



**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
del COVID-19**

Documento di indirizzo regionale

a cura del Gruppo di Lavoro regionale

Documento PTR n. 332

Aggiornamento Settembre 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 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, molnupinavir 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, il Documento si propone di definire una strategia condivisa per mettere a disposizione le associazioni di anticorpi monoclonali per la profilassi del COVID-19 nei pazienti immunodepressi: infatti nel corso del 2022 sono state autorizzate da AIFA per tale setting di pazienti prima l'associazione tixagevimab/cilgavimab per la prevenzione pre-esposizione (PrEP) e, successivamente (agosto 2022), l'associazione casirivimab/imdevimab sia per la PrEP che per la profilassi post-esposizione (PEP). Dal 3 agosto 2022 l'associazione tixagevimab/cilgavimab è stata inserita nell'elenco della L.648/96 anche per l'uso terapeutico nei pazienti con COVID-19 lieve/moderata a rischio di evoluzione verso una forma grave (si vedano le indicazioni esatte nell'apposito capitolo).

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

Gli **anticorpi monoclonali (MoAb)** attualmente disponibili:

nell'indicazione: trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) di grado lieve-moderato di recente insorgenza (comunque da **non oltre 7 giorni**)¹ 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, sono:

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

Il farmaco è somministrato in un'unica dose (500 mg) per via EV

- **casirivimab + imdevimab** (Ronapreve®, Roche) [**EV o SC** (unica somministrazione)]

Il farmaco è somministrato in un'unica dose (casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg) per via EV o SC (in 2 iniezioni separate e sequenziali).

¹ Da registro web AIFA il trattamento è possibile oltre i 7 gg dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

nell'indicazione: trattamento precoce di soggetti con SARS-COV-2 a rischio di progressione verso una forma grave di COVID-19 nei quali la prescrizione dei farmaci antivirali e degli anticorpi monoclonali autorizzati da EMA per il setting ambulatoriale sia considerato inappropriato dal punto di vista clinico e/o epidemiologico (in relazione alla circolazione delle varianti virali), è:

- **tixagevimab + cilgavimab** (Evusheld®, AstraZeneca)

Il farmaco è somministrato in un'unica dose (tixagevimab 300 mg + cilgavimab 300 mg) per via IM (2 iniezioni separate e sequenziali).

Per tutti i MoAb 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 e la somministrazione può avvenire presso appositi ambulatori individuati a livello locale o al domicilio del paziente sempre nel rispetto delle norme di sicurezza previste in scheda tecnica.

I **farmaci antivirali** disponibili sono:

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

Indicazioni e dosaggi 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".²

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 barriera³) 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.

² 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.

³ Non essendo note le interazioni fra gli estrogeni e molnupiravir, l'uso della pillola anticoncezionale non è considerato un metodo contraccettivo sufficiente.

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 ≥ 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 AIFA⁴ ed è operativo sul sistema TS-dal 24 maggio 2022. E' 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 è garantita previa compilazione del PT informatizzato sul sistema TS. In condizioni eccezionali di assenza di connettività o problemi di natura tecnico-informatica, il PT può essere redatto in formato cartaceo al fine di garantire l'avvio tempestivo del trattamento.

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 ≥ 30 a < 60 mL/min) ha lo scopo di evitare la sovraesposizione 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), 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.

⁴ <https://www.aifa.gov.it/-/ampliamento-criteri-prescrizione-antivirali>

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.⁵

BMI \geq 30 kg/m ²	broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica	Immunodeficienza primaria o acquisita
Insufficienza renale cronica (includere dialisi peritoneale ed emodialisi) ⁶	malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione arteriosa con concomitante danno d’organo, ictus)	epatopatia cronica ⁶
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	

NB: I registri web based AIFA di:

- **remdesivir (Veklury®, Gilead)**, per l’indicazione nel trattamento della COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (di età \geq 12 anni e peso \geq 40 kg) ricoverati, con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare
- **molnupiravir (Lagevrio®, MSD)**,
- **nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, Pfizer)**
- **anticorpi monoclonali**, tutti quelli attualmente disponibili

sono stati modificati in modo da consentire la risomministrazione nel caso il paziente presenti un nuovo episodio di infezione da SARS-CoV-2.

Per Remdesivir, inoltre, il registro consente un trattamento della durata di 10 gg per l’indicazione “trattamento della malattia da coronavirus 2019 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) ricoverati con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare”.

⁵ La Commissione Tecnico Scientifica di AIFA dal 24 maggio 2022 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.

⁶ 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 16 settembre 2022 (dato aggiornato al 6 settembre)⁷ conferma il 100% di presenza della variante Omicron sia a livello nazionale che nella nostra regione, con predominanza della variante BA.5. In particolare la distribuzione dei lignaggi è la seguente:

dato nazionale		
variante	n*	%**
BA.1	1	0,06
BA.2	13	1,11
BA.4	44	4,41
BA.5	984	94,41
Totale	1.042	-

Regione Emilia Romagna		
variante	n*	%***
BA.1	0	0,0
BA.2	3	2,4
BA.4	7	5,6
BA.5	116	92,1
Totale	126	-

Flash survey
ISS del
16/09/2022

* 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 6 settembre 2022

***prevalenza stimata nella Regione Emilia Romagna

- Non sono attualmente pubblicati studi di efficacia clinica degli anticorpi monoclonali disponibili rispetto alle varianti attualmente prevalenti, né studi di confronto fra loro.
- Gli unici dati disponibili derivano esclusivamente da studi *in vitro*, ottenuti con test di neutralizzazione con virus intero o pseudovirus. Tali dati sono consultabili nei Fact sheet di FDA⁸ o nei documenti di autorizzazione alla prescrizione prodotti da EMA^{9, 10, 11}, in studi clinici pubblicati o in

⁷<https://www.iss.it/web/guest/-/comunicato-stampa-n%C2%B063/2022-covid19-flash-survey-iss-il-6-settembre-omicron-al-100-sottovariante-ba.5-predominante-presenti-anche-ba.4-ba.2-e-ba.1>

⁸<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>

⁹<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evusheld>

¹⁰<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy>

¹¹<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>

fase di pubblicazione, in lettere pubblicate su riviste scientifiche^{12, 13,14}. Esistono poi siti Web che raccolgono e sintetizzano i risultati pubblicati¹⁵.

- Esistono, infine studi, condotti esclusivamente sull'animale, che esplorano non solo l'efficacia neutralizzante degli anticorpi, ma anche il contributo all'attività antivirale fornito delle altre funzioni effettrici mediate dal frammento Fc degli anticorpi, e cioè ADCC (antibody-dependent cell cytotoxicity) e ADCP (antibody-dependent cellular phagocytosis).
- I dati ricavati da tali fonti non sono sempre temporalmente allineati ed i risultati non sono completamente sovrapponibili. Inoltre non sempre si riferiscono alle stesse varianti prevalenti nel nostro paese.
- Il GdL, ha quindi deciso di adottare i risultati riassuntivi presenti sul sito della Stanford University in quanto sono aggiornati in tempo reale contemporaneamente per tutti i MoAb disponibili (vedi Figura 1).
- Tali dati sembrano indicare che solo cilgavimab/tixagevimab e, sia pure a livelli più ridotti, sotrovimab, mantengono una efficacia neutralizzante, sulla variante BA.2 rispetto ad Omicron wild type; tale efficacia sembra ulteriormente ridursi e in modo diverso fra i due farmaci per i lignaggi attualmente prevalenti nel nostro Paese rappresentati da BA.4 e BA.5 (vedi Figura 1).
- Per quanto riguarda le ulteriori funzioni effettrici mediate dalla porzione Fc, cioè ADCC (antibody-dependent cell cytotoxicity) e ADCP (antibody-dependent cellular phagocytosis), sembra siano preservate per Sotrovimab¹⁶ mentre non lo sono per cilgavimab/tixagevimab a causa di una differente strategia adottata al momento della ingegnerizzazione delle singole molecole.
- Allo stato attuale delle conoscenze la presenza di varianti non sembra avere una influenza sostanziale, sulla risposta agli antivirali.

¹² Arora P et al. Augmented neutralisation resistance of emerging omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. In: Correspondence. Lancet Infect Dis 2022, 22:1117-8.

¹³ Takashita E et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. In: Correspondence. NEJM 2022;387:468-70.

¹⁴ Bruel T et al. Longitudinal analysis of serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2, BA.4 and BA.5 in patients receiving monoclonal antibodies. DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.08.12.22278699>

¹⁵ Stanford University. Coronavirus antiviral & resistance database: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>

¹⁶ Case JB et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARSCoV-2 Omicron lineage strains. Nature Communications 2022; 13:3824.

Figura 1. MoAb dati in vitro di neutralizzazione (SARS-CoV-2, virus intero, adattata da: Stanford University. Coronavirus antiviral & resistance database: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>) ultimo aggiornamento: 18.09.2022; ultimo accesso 19.09.2022

Test\mAb	BAM	ETE	BAM/ETE	CAS	IMD	CAS/IMD	CIL	TIX	CIL/TIX	SOT
Alpha	1 ₂₂	11 ₁₉	1.3 ₉	1 ₃₁	0.6 ₃₂	0.9 ₁₄	0.6 ₁₃	1.5 ₁₃	0.8 ₁₄	1.8 ₂₈
Beta	>1000 ₂₇	474 ₂₄	990 ₁₂	76 ₃₇	0.6 ₃₇	1.6 ₁₉	1.1 ₁₃	5.8 ₁₅	2 ₁₅	1 ₂₈
Gamma	>1000 ₁₆	348 ₁₆	404 ₄	124 ₂₄	0.4 ₂₄	1 ₉	0.5 ₁₁	3.7 ₁₁	0.9 ₁₀	1 ₂₃
Delta	>1000 ₂₃	0.4 ₂₃	1 ₉	0.7 ₃₀	2 ₃₁	1.5 ₁₂	2.5 ₁₂	1 ₁₃	1 ₁₆	1.1 ₂₇
Omicron/BA.1	>1000 ₃₇	428 ₃₇	887 ₁₄	>1000 ₄₄	>1000 ₄₅	>1000 ₁₈	272 ₄₀	264 ₄₂	50 ₂₈	3.8 ₅₁
Omicron/BA.2	>1000 ₂₃	504 ₂₃	794 ₁₃	>1000 ₂₉	259 ₂₈	387 ₁₆	2.1 ₂₇	641 ₂₆	7.5 ₂₃	23 ₃₇
Omicron/BA.2.12.1	>1000 ₉	432 ₉	776 ₆	>1000 ₁₀	361 ₁₀	143 ₇	3 ₁₀	382 ₁₀	9.5 ₇	19 ₁₁
Omicron/BA.4/5	853 ₁₂	408 ₁₂	554 ₇	>1000 ₁₅	488 ₁₅	387 ₉	9.2 ₁₅	>1000 ₁₅	25 ₁₁	21 ₁₇
Omicron/BA.2.75	705 ₅	333 ₅	554 ₃	221 ₅	>1000 ₅	>1000 ₃	19 ₅	30 ₅	25 ₃	13 ₅

BAM = bamlanivimab, **ETE** = etesevimab, **CAS** = casirivimab, **IMD** = imdevimab, **CIL** = cilgavimab, **TIX** = tixagevimab, **SOT** = sotrovimab

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.
- In particolare, per quanto riguarda l'utilizzo degli anticorpi monoclonali si dovrà porre particolare attenzione alla suscettibilità delle varianti circolanti di SARS-CoV2, per quanto riguarda le varianti presenti nella nostra regione consultando i dati forniti periodicamente dalla Cabina di Regia regionale e dall' ISS; per quanto riguarda i dati di efficacia neutralizzante si suggerisce di consultare le informazioni presenti sul sito della Stanford University, sui fact sheet FDA o sui documenti presenti nel sito di EMA.
- Per quanto riguarda l'associazione cilgavimab/tixagevimab, il farmaco sembra mantenere una parziale attività neutralizzante nei confronti di BA.2, mentre l'attività è ulteriormente ridotta nei confronti di BA.4 e BA.5.

Va, inoltre, considerato che dati non clinici basati sull'efficacia in vitro e su un modello farmacocinetico, sembrano indicare che l'efficacia nei confronti delle subvarianti di Omicron, incluse BA.4 e BA.5, possa essere mantenuta per 6 mesi con la somministrazione di cilgavimab/tixagevimab alla posologia approvata da FDA per la PrEP¹⁷ di 300 mg + 300 mg. La stessa posologia è prevista da AIFA per l'uso nel trattamento del COVID-19 lieve/moderato come previsto dalla determina di inserimento dell'indicazione in 648 (GU n. 179 del 2.08.2022).


- Per quanto riguarda sotrovimab, anche se la sua attività neutralizzante contro le varianti attualmente circolanti di Omicron (BA.4 e BA.5) risulta sostanzialmente sovrapponibile in vitro a cilgavimab/tixagevimab, il mantenimento delle altre funzioni effettrici mediate dalla porzione Fc¹⁸ sembra suggerire che tale meccanismo d'azione aggiuntivo possa contribuire agli effetti del farmaco.

¹⁷ FDA authorizes revisions to Evusheld dosing. Update [6/29/2022] <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-revisions-evusheld-dosing>


¹⁸ 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[§]
- somministrazione orale entro 5 gg dall'insorgenza dei sintomi,
- numerose interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti (*si veda Tab. 2*),
- dose piena per eGFR ≥ 60 ml/min, dose ridotta per eGFR da ≥ 30 a < 60 ml/min.

 **Remdesivir (Veklury®)** 200 mg ev il 1° gg, 100 mg ev il 2° e 3° gg

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

se Paxlovid® o Veklury® 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[§]
- 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)

in assenza delle opzioni terapeutiche precedenti (per controindicazioni o non disponibilità del farmaco) considerare:



Uno fra i MoAb disponibili (alla dose raccomandata per l'indicazione in oggetto^{§§} e utilizzando la via e la modalità di somministrazione previste in scheda tecnica) (vedi pag 3 del presente documento).

La scelta del MoAb dovrà essere fatta considerando i dati di efficacia disponibili (almeno su dati in vitro su virus intero) rispetto alla variante prevalente al momento della prescrizione, oppure identificando la variante causa dell'infezione nello specifico paziente.

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.

[§] Lee TC et al. 2022, Outpatient Therapies for COVID-19: How Do We Choose? OFID 2022; <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac008>

^{§§}Per l'indicazione del singolo MoAb si consulti la pag. 3 del presente documento

Tabella 2. Principali interazioni note di Paxlovid®

Tab. 2 parte A	
Farmaci che <u>NON possono/NON è opportuno sospendere</u>	Farmaci che <u>possono essere sospesi per un breve periodo</u>
<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), metilergonovina
<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"/> Alprazolam	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"/> Amlodipina	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"/> Antidepressivi - amitriptilina - desipramina - 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"/> Claritromicina	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"/> COC* contenenti Etinilestradiolo	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"/> Desametasone	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di desametasone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Diltiazem	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di diltiazem, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Fentanyl	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fentanyl, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Fexofenadina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fexofenadina.
<input type="checkbox"/> Loratadina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di loratadina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Metadone	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di metadone e richiedere un aggiustamento della dose.
<input type="checkbox"/> Nifedipina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di nifedipina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi ed eventualmente ridotto il dosaggio.
<input type="checkbox"/> Prednisolone	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di prednisolone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Sildenafil	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"/> Tadalafil	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"/> Tamsulosina	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"/> Teofillina	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di teofillina e richiedere un aggiustamento della dose.
<input type="checkbox"/> Ziprasidone	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"/> Zolpidem	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

La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata	
	
<input type="checkbox"/> Apalutamide	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"/> Neratinib	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"/> Venetoclax	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"/> Ac. fusidico (per OS)	L'interazione ↑ la concentrazione di ac. fusidico e di Paxlovid®.
<input type="checkbox"/> Rifampicina	Essendo la rifampicina un forte induttore enzimatico, può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® e quindi la sua efficacia antivirale.
<input type="checkbox"/> Glecaprevir/ Pibrentasvir	L'interazione ↑ la concentrazione di Glecaprevir/Pibrentasvir con conseguente rischio di aumento delle ALT.
<input type="checkbox"/> Ciclosporina <input type="checkbox"/> Tacrolimus <input type="checkbox"/> Everolimus	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.
La somministrazione contemporanea di Paxlovid è possibile, ma solo seguendo specifiche avvertenze	
	
AntiHIV	
<input type="checkbox"/> Efavirenz	L'interazione determina un aumento degli eventi avversi di efavirenz (vertigini, nausea, parestesie) e alterazioni degli enzimi epatici.
<input type="checkbox"/> Maraviroc	L'interazione ↑ la concentrazione di maraviroc.
<input type="checkbox"/> Raltegravir	L'interazione ↓ la concentrazione di raltegravir
<input type="checkbox"/> Zidovudina	L'interazione ↓ la concentrazione di zidovudina del 25%. Non si raccomanda un aggiustamento della dose.
Antiinfettivi	
<input type="checkbox"/> Rifabutina	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"/> Voriconazolo	La cosomministrazione di voriconazolo dovrebbe essere evitata a meno di situazioni particolari in cui il beneficio/rischio viene giudicato favorevole.
<input type="checkbox"/> Ketoconazolo	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"/> Itraconazolo	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"/> Eritromicina	
<input type="checkbox"/> Atovaquone	L'interazione ↓ la concentrazione di atovaquone
<input type="checkbox"/> Bedaquilina	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"/> Delamanid	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"/> Claritromicina	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.
Antineoplastici	
<input type="checkbox"/> Abemaciclib	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"/> Afatinib	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"/> Ceritinib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di ceritinib. Devono essere monitorati gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Dasatinib <input type="checkbox"/> Nilotinib <input type="checkbox"/> Vincristina <input type="checkbox"/> Vinblastina	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione sierica aumentando il rischio di eventi avversi.
<input type="checkbox"/> Encorafenib	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"/> Fostamatinib	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"/> Ibrutinib	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.
Sedativi	
<input type="checkbox"/> Midazolam (parenterale)	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 del COVID-19

Nell'indicazione: profilassi pre-esposizione (PrEP) 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, gli anticorpi monoclonali disponibili sono:

Tixagevimab + cilgavimab (Evusheld®, AstraZeneca)

Il farmaco è disponibile per questo uso da marzo 2022. Va somministrato in un'unica dose (tixagevimab 150 mg + cilgavimab 150 mg) per via IM (in 2 iniezioni separate e sequenziali).

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

Inizialmente AIFA ne ha autorizzato l'uso esclusivamente in presenza di sierologia negativa¹⁹. Tale decisione teneva conto del fatto che nello studio principale a supporto della registrazione di tixagevimab/cilgavimab (studio PROVENT²⁰) tali pazienti rappresentavano il 96,3% degli arruolati.

Successivamente, in data 07.06.2022, la Commissione Tecnico Scientifica di AIFA ha modificato l'utilizzo di tixagevimab/cilgavimab abolendo la necessità di effettuare la sierologia per anticorpi anti-SARS-CoV-2 e lasciando al clinico la decisione di trattamento in base alla valutazione del singolo paziente, in considerazione dei seguenti elementi:

- impossibilità di definire uno specifico livello di anticorpi che rappresenti un cut-off affidabile relativamente alla presenza o all'assenza di protezione dall'infezione;
- la selezione dei pazienti a rischio da candidare alla PrEP è affidata ad un ambito altamente specialistico.

Casirivimab + imdevimab (Ronapreve®, Roche) [EV o, in alternativa, SC²¹]

Il farmaco è disponibile per questa indicazione da agosto 2022. Va somministrato secondo il seguente schema posologico:

dose iniziale: 600 mg di casirivimab + 600 mg di imdevimab;

dosi successive: 300 mg di casirivimab + 300 mg di imdevimab in un'unica somministrazione.

Le dosi successive possono essere effettuate ogni 4 settimane fino a quando la profilassi non risulta più necessaria²².

¹⁹ Per sierologia negativa si intende dosaggio di anticorpi IgG anti-Spike valutato come assente o al di sotto della sensibilità del metodo impiegato.

²⁰ Levin MJ et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. NEJM 2022; 386:2188-200.

²¹ L'RCP di Ronapreve® raccomanda di utilizzare la via di somm. sottocutanea solo se la somm. endovenosa non sia fattibile e comporti un ritardo nel trattamento

²² L'RCP di Ronapreve® riporta che "non esistono dati sulla somministrazione a dosi ripetute oltre le 24 settimane (6 dosi)". Tale informazione è ripresa nel registro web based AIFA che però non presenta blocchi alla prescrizione oltre le 6 dosi.

Nell'indicazione: profilassi post-esposizione (PEP) 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, l'unico anticorpo disponibile è:

Casirivimab + imdevimab (Ronapreve®, Roche) [EV o, in alternativa, SC²³]

Il farmaco è disponibile per questa indicazione da agosto 2022. Va somministrato in un'unica dose (600 mg di casirivimab + 600 mg di imdevimab).

Per entrambe le associazioni, l'uso clinico è consentito, con prescrizione mediante registro web AIFA dedicato, nei pazienti che presentano almeno uno dei fattori di rischio di sviluppare una forma di COVID-19 grave indicati in Tabella 3:

Tabella 3. Fattori che indicano un rischio elevato di evoluzione verso una forma grave di COVID-19 per la prescrizione di tixagevimab/cilgavimab (PrEP) e casirivimab/imdevimab (PrEP e PEP). Al fine della prescrizione almeno uno deve essere presente.

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

²³ L'RCP di Ronapreve® raccomanda di utilizzare la via di somm. sottocutanea solo se la somm. endovenosa non sia fattibile e comporti un ritardo nel trattamento

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

Come già ricordato, i dati più recenti sull'epidemiologia della variante Omicron contenuti nella flash survey dell'ISS pubblicata il 16 settembre 2022 (dato aggiornato al 6 settembre) evidenziano la presenza nella nostra regione di una netta prevalenza della variante BA.5.

Rispetto all'epidemiologia e all'efficacia neutralizzante *in vitro* di Evusheld® e Ronapreve® nei confronti delle varianti di SARS-CoV2 attualmente circolanti, si rimanda alla Figura 1 di pag. 9 del presente documento; attualmente, quindi, solo Evusheld® risulta impiegabile nell'ambito della profilassi di COVID-19.

Come organizzare la prescrizione e la somministrazione a livello locale

Essendo la profilassi rivolta ad una popolazione molto selezionata la cui gestione prevede frequenti controlli specialistici (grave stato di compromissione del sistema immunitario) il G.d.L. ha ritenuto che l'individuazione dei pazienti candidati alla PrEP e la gestione della somministrazione debbano essere effettuate direttamente dagli specialisti che hanno in carico i pazienti con tali caratteristiche.

A livello delle singole realtà locali sono state demandate l'individuazione di:

- specialisti da coinvolgere nella prescrizione e a cui attivare le credenziali di accesso al registro AIFA per la prescrizione;
- modalità organizzative per l'approvvigionamento e la somministrazione del farmaco.

La decisione di effettuare o meno la profilassi (PrEP o PEP) deve sempre considerare:

- l'epidemiologia locale rispetto alle varianti presenti e al loro lignaggio;
- l'assenza di infezione da SARS-CoV2 in atto.