



**Antivirali e anticorpi monoclonali  
nella terapia del COVID-19 di grado  
lieve/moderato a rischio di progressione  
verso forme gravi nell'adulto  
Anticorpi monoclonali nella profilassi  
pre-esposizione (PrEP) del COVID-19**

**Documento di indirizzo regionale**

*a cura del Gruppo di Lavoro regionale*

*Documento PTR n. 332*

*Aggiornamento Maggio 2022*

## Gruppo di lavoro

### **AUSL Piacenza:**

Andena Anna Maria USCA ed MMG  
Codeluppi Mauro Malattie Infettive  
Radici Simonetta Servizio farmaceutico  
Vercelli Andrea Pronto Soccorso

### **AUSL Reggio Emilia**

Francesco Greci USCA  
Lattuada Ivana Pronto Soccorso  
Massari Marco Malattie Infettive  
Pinna Valentina MMG

### **AUSL e AOU Bologna**

Ermini Giuliano MMG  
Gordini Giovanni Pronto Soccorso  
Morini Beatrice USCA  
Savini Denis Farmacista  
Viale Pierluigi Malattie Infettive  
Federico Pea Farmacologia e  
Farmacologia Clinica

### **AUSL Romagna**

Biagetti Carlo Malattie Infettive  
Cretì Marcello MMG  
Dappozzo Antonella Cure primarie  
Immordino Vincenzo MMG  
Lucia Rossi Farmacista  
Sambri Vittorio Lab. Pieve Sestina

### **AUSL e AOU Parma**

Del Canale Stefano MMG  
Ferrari Carlo Malattie Infettive  
Pascale Federica MMG  
Volpi Annalisa PS UO Territorio  
interazione con USCA

### **AUSL e AOU Modena**

Bandiera Geminiano Pronto Soccorso  
Salvia Chiara ADI  
Mussini Cristina Malattie Infettive  
Ricconi Silvia MMG

### **AUSL e AOU Ferrara**

Cariani Daniele Pronto Soccorso  
Catapano Luca MMG  
Libanore Marco Malattie Infettive  
Previati Rita Pronto Soccorso

### **DG Sanità RER**

De Palma Rossana Pasi Elisabetta  
Giroldini Roberta Solfrini Valentina  
Marata Anna Maria Sapigni Ester

# Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi nell'adulto. Anticorpi monoclonali nella profilassi pre-esposizione del COVID-19

## Documento di indirizzo regionale

### Premessa

Il presente Documento, elaborato dal GdL della Regione Emilia-Romagna, si propone di definire una strategia terapeutica condivisa per l'utilizzo degli anticorpi monoclonali e degli antivirali (remdesivir, molnupiravir e nirmatrelvir/ritonavir) per la terapia domiciliare del COVID-19 di recente insorgenza di grado lieve-moderato a rischio di evoluzione verso una forma grave, alla luce dell'attuale scenario che vede la prevalenza della variante Omicron nel 100% dei casi nella nostra Regione.

Inoltre, poiché da marzo 2022, è disponibile l'associazione tixagevimab/cilgavimab per la prevenzione pre-esposizione (PrEP) del COVID-19 nei pazienti immunodepressi, il Documento è aggiornato al fine di definire la strategia condivisa per mettere a disposizione tale associazione nella pratica clinica.

### Trattamento del COVID-19 lieve moderato a rischio di progressione verso forme gravi nell'adulto

L'unico **anticorpo monoclonale (mAb)** attualmente utilizzabile è:

- **sotrovimab** (Xevudy®, GlaxoSmithKline).

**Indicazione:** trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) di grado lieve-moderato di recente insorgenza (comunque da **non oltre 5 giorni**) negli **adulti e negli adolescenti non ospedalizzati** (di età pari o superiore a 12 anni e che abbiano un peso corporeo di almeno 40 kg) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa.

L'uso clinico è consentito, con prescrizione mediante registro web AIFA, nei pazienti che presentano almeno uno dei fattori di rischio associati all'evoluzione a malattia grave elencati nella Tabella 1.

**I farmaci antivirali** disponibili sono:

- **remdesivir** (Veklury®, Gilead),
- **molnupiravir** (Lagevrio®, MSD),
- **nirmatrelvir/ritonavir** (Paxlovid®, Pfizer)

**Indicazioni degli antivirali:**

**Remdesivir:** "trattamento della malattia da coronavirus 2019, negli **adulti non ospedalizzati** per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza dei 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".<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Il farmaco è inoltre indicato per il trattamento della COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (di età ≥ 12 anni e peso ≥ 40 kg) ricoverati, con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare.

L'uso clinico è consentito, con prescrizione mediante registro web AIFA, nei pazienti che presentano almeno uno dei fattori di rischio elencati nella Tabella 1. Il farmaco è somministrato per via EV in tre giorni successivi in appositi ambulatori individuati a livello locale. È possibile anche la somministrazione al domicilio del paziente.

**Molnupiravir:** trattamento di COVID-19 negli **adulti non ospedalizzati** per COVID-19 con malattia lieve-moderata che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme gravi. La terapia deve essere iniziata appena possibile e comunque **non oltre 5 giorni** dall'insorgenza dei sintomi.

È prevista l'esecuzione di un test di gravidanza per le pazienti in età fertile e l'adozione di un metodo di contraccezione efficace (che includa necessariamente un metodo di barriera<sup>2</sup>) per tutta la durata dell'assunzione del farmaco e per i quattro giorni successivi (se paziente donna) o i tre mesi successivi (se paziente uomo, partner di una donna in età fertile).

L'uso clinico è consentito, con prescrizione mediante registro web AIFA, nei pazienti che presentano almeno uno dei fattori di rischio elencati nella Tabella 1. La prescrizione necessita dell'acquisizione del consenso informato del/della paziente, trattandosi di un farmaco non ancora in commercio ma autorizzato per il solo uso emergenziale.

Il farmaco, da assumere per via orale, è dispensato esclusivamente attraverso la distribuzione diretta da parte delle Aziende Sanitarie, con modalità definite a livello locale che possono comprendere anche la consegna al domicilio del paziente.

**Nirmatrelvir/ritonavir:** trattamento della malattia da coronavirus-2019 negli **adulti non ospedalizzati** per COVID-19 con malattia lieve-moderata che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa. La terapia deve essere iniziata appena possibile e comunque **non oltre 5 giorni** dall'insorgenza dei sintomi ad una dose giornaliera di due compresse di nirmatrelvir e di una compressa di ritonavir da assumere per via orale ogni 12 ore per 5 giorni nei pazienti con funzionalità renale normale. Nei pazienti con insufficienza renale moderata (eGFR da  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min) la posologia è di una compressa di nirmatrelvir ed una compressa di ritonavir ogni 12 ore per 5 giorni.

Ritonavir riduce l'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati; pertanto, è raccomandato l'uso di metodi alternativi di contraccezione (ad es. un metodo di barriera) fino alla mestruazione successiva.

L'uso clinico è consentito nei pazienti che presentano almeno uno dei fattori di rischio associati all'evoluzione a malattia grave elencati nella Tabella 1, attraverso due modalità:

- con prescrizione mediante registro web AIFA e distribuzione diretta da parte delle Aziende Sanitarie, con modalità definite a livello locale;
- con prescrizione da parte del MMG, di un medico delle USCA o altro medico incaricato per tale prescrizione, mediante ricetta DEMA e compilazione del Piano Terapeutico AIFA. Il PT è disponibile in formato cartaceo sul sito di AIFA<sup>3</sup> ed è operativo sul sistema TS-dal 24 maggio 2022. È prevista la dispensazione attraverso le farmacie al pubblico mediante la distribuzione per conto (DPC). A livello nazionale si è concordato che la DPC avvenga senza oneri per l'SSN fino al 31 dicembre 2022. La distribuzione per conto nella nostra Regione è attiva dal 2 maggio 2022.

Dal 20 giugno 2022 la dispensazione sarà garantita previa compilazione del PT informatizzato sul sistema TS. In condizioni eccezionali di assenza di connettività o problemi di natura tecnico-informatica, il PT potrà essere redatto in formato cartaceo al fine di garantire l'avvio tempestivo del trattamento.

<sup>2</sup> Non essendo note le interazioni fra gli estro progestinici e molnupiravir, l'uso della pillola anticoncezionale non è considerato un metodo contraccettivo sufficiente.

<sup>3</sup> <https://www.aifa.gov.it/-/ampliamento-criteri-prescrizione-antivirali>

**NB:**

- La riduzione della posologia a nirmatrelvir 150 mg/ritonavir 100 mg ogni 12 ore per 5 giorni nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min) ha lo scopo di evitare la sovrapposizione al farmaco.
- Poiché Paxlovid® presenta numerose interazioni farmacologiche, potenzialmente rilevanti dal punto di vista clinico (si veda l’RCP paragrafi 4.3, 4.4, 4.5; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_it.pdf)), la prescrizione richiede un’anamnesi farmacologica preventiva per escludere la presenza di eventuali interazioni con gli altri farmaci assunti contemporaneamente dal paziente.

A tal fine il gruppo di lavoro ha elaborato una tabella delle principali interazioni orientata rispetto alle esigenze cliniche e organizzative che tiene conto anche del breve tempo a disposizione per la prescrizione (Tabella 2 del presente documento). La Tabella 2 è anche reperibile al seguente indirizzo del sito ERSalute: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/tabella-interazioni-paxlovid.pdf/@@download/file/Tabella%20interazioni%20Paxlovid.pdf>

Consultando il link: <https://www.covid19-druginteractions.org/> alla sezione COVID-19 Drug Interactions della Liverpool University è inoltre possibile sia ottenere una tabella aggiornata e puntuale delle interazioni farmacologiche sia interrogare il data base su quesiti specifici.

Al fine di facilitare al massimo una prescrizione sicura di Paxlovid®, il GdL ha sottolineato l’opportunità che le Aziende sanitarie favoriscano percorsi per consentire ai MMG di richiedere il supporto degli specialisti infettivologi di riferimento in caso di dubbi sulla gestione della terapia nei singoli casi.

**Tabella 1: Fattori di rischio di evoluzione verso una forma grave per la prescrizione di anticorpi monoclonali e di antivirali. Al fine della prescrizione almeno uno deve essere presente.<sup>4</sup>**

BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica	Immunodeficienza primaria o acquisita
Insufficienza renale cronica (includere dialisi peritoneale ed emodialisi) <sup>5</sup>	malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione arteriosa con concomitante danno d’organo, ictus)	epatopatia cronica <sup>5</sup>
diabete mellito non compensato (HbA1c > 9,0% - 75 mmol/mol) o con complicanze croniche	patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva	età > 65 anni
emoglobinopatie	patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative	

<sup>4</sup> La Commissione Tecnico Scientifica di AIFA ha uniformato i criteri di prescrizione degli antivirali (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir) e degli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2, in quanto diretti alla stessa fascia di popolazione rappresentata dai soggetti con malattia da COVID-19 lieve/moderata e ad alto rischio di sviluppo di malattia grave. I criteri uniformati sono stati implementati sia nei registri web based per la prescrizione di questi farmaci che nel Piano terapeutico di Paxlovid® e sono operativi dal 24 maggio 2022.

<sup>5</sup> La scelta del farmaco da utilizzare deve considerare quanto previsto dall’RCP o dalle informazioni per gli operatori sanitari dei singoli farmaci rispetto al grado di funzione renale o epatica.

## Considerazioni sull'efficacia degli anticorpi monoclonali e degli antivirali rispetto alle varianti di Sars COV 2

- La flash survey dell'ISS pubblicata il 13 maggio 2022 (dato aggiornato al 3 maggio)<sup>6</sup> conferma il 100% di presenza della variante Omicron sia a livello nazionale che nella nostra regione ed in particolare indica la seguente distribuzione dei suoi lignaggi:

dato nazionale		
variante	n*	%**
<b>BA.1</b>	49	3,5
<b>BA.2</b>	<b>1.645</b>	<b>93,8</b>
<b>BA.3</b>	1	0,1
<b>BA.4</b>	12	0,5
<b>BA.5</b>	6	0,4
<b>Totale</b>	<b>1.745</b>	-

Regione Emilia Romagna		
variante	n*	%***
<b>BA.1</b>	3	1,7
<b>BA.2</b>	<b>164</b>	<b>94,3</b>
<b>BA.3</b>	0	0,0
<b>BA.4</b>	7	4,0
<b>BA.5</b>	0	0,0
<b>Totale</b>	<b>174</b>	-

Flash survey  
ISS del  
13/05/2022

\* n. campioni sequenziati attribuibili a ciascuna delle varianti indicate

\*\*prevalenza stimata a livello nazionale, sulla base della media delle prevalenze nelle diverse Regioni/PPAA pesate per il numero di casi regionali notificati il 3 maggio 2022

\*\*\*prevalenza stimata nella Regione Emilia Romagna

- I dati disponibili, derivanti esclusivamente da studi *in vitro*, ottenuti con test di neutralizzazione con virus intero o pseudovirus, indicano che fra gli anticorpi monoclonali/loro associazioni attualmente disponibili a scopo terapeutico, solo sotrovimab mantiene una sostanziale efficacia neutralizzante sulla variante Omicron wild type, mentre tale efficacia sembra ridursi per i lignaggi attualmente presenti nel nostro Paese e in particolare per il BA.2 (Figura 1);
- Tali dati non valutano le ulteriori funzioni effettrici, cioè ADCC (antibody-dependent cell cytotoxicity) e ADCP (antibody-dependent cellular phagocytosis), oltre al cosiddetto effetto vaccinale di maturazione delle cellule dendritiche, che da dati ottenuti esclusivamente nell'animale sembrano essere preservate con Sotrovimab (JB Case Mackin S. et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against 2 infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.17.484787>);
- non esistono dati di efficacia in vivo o confronti di efficacia fra gli anticorpi esistenti;
- la presenza di varianti non sembra avere influenza, allo stato attuale delle conoscenze, sulla risposta agli antivirali.

<sup>6</sup> [https://www.iss.it/web/guest/cov19-cosa-fa-iss-varianti/-/asset\\_publisher/yJS4xO2fauqM/content/comunicato-stampa-n%C2%B036-2022-covid19-flash-survey-iss-il-3-maggio-omicron-al-100-sottovariante-ba.2-predominante-presenti-anche-ba.4-e-ba.5?\\_com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_yJS4xO2fauqM\\_assetEntryId=7063669&\\_com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_yJS4xO2fauqM\\_redirect=https%3A%2F%2Fwww.iss.it%2Fweb%2Fguest%2Fcov19-cosa-fa-iss-varianti%3Fp\\_id%3Dcom\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_yJS4xO2fauqM%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26\\_com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_yJS4xO2fauqM\\_assetEntryId%3D7063669%26\\_com\\_liferay\\_asset\\_publisher\\_web\\_portlet\\_AssetPublisherPortlet\\_INSTANCE\\_yJS4xO2fauqM\\_cur%3D0%26p\\_r\\_p\\_resetCur%3Dfalse](https://www.iss.it/web/guest/cov19-cosa-fa-iss-varianti/-/asset_publisher/yJS4xO2fauqM/content/comunicato-stampa-n%C2%B036-2022-covid19-flash-survey-iss-il-3-maggio-omicron-al-100-sottovariante-ba.2-predominante-presenti-anche-ba.4-e-ba.5?_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_assetEntryId=7063669&_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_redirect=https%3A%2F%2Fwww.iss.it%2Fweb%2Fguest%2Fcov19-cosa-fa-iss-varianti%3Fp_id%3Dcom_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_assetEntryId%3D7063669%26_com_liferay_asset_publisher_web_portlet_AssetPublisherPortlet_INSTANCE_yJS4xO2fauqM_cur%3D0%26p_r_p_resetCur%3Dfalse)

**Figura 1.** Sotrovimab, dati in vitro di neutralizzazione (SARS-CoV-2, virus intero, modificato da Fact sheet FDA, aggiornamento 25.03.2022  
<https://www.fda.gov/media/149534/download>)

SARS-CoV-2 Lineage	Country First Identified	WHO Nomenclature	Key Substitutions <sup>a</sup>	Fold Reduction in Susceptibility
B.1.1.7	UK	Alpha	N501Y	No change <sup>b</sup>
B.1.351	South Africa	Beta	K417N+E484K+N501Y	No change <sup>b</sup>
P.1	Brazil	Gamma	K417T+E484K+N501Y	No change <sup>b</sup>
B.1.617.1	India	Kappa	L452R+E484Q	No change <sup>b</sup>
B.1.617.2	India	Delta	L452R+T478K	No change <sup>b</sup>
B.1.1.529/BA.1	South Africa	Omicron	G339D+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q498R+N501Y+Y505H	No change <sup>b</sup>
B.1.1.529/BA.1.1	South Africa	Omicron	G339D+R346K+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q498R+N501Y+Y505H	No change <sup>b</sup>
B.1.1.529/BA.2	South Africa	Omicron	G339D+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+S477N+T478K+E484A+Q493R+Q498R+N501Y+Y505H	15.7 <sup>c</sup> 25.3 to 48.1 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> For variants with more than one substitution of concern, only the one(s) with the greatest impact on activity is (are) listed.

<sup>b</sup> No change: <5-fold reduction in susceptibility.

<sup>c</sup> EC<sub>50</sub> value fold reduction in activity relative to wild-type.

<sup>d</sup> EC<sub>90</sub> value fold reduction in activity relative to wild-type based on two independent SARS-

### **Raccomandazione generale** (formulata dal GdL sulla base delle informazioni sopra riportate)

In considerazione della aumentata disponibilità dei farmaci per il trattamento della COVID-19 lieve/moderata a rischio di progressione verso una forma grave, il Gruppo di lavoro ritiene:

- non più necessario definire delle priorità di accesso dei pazienti alla terapia;
- di confermare le raccomandazioni rispetto alle scelte terapeutiche, in particolare, nella scelta del trattamento, si dovrà tenere conto dei dati di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, delle caratteristiche dei singoli pazienti (età, sesso, eventuali comorbidità e terapie farmacologiche concomitanti), delle preferenze dei pazienti e della suscettibilità delle varianti circolanti di SARS-CoV2 ai farmaci disponibili.

Rispetto all'utilizzo di un anticorpo monoclonale ha espresso le seguenti considerazioni:

nella situazione epidemiologica attuale, l'unico anticorpo monoclonale eventualmente da considerare a scopo terapeutico è **sotrovimab**.

Anche se la sua attività neutralizzante risulta fortemente ridotta in vitro contro la variante Omicron BA.2, l'evidenza del mantenimento delle altre funzioni effettrici mediate dalla porzione Fc<sup>7</sup> suggerisce cautela prima di raccomandarne la totale dismissione dall'utilizzo clinico (pur essendo BA.2 ormai responsabile della quasi totalità dei casi di infezione nella nostra Regione), anche in considerazione del fatto che non esistono, allo stato attuale, anticorpi efficaci contro BA.2 autorizzati a scopo terapeutico.


---

<sup>7</sup> Case JB et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. Published online ahead of print. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.17.484787>




Raccomandazioni del GdL regionale rispetto al ruolo di antivirali ed anticorpi monoclonali nei pazienti con COVID lieve moderato

**Il GdL raccomanda di orientare la scelta di ciascun farmaco in base ai seguenti elementi:**


—  **Nirmaltrevir/r (Paxlovid®)** 300/100 mg x 2/die per OS per 5 gg (150/100 mg se eGFR: 30-60 ml/min)

- dati di efficacia coerenti nelle varie analisi dello studio registrativo EPIC HR. NNT: 24<sup>§</sup>
- somministrazione orale entro 5 gg dall'insorgenza dei sintomi,
- numerose interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti (*si veda Tab. 2*),
- dose piena per eGFR  $\geq 60$  ml/min, dose ridotta per eGFR da  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min.

 **Remdesivir** 200 mg ev il 1° gg, 100 mg ev il 2° e 3° gg

- dati di efficacia derivanti dallo studio registrativo PINETREE. NNT: 24<sup>§</sup>
- somministrazione EV per 3 gg consecutivi,
- prescrivibile fino a 7 gg dall'insorgenza dei sintomi,
- dose piena fino a eGFR  $\geq 30$  ml/min e ALT  $< 5 \times$  ULN

**se Paxlovid® o remdesivir sono controindicati o non utilizzabili considerare:**

 **Molnupiravir** 4 cps (da 200 mg) ogni 12 ore per 5 gg

- dati di efficacia **NON** coerenti nelle varie analisi dello studio MOVE-OUT. NNT: 52<sup>§</sup>
- attualmente autorizzato per l'uso emergenziale ed in attesa di un parere EMA sulla autorizzazione all'immissione in commercio
- il suo meccanismo di azione ed i dati ad oggi disponibili non escludono un possibile effetto teratogeno
- somministrazione orale entro 5 gg dall'insorgenza dei sintomi,
- assenza di interazioni farmacologiche rilevanti,
- dose piena indipendentemente da eGFR,
- necessaria la firma del consenso (per il rischio teratogeno e l'assenza di autorizzazione EMA)

**Sotrovimab** 500 mg infusione EV

Anche se la sua attività neutralizzante risulta fortemente ridotta in vitro contro la variante Omicron BA.2, l'evidenza del mantenimento delle altre funzioni effettrici mediate dall'Fc suggerisce cautela prima di raccomandarne la totale dismissione dall'utilizzo clinico (pur essendo BA.2 ormai responsabile della quasi totalità dei casi di infezione nella nostra Regione), anche in considerazione del fatto che non esistono, allo stato attuale, anticorpi efficaci contro BA.2 autorizzati a scopo terapeutico.

- utilizzabile dai 12 anni, con sintomi insorti da non più di 5 gg,
- una sola dose EV entro 5 gg dall'insorgenza dei sintomi,
- assenza di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti,
- dose piena indipendentemente da eGFR.

**Raccomandazione NEGATIVA**



*Il trattamento con anticorpi monoclonali o con antivirali non è raccomandato nei pazienti che non presentano fattori di rischio di progressione a malattia grave, indipendentemente dallo stato vaccinale.*

<sup>§</sup> Lee TC et al. 2022, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac008>

**Tabella 2. Principali interazioni note di Paxlovid®**

<b>Tab. 2 parte A</b>	
<b>Farmaci che <u>NON possono/NON è opportuno sospendere</u></b>	<b>Farmaci che <u>possono essere sospesi per un breve periodo</u></b>
<p>La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata</p> 	<p>La somministrazione di Paxlovid richiede la sospensione temporanea di:</p> 
<input type="checkbox"/> Amiodarone	<input type="checkbox"/> Alfuzosina
<input type="checkbox"/> Apixaban	<input type="checkbox"/> Astemizolo
<input type="checkbox"/> Bosentan	<input type="checkbox"/> Atorvastatina
<input type="checkbox"/> Carbamazepina	<input type="checkbox"/> Avanafil
<input type="checkbox"/> Chinidina	<input type="checkbox"/> Clorzepato
<input type="checkbox"/> Clopidogrel (nelle 6 sett. successive a PTCA) o in paz. ad alto rischio trombotico]	<input type="checkbox"/> Colchicina
<input type="checkbox"/> Clozapina	<input type="checkbox"/> Derivati dell'ergotamina (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina), <b>metilergonovina</b>
<input type="checkbox"/> Dabigatran	<input type="checkbox"/> Diazepam (come sedativo)
<input type="checkbox"/> Diazepam (a scopo antiepilettico)	<input type="checkbox"/> Estazolam
<input type="checkbox"/> Digossina	<input type="checkbox"/> Flurazepam
<input type="checkbox"/> Divalproex	<input type="checkbox"/> Iperico
<input type="checkbox"/> Dronedarone	<input type="checkbox"/> Lomitapide
<input type="checkbox"/> Encainide	<input type="checkbox"/> Lovastatina o prodotti a base di monacolina veg.
<input type="checkbox"/> Edoxaban	<input type="checkbox"/> Petidina
<input type="checkbox"/> Fenitoina	<input type="checkbox"/> Piroxicam
<input type="checkbox"/> Fenobarbital	<input type="checkbox"/> Rosuvastatina
<input type="checkbox"/> Flecainide	<input type="checkbox"/> Silodosina
<input type="checkbox"/> Ivabradina	<input type="checkbox"/> Simvastatina
<input type="checkbox"/> Lamotrigina	<input type="checkbox"/> Tamsulosina
<input type="checkbox"/> Lurasidone	<input type="checkbox"/> Terfenadina
<input type="checkbox"/> Pimozide	<input type="checkbox"/> Triazolam
<input type="checkbox"/> Propafenone	<input type="checkbox"/> Vardenafil
<input type="checkbox"/> Quetiapina	
<input type="checkbox"/> Ranolazina	
<input type="checkbox"/> Riociguat	
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban	
<input type="checkbox"/> Salmeterolo	
<input type="checkbox"/> Sildenafil (ipertensione polmonare)	
<input type="checkbox"/> Ticagrelor (post PTCA o in alto rischio trombotico)	
<input type="checkbox"/> Warfarin	

Tab.2 parte B



**La somministrazione contemporanea di Paxlovid è possibile,  
ma solo seguendo specifiche avvertenze**




<input type="checkbox"/> <b>Alprazolam</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di alprazolam, pertanto considerare l'opportunità di ridurre la dose del farmaco durante il trattamento con Paxlovid® e nei 3 gg successivi.
<input type="checkbox"/> <b>Amlodipina</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di amlodipina, pertanto la dose del farmaco deve essere dimezzata durante il trattamento con Paxlovid® e nei 3 gg successivi.
<input type="checkbox"/> <b>Antidepressivi</b> - amitriptilina - desipramina <input type="checkbox"/> - fluoxetina - imipramina - nortriptilina Paroxetina	Imipramina: la concentrazione plasmatica ↑ per cui l'associazione deve essere monitorata con molta attenzione per il rischio di aumento del QT. Amitriptilina, nortriptilina, desipramina, fluoxetina e paroxetina: le concentrazioni plasmatiche possono ↑, ma non in modo rilevante per cui non è raccomandata una riduzione della dose, ma un attento monitoraggio degli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Claritromicina</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica della claritromicina del 30% ciò non richiede abitualmente una riduzione della dose se non si spera il dosaggio di 1 g nelle 24 ore. La dose va comunque ridotta in presenza di insuff. renale seguendo l'RCP.
<input type="checkbox"/> <b>COC*</b> <b>contenenti</b> <b>Etinilestradiolo</b>	L'interazione ↓ le concentrazioni plasmatiche dell'Etinilestradiolo e ciò può essere responsabile di spotting e non garantire l'efficacia anticoncezionale. Si raccomanda di associare un metodo anticoncezionale di barriera fino alla mestruazione successiva.
<input type="checkbox"/> <b>Desametasone</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di desametasone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Diltiazem</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di diltiazem, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Fentanyl</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fentanyl, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Fexofenadina</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fexofenadina.
<input type="checkbox"/> <b>Loratadina</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di loratadina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Metadone</b>	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di metadone e richiedere un aggiustamento della dose.
<input type="checkbox"/> <b>Nifedipina</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di nifedipina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi ed eventualmente ridotto il dosaggio.
<input type="checkbox"/> <b>Prednisolone</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di prednisolone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Sildenafil</b>	Sildenafil (utilizzato per la disfunzione erettile) in associazione a Paxlovid® deve essere usato con prudenza e a dosi non superiori a 25 mg in 48 ore.
<input type="checkbox"/> <b>Tadalafil</b>	Tadalafil (per la disfunzione erettile) associato a Paxlovid® deve essere usato con prudenza e a dosi non superiori a 10 mg ogni 72 ore.
<input type="checkbox"/> <b>Tamsulosina</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di tamsulosina, pertanto non deve essere superata la dose di 0,4 mg/die e deve essere monitorata la pressione arteriosa.
<input type="checkbox"/> <b>Teofillina</b>	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di teofillina e richiedere un aggiustamento della dose.
<input type="checkbox"/> <b>Ziprasidone</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di ziprasidone, pertanto il farmaco deve essere utilizzato con molta attenzione e debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Zolpidem</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di zolpidem, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi ed in particolare l'eventuale maggior effetto sedativo.

\*COC = contraccettivi orali combinati

Tab.2 parte C Farmaci di uso specialistico

<b>La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata</b>	
	
<input type="checkbox"/> <b>Apalutamide</b>	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 moderato/forte, l'interazione può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® con conseguente riduzione della sua efficacia antivirale. Inoltre, le concentrazioni di apalutamide possono essere ↑ aumentate da Paxlovid®, determinando il rischio di gravi eventi avversi tra cui convulsioni.
<input type="checkbox"/> <b>Neratinib</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di neratinib, e ciò può causare gravi eventi avversi a rischio di vita fra cui l'epatotossicità.
<input type="checkbox"/> <b>Venetoclax</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di venetoclax e ciò può aumentare il rischio di comparsa della sindrome da lisi tumorale nella fase di titolazione del farmaco. Durante la fase di steady state la dose deve essere ridotta almeno del 70% se si somministra Paxlovid®; è quindi opportuno evitare tale associazione.
<input type="checkbox"/> <b>Ac. fusidico (per OS)</b>	L'interazione ↑ la concentrazione di ac. fusidico e di Paxlovid®.
<input type="checkbox"/> <b>Rifampicina</b>	Essendo la rifampicina un forte induttore enzimatico, può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® e quindi la sua efficacia antivirale.
<input type="checkbox"/> <b>Glecaprevir/ Pibrentasvir</b>	L'interazione ↑ la concentrazione di Glecaprevir/Pibrentasvir con conseguente rischio di aumento delle ALT.
<input type="checkbox"/> <b>Ciclosporina</b> <input type="checkbox"/> <b>Tacrolimus</b> <input type="checkbox"/> <b>Everolimus</b>	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione plasmatica, pertanto la co-somministrazione non è raccomandata. In caso si decidesse comunque di somministrare i farmaci in concomitanza occorre monitorare con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<b>La somministrazione contemporanea di Paxlovid è possibile, ma solo seguendo specifiche avvertenze</b>	
	
<b>AntiHIV</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Efavirenz</b>	L'interazione determina un aumento degli eventi avversi di efavirenz (vertigini, nausea, parestesie) e alterazioni degli enzimi epatici.
<input type="checkbox"/> <b>Maraviroc</b>	L'interazione ↑ la concentrazione di maraviroc.
<input type="checkbox"/> <b>Raltegravir</b>	L'interazione ↓ la concentrazione di raltegravir
<input type="checkbox"/> <b>Zidovudina</b>	L'interazione ↓ la concentrazione di zidovudina del 25%. Non si raccomanda un aggiustamento della dose.
<b>Antiinfettivi</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Rifabutina</b>	L'interazione ↑ la concentrazione di rifabutina fino a 4 volte; si rende quindi necessaria una riduzione della dose a 150 mg 3 volte la settimana.
<input type="checkbox"/> <b>Voriconazolo</b>	La cosomministrazione di voriconazolo dovrebbe essere evitata a meno di situazioni particolari in cui il beneficio/rischio viene giudicato favorevole.
<input type="checkbox"/> <b>Ketoconazolo</b>	L'interazione ↑ la concentrazione di ketoconazolo di oltre 3 volte e ciò aumenta gli eventi avversi epatici e gastrointestinali. Una riduzione della dose di ketoconazolo dovrebbe essere considerata.

	
<input type="checkbox"/> <b>Itraconazolo</b>	Per entrambi i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione plasmatica, pertanto devono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Eritromicina</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Atovaquone</b>	L'interazione ↓ la concentrazione di atovaquone
<input type="checkbox"/> <b>Bedaquilina</b>	Per il rischio di eventi avversi gravi l'associazione con Paxlovid® dovrebbe essere evitata. Se si valuta che il beneficio supera il rischio, la somministrazione deve essere fatta con cautela e devono essere monitorati l'ECG e le transaminasi.
<input type="checkbox"/> <b>Delamanid</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica del metabolita attivo del 30% e ciò può causare un aumento del QT. Se si valuta che il beneficio supera il rischio la somministrazione deve essere fatta con cautela e deve essere monitorato l'ECG.
<input type="checkbox"/> <b>Claritromicina</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica della claritromicina del 30%; ciò non richiede abitualmente una riduzione della dose se non si supera il dosaggio di 1 g nelle 24 ore. La dose va comunque ridotta in presenza di insuff. renale.
<b>Antineoplastici</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Abemaciclib</b>	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di abemaciclib. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata; se ciò non è possibile occorre fare riferimento all'RCP di abemaciclib per la riduzione del dosaggio e monitorare gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Afatinib</b>	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di afatinib in modo variabile in funzione del timing della somministrazione del ritonavir. Devono essere monitorati gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Ceritinib</b>	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di ceritinib. Devono essere monitorati gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Dasatinib</b> <input type="checkbox"/> <b>Nilotinib</b> <input type="checkbox"/> <b>Vincristina</b> <input type="checkbox"/> <b>Vinblastina</b>	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione sierica aumentando il rischio di eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Encorafenib</b>	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di encorafenib, con aumento del rischio di eventi avversi anche gravi, in particolare di prolungamento dell'intervallo QT. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata, a meno che non si consideri il rapporto beneficio/rischi favorevole. In tal caso occorre un monitoraggio attento degli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Fostamatinib</b>	L'interazione può ↑ l'esposizione al metabolita R406 di fostamatinib, con la comparsa di eventi avversi dose-correlati: epatotossicità, neutropenia, ipertensione e diarrea. In caso di comparsa di eventi avversi occorre ridurre la dose di fostamatinib secondo quanto riportato in RCP.
<input type="checkbox"/> <b>Ibrutinib</b>	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di ibrutinib e ciò può aumentare il rischio di comparsa della sindrome da lisi tumorale. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata, a meno che non si consideri il rapporto beneficio/rischi favorevole. In tal caso occorre ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente la comparsa di tossicità.
<b>Sedativi</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Midazolam (parenterale)</b>	L'interazione potrebbe ↑ la concentrazione di midazolam di 3,4 volte. L'associazione (eventualmente considerando una riduzione del dosaggio) può essere consentita esclusivamente in ambienti adeguati dove è possibile eseguire un corretto monitoraggio e gestione della depressione respiratoria e della sedazione prolungata.

La Tab. 2 elenca le principali interazioni farmacologiche ad oggi descritte per Paxlovid® che possono causare eventi avversi clinicamente rilevanti. Il GdL ha deciso di dividere in due gruppi i farmaci che, associati a Paxlovid®, provocano/possono provocare eventi avversi gravi in base alla possibilità o meno di sospenderli per la durata del trattamento antivirale. La suddivisione nei due gruppi è stata fatta non esclusivamente sulla base dell'entità dell'interazione dimostrata o prevista, ma anche considerando il contesto clinico e organizzativo nel quale avviene attualmente la prescrizione, anche al fine di poter somministrare Paxlovid® il più precocemente possibile.

## Profilassi pre-esposizione (PrEP) del COVID-19

È disponibile dall'inizio di marzo 2022 l'associazione di anticorpi monoclonali **tixagevimab + cilgavimab** (Evusheld®, AstraZeneca)

**Indicazione:** profilassi pre-esposizione di COVID-19 in soggetti di età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40 kg con grave stato di compromissione del sistema immunitario e in presenza di sierologia negativa<sup>8</sup>.

L'uso clinico nella PrEP dell'infezione da SARS-CoV-2 è consentito, con prescrizione mediante registro web AIFA, nelle persone con una risposta anticorpale assente e che presentano **almeno uno** dei seguenti fattori di rischio:

- Pazienti che abbiano assunto nell'ultimo anno terapie che comportano deplezione dei linfociti B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab)
- Pazienti in trattamento con inibitori della tirosin-chinasi Bruton
- Pazienti trattati con CarT
- Pazienti trapiantati di cellule ematopoietiche che hanno una malattia di rigetto o che stanno assumendo farmaci immunosoppressori
- Pazienti con malattia onco-ematologica in fase attiva
- Pazienti trapiantati di polmone
- Pazienti trapiantati di organo solido (diverso dal trapianto di polmone) entro 1 anno dal trapianto
- Pazienti trapiantati di organi solidi con recente trattamento per rigetto acuto con agenti che riducono le cellule T o B
- Pazienti con immunodeficienze combinate gravi
- Pazienti con infezione da HIV non in trattamento e una conta dei linfociti T CD4 <50 cellule/mm<sup>3</sup>
- Pazienti con altra compromissione del sistema immunitario che ha determinato mancata sieroconversione

La posologia raccomandata è di 300 mg (150 mg di tixagevimab in 1,5 ml e 150 mg di cilgavimab in 1,5 ml) per via i.m. (2 iniezioni separate e sequenziali).

---

<sup>8</sup> Per sierologia negativa si intende dosaggio di anticorpi IgG anti-Spike valutato come assente o al di sotto della sensibilità del metodo impiegato.

## **Come organizzare la prescrizione e la somministrazione a livello locale**

Essendo il farmaco indicato per una popolazione molto selezionata la cui gestione prevede frequenti controlli specialistici (grave stato di compromissione del sistema immunitario e presenza di sierologia negativa) il G.d.L. ritiene che l'individuazione dei pazienti candidati alla PrEP e la gestione della somministrazione debbano essere affidate direttamente agli specialisti che hanno in carico i pazienti con tali caratteristiche.

A livello delle singole realtà locali si dovranno individuare:

- gli specialisti da coinvolgere nella prescrizione e a cui attivare le credenziali di accesso al registro AIFA per la prescrizione;
- le modalità più adeguate per organizzare l'esecuzione del controllo sierologico.

Il controllo sierologico dovrà essere eseguito idealmente dopo 3 settimane dalla somministrazione della quarta dose di vaccino e comunque non prima del completamento del ciclo vaccinale costituito solitamente dalle 2 dosi di routine e dalla dose aggiuntiva. Unica eccezione potrà essere la condizione documentata di controindicazione assoluta alla somministrazione del vaccino o al completamento del ciclo vaccinale.

- le modalità organizzative per la somministrazione del farmaco.

La decisione di effettuare o meno una profilassi con Evusheld® dovrà anche considerare l'epidemiologia locale rispetto alle varianti presenti e al loro lignaggio.

In caso di sospetto di infezione in atto, dovrà essere esclusa l'infezione da COVID-19, mediante tampone effettuato 48-72 ore prima della somministrazione della PrEP.

Il GdL considera opportuno definire un periodo iniziale di due mesi per l'applicazione delle modalità organizzative sopra esposte e valutarne la fattibilità in rapporto alla numerosità e tipologia di pazienti da arruolare in ciascuna realtà ed alla disponibilità del farmaco.

Si attendono le valutazioni delle Autorità regolatorie rispetto alla eventuale possibilità di risomministrazione.

## Efficacia di Evusheld® rispetto alla variante Omicron e ai suoi lignaggi

Come già ricordato, i dati più recenti sull'epidemiologia della variante Omicron pubblicati nella flash survey dell'ISS pubblicata il 13 maggio 2022 (dato aggiornato al 3 maggio) evidenziano la presenza di una netta prevalenza della variante BA.2

Rispetto all'efficacia neutralizzante *in vitro* di Evusheld® nei confronti delle varianti di SARS-CoV2 circolanti, il recente aggiornamento del fact sheet di FDA (accesso 17 maggio 2022) indica alcune importanti differenze. In particolare, si evidenzia una maggiore efficacia del farmaco relativamente alla variante-BA.2 rispetto alla variante BA.1 di Omicron (vedi Figura 2).

**Figura 2.** Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®), dati in vitro di neutralizzazione (SARS-CoV-2, pseudovirus e virus intero), modificato da: Evusheld. Fact sheet FDA, aggiornamento 17.05.2022, <https://www.fda.gov/media/154701/download> )

Lineage with Spike Protein Substitution	Country First Identified	WHO Nomenclature	Key Substitutions Tested	Fold Reduction in Susceptibility* (Pseudotyped VLPs†)	Fold Reduction in Susceptibility* (Authentic virus‡)
B.1.1.7	UK	Alpha	N501Y	0.5- to 5.2-fold	No Change§
B.1.351	South Africa	Beta	K417N+E484K+N501Y	No Change§	No Change§
P.1	Brazil	Gamma	K417T+E484K+N501Y	No Change§	No Change§
B.1.617.2	India	Delta	L452R+T478K	No Change§	No Change§
AY.1/ AY.2	India	Delta [+K417N]	K417N+L452R+T478K	No Change§	No Change§
BA.1	Botswana	Omicron (BA.1)	G339D+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q489R+N501Y+Y505H	132- to 183-fold#	12- to 30-fold
BA.1.1	Multiple country origin	Omicron (BA.1.1) [+R346K]	G339D+R346K+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q489R+N501Y+Y505H	424-fold	176-fold
BA.2	Multiple country origin	Omicron (BA.2)	G339D+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+S477N+T478K+E484A+Q493R+Q498R+N501Y+Y505H+H655Y+N679K+P681H+N764K	No Change§	5.4-fold