



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Salute e Welfare

*Settore n. 3 "Assistenza Farmaceutica, Assistenza Integrativa e Protesica,
Farmacie Convenzionate, Educazione all'uso consapevole del Farmaco"*

Ai Commissari Straordinari
Ai Direttori Sanitari
Ai Direttori Farmacia
Aziende Sanitarie Provinciali
Aziende Ospedaliere
Azienda Ospedaliero – Universitaria

Agli Ordini Provinciali dei Medici

E p.c. al Commissario *ad acta* per l'attuazione del Piano di Rientro

al Dirigente Generale Dipartimento Salute e Welfare

Oggetto: Linee Guida di Appropriatezza prescrittiva sui Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19 - Anticorpi monoclonali e Antivirali orali

Come noto, ad oggi la gestione sul territorio nazionale dei medicinali utilizzati per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, sia per la profilassi pre-esposizione che per il trattamento precoce, è coordinata dal Ministero della Salute, secondo modalità e procedure dallo stesso definite, ad eccezione dei farmaci **Veklury®** (remdesivir) e **Paxlovid®** (nirmatrelvir-ritonavir) che, rispettivamente con GU n. 174 del 27/07/2023 e con GU n. 296 del 20/12/2023, hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio e la **rimborsabilità da parte del SSN** e sono acquistati e distribuiti dalle regioni.

I suddetti medicinali sono sottoposti a monitoraggio addizionale consentendo la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza, per tale ragione è importante un attento monitoraggio delle prescrizioni.

Al fine di garantire un appropriato utilizzo delle terapie farmacologiche ad oggi disponibili per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, per la profilassi pre-esposizione o per il trattamento precoce, e vista la carenza del farmaco Veklury® (remdesivir) pubblicata sul sito di AIFA giorno 19/12/2023, vengono riportate di seguito, alcune **raccomandazioni sulla prescrizione e sull'impiego razionale di tali risorse terapeutiche**.

⇒ **Anticorpi monoclonali**

Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia, autorizzati da EMA per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 nei soggetti ad alto di rischio di progressione a malattia severa, sono:

- associazione casirivimab-imdevimab denominata **Ronapreve®** per il trattamento e la prevenzione di COVID-19;
- sotrovimab denominato **Xevudy®** per il trattamento di COVID-19;
- associazione tixagevimab-cilgavimab denominata **Evusheld®** per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 e nel trattamento precoce di soggetti con infezione da SARS-CoV-2 a rischio di una forma grave di COVID-19.

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:

- Età >65 anni;
- Avere un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) ≥ 30 , oppure >95° percentile per età e per genere;
- Insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi;
- Diabete mellito non controllato (HbA1c $\geq 9.0\%$ o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche;
- Immunodeficienza primitiva o secondaria;
- Malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo);
- 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);
- Epatopatia cronica;
- Emoglobinopatie;
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

La malattia 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 tutte le tipologie di trattamento è prevista un'unica somministrazione per i seguenti dosaggi:

- 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;
- tixagevimab (300 mg) /cilgavimab (300 mg) per via IM, con due iniezioni separate e sequenziali.

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.

⇒ **Antivirali**

Sono attualmente autorizzati da EMA due antivirali, il **Veklury®** (remdesivir) e il **Paxlovid®** (nirmatrelvir-ritonavir) 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 **Veklury®** (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, che ha ottenuto a dicembre 2021 l'autorizzazione per l'estensione di indicazione relativa al trattamento del COVID-19 nei soggetti *“che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa”*.

Il Trattamento della malattia da COVID-19 è previsto, negli adulti non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza di sintomi da non oltre 7 giorni e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave.

AIFA stabilisce, alla luce delle nuove evidenze disponibili, che l'utilizzo del remdesivir nella popolazione ammessa alla rimborsabilità potrà essere considerato esclusivamente in casi selezionati, dopo una accurata valutazione del rapporto benefici/rischi (*Remdesivir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19* AIFA versione del 12/01/2022).

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.

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/>.

Per il medicinale Paxlovid® è prevista una duplice modalità di prescrizione:

- da parte dello specialista del centro COVID mediante registro web AIFA e distribuzione diretta da parte delle Aziende Ospedaliere e Sanitarie regionali;

- da parte del MMG mediante ricetta dematerializzata e compilazione del Piano Terapeutico AIFA web e dispensazione attraverso le farmacie di prossimità mediante Distribuzione per Conto.

Alla luce di quanto sopra descritto, si specifica che:

- Per la prescrizione ed il monitoraggio degli **anticorpi monoclonali** e degli **antivirali** è prevista la compilazione di un registro web AIFA. Di fondamentale importanza è la corretta gestione dei Registri di monitoraggio AIFA, dall'inserimento sul Portale dei criteri di eleggibilità del paziente al farmaco alla chiusura delle schede di monitoraggio;
- L'efficacia degli **anticorpi monoclonali** può 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, per la quale si rimanda alle *flash survey* periodicamente pubblicate dall'ISS;
- In caso di **reazione avversa**, tra cui rientra anche l'inefficacia terapeutica, lo Specialista dovrà necessariamente segnalare la reazione avversa sulla **Rete Nazionale di Farmacovigilanza**;
- Per quanto riguarda le avvertenze e le precauzioni d'uso dei farmaci, si esortano i medici prescrittori ad attenersi scrupolosamente alle indicazioni riportate nel **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto** (RCP) dei farmaci, nonché nelle disposizioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco;
- Il periodo di validità degli antivirali e anticorpi monoclonali può essere soggetta ad estensione, comunicata da AIFA sul proprio sito istituzionale, per cui esortano tutti i medici e i farmacisti a consultare periodicamente il sito al link <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>

Si invitano le Direzioni in indirizzo a porre in essere tutte le azioni utili ed indispensabili per il potenziamento delle attività di controllo nei confronti dei medici prescrittori che non rispettano le linee guida regionali determinando un utilizzo inappropriato di tali farmaci, le cui prescrizioni saranno oggetto di specifico monitoraggio.

Si chiede di garantire la massima diffusione della presente a tutti i soggetti coinvolti.

Cordiali saluti

Il Responsabile del Procedimento
Dott.ssa Marianna Veraldi

Il Dirigente di Settore
Dott.ssa Rita Francesca Scarpelli