

## TERAPIA ANTIVIRALE PRECOCE DEL COVID-19: ORGANIZZAZIONE DELL'OFFERTA c/o ASST "PAPA GIOVANNI XXIII" (HUB) ED ALTRE AZIENDE DELLA PROVINCIA (SPOKES)

### INDICE

1. PREMESSA.....	3
2. CAMPO DI APPLICAZIONE .....	3
3. ABBREVIAZIONI.....	3
4. CRITERI GENERALI.....	4
5. INDICATORI.....	4
6. RIFERIMENTI.....	4
7. ALLEGATI .....	6
<u>7.1 ALLEGATO 1 – CRITERI AIFA</u> .....	<u>6</u>
<u>7.2 ALLEGATO 2 – ORGANIZZAZIONE PRATICA NELLA PROVINCIA DI BG</u> .....	<u>9</u>
<u>7.3 ALLEGATO 3 - DILUIZIONE E SOMMINISTRAZIONE</u> .....	<u>11</u>
<u>7.4 ALLEGATO 4 - CONSENSO INFORMATO</u> .....	<u>12</u>

STATO DELLE REVISIONI

Rev.	Data	Modifica	Redazione	Verifica conformità alla Norma UNI EN ISO 9001:2015 e congruenza al SQ Aziendale	Approvazione
05	Data emissione 24/05/2022  Entrata in vigore al 13/06/2022	Aggiornamento:  Circolare Regionale Lombardia "Protocollo G1.2022.0019197 del 26/04/2022 e Protocollo G1.2022.0020569 del 06/05/2022.  ATS BERGAMO registro ufficiale.u.0047144.13-05-2022 e Protocollo nr. 50522 - del 25/05/2022.	Coordinatore GdL S.V. Benatti*	RQ Malattie Infettive L. Soavi  Dirigente Qualità Aziendale G. Pagani	Direttore Unità M. Rizzi  Direttore Sanitario F. Pezzoli
06	Data emissione 16/08/2022  Entrata in vigore al _____	DETERMINA 29 luglio 2022 - Inserimento del medicinale «Evusheld» (associazione di anticorpi monoclonali tixagevimab e cilgavimab) nell'elenco dei medicinali ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648. (Determina n. DG/344/2022). (22A04386) (GU n.179 del 2-8-2022)	Coordinatore GdL S.V. Benatti*	RQ Malattie Infettive L. Soavi  Dirigente Qualità Aziendale G. Pagani	Direttore Unità M. Rizzi  Direttore Sanitario F. Pezzoli
07	Data emissione 21/09/2023  Entrata in vigore al 18/09/2023	Decisione della Commissione Tecnico-Scientifica AIFA del 10/03/2023 di sospensione di utilizzo del medicinale Lagevrio	Coordinatore GdL S.V. Benatti <i>SB</i>	RQ Malattie Infettive L. Soavi <i>Benatti</i>  Responsabile Qualità e Risk management G. Pagani <i>GP</i>	Direttore Struttura M. Rizzi <i>M. Rizzi</i>  Direttore Sanitario F. Pezzoli <i>F. Pezzoli</i>

\*Per il gruppo di lavoro: G. Handschin (Farmacia).

Verifica conformità UNI EN ISO 9001:2015 P. Dominoni

SC Malattie Infettive

## 1. PREMESSA

Si intende per “*terapia precoce*” un intervento volto a ridurre le probabilità che un individuo, già contagiato da SARS-CoV-2, sviluppi una forma grave di malattia acuta<sup>1</sup>.

I farmaci in questione agiscono sulla fase iniziale (c.d. “fase virologica”) della malattia da SARS-CoV-2, quando i sintomi sono ancora lievi e poco preoccupanti: l’efficacia è strettamente condizionata alla precocità, rispetto all’esordio dei sintomi.

Si avvale di:

- Anticorpi monoclonali (mAb): sempre per via ev o sc o im.
- Antivirali: per via ev o per bocca.

Trattandosi di farmaci ad alto costo, dalla disponibilità ridotta, spesso non ancora registrati per questa indicazione (benché autorizzati da AIFA), è stato deciso che la loro distribuzione sia coordinata da un centro infettivologico ospedaliero (HUB), in rete con vari centri satellite (SPOKES).

AIFA ha imposto il monitoraggio telematico della prescrizione, tramite il sito dedicato.

## 2. CAMPO DI APPLICAZIONE

L’istruzione operativa presente si può applicare a tutti i soggetti contagiati con SARS-CoV-2 nella provincia di Bergamo, che soddisfino i criteri AIFA di eleggibilità.

## 3. ABBREVIAZIONI

<b>CYP3A4</b>	–	citocromo sottotipo 3A4
<b>mAb</b>	–	anticorpo monoclonale
<b>NITV</b>	–	nirmaltrelvir
<b>RCT</b>	–	randomized controlled trial
<b>REMV</b>	–	remdesivir
<b>RTV</b>	–	ritonavir
<b>SOV</b>	–	sotrovimab
<b>VOC</b>	–	varianti virali “problematiche” ( <i>variants of concern</i> ).

---

<sup>1</sup> L’*outcome* principale degli RCT registrativi dei farmaci in questione è l’evento composito: “ospedalizzazione o morte” a 28 gg (quindi non ci si riferisce necessariamente alla forma polmonare)

#### 4. CRITERI GENERALI

La prescrizione di nirmaltrelvir/ritonavir può essere a carico dei medici di base e dei medici di continuità assistenziale (PS, Guardie Mediche); il farmaco è reso disponibile dalle farmacie territoriali e – per le RSA/RSD - direttamente dalla farmacia di ATS.

Nei casi in cui ciò non possa accadere (es. paziente senza medico di base, previ accordi con il medico ospedaliero) e per i pazienti degenti in ospedale, la prescrizione di nirmaltrelvir/ritonavir avviene da parte del medico ospedaliero referente in ciascuna struttura (che compila il piano terapeutico *web-based* sul portale AIFA per i farmaci sottoposti a monitoraggio) e la distribuzione è assicurata dalla UOC di Farmacia dell'ASST Papa Giovanni XXIII.

Lo stesso *iter* si utilizza per gli eventuali anticorpi monoclonali.

Invece remdesivir è passato in File F: ogni Farmacia ospedaliera provvede a fare richiesta in modo indipendente e la distribuzione è a carico delle farmacie *hub* (Sacco e Vimercate), anche se permane la necessità di compilare il piano terapeutico *web-based* sul sito AIFA.

La scelta del tipo di farmaco deve tenere conto delle caratteristiche di rischio del singolo paziente, dell'efficacia stimata (anche in base alla tempistica di accesso) e delle contingenze logistiche: la scelta comporta una stima complessa ed equilibrata, che viene eventualmente discussa con l'infettivologo dedicato.

Si rimanda agli allegati (da 1 a 4), per i dettagli operativi più aggiornati.

#### 5. INDICATORI

L'utilizzo di questi farmaci da parte delle tre ASST della Provincia di BG è oggetto di monitoraggio, da parte di AIFA. Dai dati di tale monitoraggio saranno ricavati gli indicatori utili, di esito (numero dei vari trattamenti prescritti dai centri della rete) e di processo (tempistica di prescrizione rispetto all'esordio dei sintomi).

#### 6. RIFERIMENTI

##### AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Determina AIFA 28/12/21 su utilizzo di MOLNUPIRAVIR:

[https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-12-29&atto.codiceRedazionale=21A07770&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-12-29&atto.codiceRedazionale=21A07770&elenco30giorni=false)

RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI per la gestione domiciliare di COVID-19 Vers. 6  
– Agg. 28/01/2022:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT\\_Raccomandazioni\\_AIFA\\_gestione\\_domiciliare\\_COVID-19\\_Vers6\\_28.01.2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers6_28.01.2022.pdf)

DETERMINA AIFA PER LA PRESCRIZIONE DEL PAXLOVID DA PARTE DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1616529/Determina\\_DG\\_160-2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1616529/Determina_DG_160-2022.pdf)

PIANO TERAPEUTICO AIFA PER LA PRESCRIZIONE DI NIRMATRELVR/RITONAVIR (PAXLOVID®) NEL TRATTAMENTO DEL COVID-19 LIEVE-MODERATO NEI OGGETTI A RISCHIO NON OSPEDALIZZATI

Vers. 2 - Aggiornamento del 18/05/2022:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1616529/PAXLOVID\\_PT\\_18.05.2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1616529/PAXLOVID_PT_18.05.2022.pdf)

CIRCOLARE REGIONALE ED ALLEGATI (N.B. IL PIANO TERAPEUTICO CARTACEO CORRETTO È L'ALLEGATO 17581) PER LA PRESCRIZIONE DEL PAXLOVID DA PARTE DEL MEDICO DI CONTINUITA' ASSISTENZIALE E PRONTO SOCCORSO

**Schede tecniche e fogli informativi dei farmaci in questione:**

– REMDESIVIR:

[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004796\\_048854\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004796_048854_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

– NIRMATRELVR (SCHEDE TECNICHE EMA)

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

**Regione Lombardia – Giunta DIREZIONE GENERALE WELFARE**

- Circolare Regionale su “Indicazioni della rete infettivologica lombarda sulla prescrizione di Ab monoclonali e farmaci antivirali contro l’infezione da SARS-CoV-2” (Protocollo G1.2022.0001793 del 10/01/2022) ed allegato “Indicazioni monoclonali e antivirali 7 gennaio.pdf”.
- Circolare Regionale: “Prescrizione di Paxlovid in carico al Medico di medicina generale (determina AIFA del 15 aprile 2022) – indicazioni regionali” (Protocollo G1.2022.0019197 del 26/04/2022).
- Circolare Regionale: “Paxlovid prescritto dai MMG e distribuzione in DPC – indicazioni aggiornate” (Protocollo G1.2022.0020569 del 06/05/2022).

**ATS BERGAMO** - Dipartimento Cure Primarie Servizio Farmaceutico territoriale “Oggetto: prescrizione Paxlovid da parte degli MMG – indicazioni operative” - registro ufficiale.u.0047144.13-05-2022.

**ATS BERGAMO** – “Oggetto: PAXLOVID - Aggiornamento piano terapeutico cartaceo”, protocollo nr. 50522 - del 25/05/2022.

## 7. ALLEGATI

### 7.1 ALLEGATO 1 – CRITERI AIFA

I farmaci attualmente disponibili per la terapia precoce del COVID-19, attivi sulle varianti virali circolanti sono:

Meccanismo	Principio attivo – Nome commerciale	Posologia
mAb	NESSUNO <sup>2</sup>	
antivirali	Remdesivir (REMV) - Veklury	<b>Dose nell'individuo &gt; 40 Kg:</b> 200 mg ev il 1° g, poi 100 mg il 2° e 3° <b>Dose pediatrica in base al peso (vedi riassunto delle caratteristiche del prodotto).</b>
	Nirmatrelvir (NITV) - Paxlovid	150 mg cps: 2 cps + 1 cps di ritonavir 100 mg (tutte insieme), ogni 12 h e per 5 gg, con o senza cibo <p style="text-align: center;"><b>ATTENZIONE!</b></p> <p style="text-align: center;"><u>SE EGFR &gt;30 ma &lt; 69 mL/min:</u></p> 150 mg cps: 1 cps + 1 cps di ritonavir 100 mg (tutte insieme), ogni 12 h e per 5 gg, con o senza cibo

- Remdesivir è un inibitore pro-nucleosidico analogo di AMP, che agisce come falso substrato ed inibisce (con un meccanismo di *chain termination*) l'azione della RNA-polimerasi-RNA-dipendente.
- Nirmatrelvir è un inibitore della proteasi di SARS-CoV-2: agisce pertanto a livello post-trascrizionale, Per questioni farmacocinetiche è associato a ritonavir (in qualità di *booster*: questa rende conto delle complesse interazioni farmacocinetiche, principalmente legate alla inibizione del CYP3A4)<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> È da alcuni proposto l'utilizzo di sotrovimab nonostante le basse IC50 registrate in vitro, per una sua azione antivirale aspecifica: la cosa è da riservare a casi estremamente selezionati e va comunque discussa con l'infettivologo responsabile

<sup>3</sup> È di estrema utilità la consultazione del sito [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) in caso di dubbi sulla compatibilità delle terapie domiciliari con il farmaco antivirale in questione

Si allega una tabella sinottica dei criteri di eleggibilità AIFA vigenti (Determina AIFA 30/12/21), per i principali prodotti disponibili (**Tabella -1**).

**Tabella-1 - CRITERI ELEGGIBILITA' AIFA (ago/2022)**

		Remdesivir precoce	Nirmatrelvir
Criteri di esclus.	età minima	≥ 4 sett di vita	≥ 12
	peso minimo	≥ 3Kg	> 40 Kg
	gravidanza	No	No <sup>&amp;</sup>
	allattamento	No (stop temporaneamente)	
	EGFR < 30	Sì	No (se EGFR 30-60: ridurre dose)
	ALT > N	Solo se < 5 ULN	Non se Child C
Efficacia		in soggetti non vaccinati 87% <sup>a</sup>	in soggetti non vaccinati 89% <sup>b</sup>
Criteri di inclus.	età > 65	Sì	
	BMI > = 30	Sì	
	Diabete	Se HbA1c > 9% o > 75 mmol/mol, oppure se complicanze	
	Patol. Cardiovasc.	Sì (SCC, CAD, CMD, ipert. con danno d'org.)	
	Patol. Cerebrovasc.	Sì	
	Immunodeficienza	Sì	
	Patol. Polmonare	Sì	
	Epatopatia	Sì	
	Hb-patie	Sì	
	Patol. del neurosviluppo o neurodegener.	Sì	
	Neoplasia oncologica/ematol. in fase attiva	Sì	
	IRC	Sì (ma EGFR < 30 è criterio di esclusione per nirmatrelvir/RTV)	
	Consenso richiesto?	No	

a – studio PINETREE, NEJM 22/12/2021; b – studio EPIC-HR, NEJM 14/04/2022.

Efficacia è intesa come riduzione di rischio relativo o di hazard ratio nei confronti dell'outcome morte o ospedalizzazione a 28 gg.

&: nirmatrelvir è potenzialmente tossico per il feto: gravidanza va evitata fino a 7 gg dopo ultima assunzione. **Inoltre**, RTV rende inefficaci contraccettivi orali: fino alla mestruazione successiva alla conclusione della terapia, vanno prese altre precauzioni.

Non sono a tutt'oggi descritte mutazioni di resistenza agli antivirali, epidemiologicamente significative (tutti gli antivirali restano attivi su tutte le varianti).

## 7.2 ALLEGATO 2 – ORGANIZZAZIONE PRATICA NELLA PROVINCIA DI BG

Il medico proponente (MAP, specialista curante, medico SC, medico di PS...), propone il caso all'infettivologo referente via:

- cellulare aziendale dedicato (339 8756575, dal lunedì al venerdì h 9.00 – 16.00)
- mail dedicata: [teleinfo@asst-pg23.it](mailto:teleinfo@asst-pg23.it) in cui indicare il maggior numero di dettagli possibile

**Tutti i medici di assistenza primaria (e delle RSA) della provincia sono abilitati alla prescrizione in autonomia di Nirmatrelvir, che viene ritirato dal paziente presso le farmacie territoriali. Pertanto, la presa in carico da parte dell'infettivologo, dei candidati a terapie precoci, avverrà solo nei casi di evidente impossibilità del medico di assistenza primaria (es. pazienti non iscritti a nessun medico) e per la prescrizione di farmaci diversi da nirmatrelvir.**

**Anche i medici di continuità assistenziale ed i medici di PS possono prescrivere Paxlovid tramite la compilazione di ricetta regionale e di piano terapeutico cartaceo da inviare poi alla propria farmacia ospedaliera: il paziente ritirerà poi il farmaco presso una qualsiasi farmacia territoriale.**

Nei casi ricoverati oppure nei casi non trattabili con Paxlovid, per i quali sia ritenuto indispensabile utilizzare remdesivir in terapia precoce, l'infettivologo dedicato (o il responsabile di queste terapie all'interno dei vari *spokes*) procederà alla selezione ed alla programmazione dei pazienti, nonché all'inserimento nel sito AIFA.

Nei casi di pazienti ambulatoriali, la prestazione (per quanto riguarda l'ASST "Papa Giovanni XXIII") sarà inquadrata come:

- prima visita infettivologica + somministrazione ambulatoriale di farmaco, nel caso di remdesivir o mAb (prescrizione farmaco su FarmaSafe, sotto "terapie attive");
- visita infettivologica, nel caso di antivirali orali (prescrizione farmaco su FarmaSafe, sotto "Farmaci H").

La ricetta regionale viene redatta a cura dello specialista inviante o del medico infettivologo<sup>4</sup>, con esenzione per invalidità o reddito – ove presente – oppure in mancanza d'altro con "P01"<sup>5</sup>). Il personale infermieristico assicurerà che l'accettazione amministrativa sia eseguita (*a posteriori*) c/o il CUP di torre 5; la documentazione (consenso informato e documentazione medica/infermieristica) sarà archiviata unitamente alle ricette.

Per pazienti dializzati o con IRC grave, la scheda tecnica di remdesivir attualmente autorizza l'utilizzo in terapia precoce, senza necessità di ridurre la dose. I pz dializzati di HPG23 potranno

<sup>4</sup> ATTENZIONE: l'esenzione D97 non è più valida dal 15/11/21, essendo stata sostituita dalla nuova esenzione CV2123, che però riguarda unicamente pazienti già ricoverati per COVID, e quindi non si applica in questo caso...

<sup>5</sup> Per le terapie infusionali, è stato attivato il "pacchetto" di prescrizioni: Visita Infettivologica (prima visita o controllo, a seconda) + Iniezione/Infusione Ambulatoriale di Farmaco: le due prestazioni possono essere associate sulla stessa impegnativa rossa (nel caso di remdesivir, andrà segnato "x 3" accanto alla dicitura "infusione di farmaco specifico")

anche ricevere l'eventuale trattamento in Dialisi, nell'area "COVID" della dialisi, durante i turni diurni di dialisi (per la necessaria presenza del nefrologo di riferimento)<sup>6</sup>.

I pazienti pediatrici riceveranno l'eventuale trattamento infusoriale nell'area COVID della Pediatria.

Il Centro di costo già creato per i mAb sarà utilizzato anche per tutte le altre terapie precoci (CdC 17A1W - "Malattie Infettive - Anticorpi monoclonali", denominazione che per praticità si è deciso di mantenere).

Per i pazienti identificati in altre aziende "spokes", la prescrizione, l'inserimento in AIFA e l'organizzazione saranno gestite localmente ed il paziente sarà trattato a livello di "spoke".

---

<sup>6</sup> Questo ovviamente vale (previ accordi *ad hoc*) anche per altre UOC in cui già il paziente si trovi a transitare per ragioni "non COVID", se vi è prevista un'area COVID

### 7.3 ALLEGATO 3 - DILUIZIONE E SOMMINISTRAZIONE

**Remdesivir** Il farmaco in polvere viene ricostituito e diluito in 250 cc di FF, da infondere su di 1 h (se dose carico = 200 mg, il primo giorno) oppure su di 30' (dose di mantenimento, giorni 2 e 3).

Non è prevista alcuna osservazione post-infusione.

## 7.4 ALLEGATO 4 - CONSENSO INFORMATO

Non è più necessario per gli antivirali.