associazione può essere somministrata alla stessa posologia per via sottocutanea, qualora la somministrazione endovenosa non sia fattibile e comporti un ritardo nel trattamento.
- sotrovimab (500 mg) per via EV

Per le modalità e la durata si vedano le informazioni per gli operatori sanitari (<https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali>).

La somministrazione deve essere monitorata fino ad un'ora dopo il termine dell'infusione da parte di un operatore sanitario adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro web AIFA. Per l'associazione bamlanivimab/etesevimab, non ancora autorizzato da EMA, ma disponibile in Italia tramite procedura emergenziale, è inoltre prevista la firma del consenso informato da parte del paziente.

L'efficacia degli anticorpi monoclonali potrebbe essere ridotta nei confronti di alcune varianti virali; di questo si dovrà tener conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica locale. In particolare, tutti gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 disponibili in Italia (bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab) mantengono una adeguata attività antivirale nei confronti delle varianti alfa (lignaggio B.1.1.7) e delta (lignaggio B.1.617.2), mentre l'attività neutralizzante della combinazione bamlanivimab/etesevimab, differentemente dagli altri anticorpi monoclonali disponibili (casirivimab/imdevimab e sotrovimab), è assente nei confronti delle varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1).

I dati relativi all'efficacia sulla variante omicron indicano una sostanziale inefficacia delle combinazioni bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab nei confronti della sottovariante BA.1, rispetto alla quale invece sotrovimab sembra mantenere un'adeguata efficacia. Per contro, anche sotrovimab ha una ridotta capacità neutralizzante nei confronti della sottovariante BA.2, rispetto alla quale invece stanno emergendo dati di una seppur residuale attività di casirivimab/imdevimab.

In generale, in base all'avanzamento delle conoscenze, delle disponibilità diagnostiche, delle eventuali difficoltà logistico-organizzative e della situazione epidemiologica potrà essere considerata l'opportunità di

	<p>determinare la variante virale implicata nell'infezione prima di decidere su quale anticorpo o combinazione di anticorpi monoclonali orientare la scelta terapeutica.</p> <p>Si sottolinea che questi dati sono in costante evoluzione e che pertanto l'indicazione all'uso di specifici anticorpi monoclonali potrà variare nel tempo in funzione della variante di SARS-CoV-2 prevalente nel Paese e della sua sensibilità ai diversi prodotti disponibili.</p>
<p>Corticosteroidi</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p>	<p>L'uso dei corticosteroidi è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno. Tale raccomandazione si basa sul fatto che attualmente esistono evidenze di un benefico clinico di tali farmaci solo in questo setting di pazienti/fase di malattia. Si sottolinea, inoltre, che nella fase iniziale della malattia (nella quale prevalgono i fenomeni connessi alla replicazione virale) l'utilizzo del cortisone potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria sviluppata.</p> <p>L'uso dei corticosteroidi a domicilio può essere considerato nei pazienti che presentano fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia e qualora non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere.</p> <p>Lo studio che ha dimostrato la riduzione di mortalità con basse dosi di corticosteroidi ha utilizzato il desametasone al dosaggio di 6 mg per un massimo di 10 giorni. Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti (metilprednisolone 32 mg, prednisone 40mg, idrocortisone 160mg).</p> <p>È importante, infine, ricordare che in molti soggetti con malattie croniche l'utilizzo del cortisone può determinare importanti eventi avversi che rischiano di complicare il decorso della malattia virale. Valga come esempio a tutti noto, quello dei soggetti diabetici in cui sia la presenza di un'infezione, sia l'uso del cortisone possono gravemente destabilizzare il controllo glicemico.</p>
<p>Eparine</p> <p>Scheda Informativa AIFA: https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</p>	<p>L'uso delle eparine (solitamente le eparine a basso peso molecolare) nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.</p> <p>L'utilizzo routinario delle eparine non è raccomandato nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'episodio infettivo, in quanto non esistono evidenze di un benefico clinico in questo setting di pazienti / fase di malattia. Nel caso di soggetto allettato possono essere usati i dosaggi profilattici dei vari composti eparinici disponibili.</p> <p>È importante ricordare che l'infezione da SARS-CoV-2 non rappresenta una controindicazione a continuare la terapia anticoagulante orale (con AVK o NAO) o la terapia antiaggregante anche doppia già in corso.</p>

FARMACI NON RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19

Antibiotici

Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina):
<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

L'utilizzo di antibiotici non è raccomandato per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2.

Recenti studi clinici randomizzati ben condotti (che nella maggior parte dei casi valutavano l'efficacia dell'azitromicina) hanno dimostrato che l'utilizzo di un antibiotico, da solo o associato ad altri farmaci, con particolare riferimento all'idrossiclorochina, non modifica il decorso clinico della malattia.

L'uso di un antibiotico può essere considerato solo quando si sospetta la presenza di una sovrapposizione batterica, in rapporto al quadro clinico generale del paziente.

Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.

Idrossiclorochina

Scheda Informativa AIFA:
<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

L'utilizzo di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.

Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono per una sostanziale inefficacia del farmaco a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppure non gravi. Ciò rende negativo il rapporto fra i benefici e i rischi dell'uso di questo farmaco.

Lopinavir / ritonavir Darunavir / ritonavir o cobicistat

Scheda Informativa AIFA:
<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

L'utilizzo di lopinavir / ritonavir o darunavir / ritonavir o cobicistat non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.

Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.

Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti e verranno aggiornate in relazione alla rapida evoluzione delle evidenze scientifiche. Per un maggiore dettaglio sulle singole schede è possibile consultare il sito istituzionale dell'AIFA al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>.

Dalle linee di indirizzo fornite è esclusa l'ossigenoterapia che rappresenta un presidio terapeutico essenziale in presenza di insufficienza respiratoria e per il cui corretto utilizzo si rimanda alle raccomandazioni specifiche. In aggiunta a tali raccomandazioni occorre precisare che i soggetti in trattamento cronico (ad esempio con antipertensivi, ACE-inibitori o statine) è raccomandato che proseguano il loro trattamento fino a differenti disposizioni del proprio medico. I soggetti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante.