



**Antivirali e anticorpi monoclonali
nella terapia del COVID-19 di grado
lieve/moderato a rischio di progressione
verso forme gravi**

Documento di indirizzo regionale

a cura del Gruppo di Lavoro regionale

Documento PTR n. 332

Gennaio 2022

Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi nell'adulto 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, di cui si attende la disponibilità per fine gennaio) per la terapia domiciliare della COVID-19 di recente insorgenza di grado lieve-moderato a rischio di evoluzione verso una forma grave, alla luce dell'attuale scenario che vede l'emergenza della variante omicron di SARS-CoV2.

Gli **anticorpi monoclonali (mAb)** disponibili¹ sono:

- l'associazione di **bamlanivimab-etesevimab**, (Eli Lilly),
- l'associazione di **casirivimab-imdevimab** (Ronapreve®, Regeneron/Roche),
- l'anticorpo monoclonale **sotrovimab** (Xevudy®, GlaxoSmithKline).

Indicazioni dei mAb: soggetti di età ≥ 12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza (comunque da non oltre 7 gg[^]) e presenza di almeno un fattore di rischio fra quelli elencati di seguito. 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.

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

BMI ≥ 30 kg/m ²	BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche (es. asma, soggetti affetti da fi-brosi polmonare o che necessitano di O ₂ terapia per ragioni differenti da SARS CoV2, ecc.)	Immunodeficienze primitive o secondarie
Insufficienza renale cronica, inclusa dialisi peritoneale o emodialisi	Malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione arteriosa con concomitante danno d'organo)	Epatopatia cronica
Diabete mellito non controllato (HbA1c $\geq 9,0\%$ ovvero 75 mmol/mol) o con complicanze croniche	Malattia del neurosviluppo e patologie neurodegenerative	Emoglobinopatie
Età > 65 aa: è un fattore di rischio sufficiente per il trattamento, tuttavia la decisione clinica si dovrà basare sulla valutazione complessiva del paziente.		

[^] la scheda tecnica di sotrovimab prevede che la somministrazione avvenga entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi

¹ Attualmente casirivimab-imdevimab e sotrovimab possiedono un'AIC europea e sono collocati in classe Cnn, per cui non è necessaria l'acquisizione del consenso informato del paziente al trattamento. Rimane necessario per bamlanivimab/etesevimab trattandosi di un farmaco non ancora in commercio ma autorizzato per l'uso emergenziale.

I farmaci antivirali disponibili sono:

- **remdesivir** (Veklury®, Gilead),
- **molnupiravir** (Lagevrio®, MSD),

L'associazione nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, Pfizer) dovrebbe essere disponibile entro la fine di gennaio 2022.

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 gg** e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave”.²

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 gg** dall'insorgenza dei sintomi. 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.

E' inoltre 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).

Per gli antivirali l'uso clinico è consentito, con prescrizione mediante registro web AIFA, nei pazienti che presentano almeno uno dei seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione a malattia grave:

BMI \geq 30 kg/m ²	broncopneumopatia grave	Immunodeficienze primaria o acquisita
Insufficienza renale cronica, (esclusi pazienti in dialisi o con eGFR <30 mL/min/1.73 m ²)	malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)	Epatopatia cronica (solo remdesivir)
Diabete mellito non compensato	patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva	

² Il farmaco è inoltre indicato per il “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”

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

Considerati:

- l'attuale prevalenza della variante omicron che, nella nostra regione, è stimata intorno all'80% ed in ulteriore rapido incremento, per cui ci si attende che a breve sostituisca in toto la variante delta;
- i dati disponibili, derivanti esclusivamente da studi *in vitro*, che indicano che fra gli anticorpi monoclonali/loro associazioni attualmente disponibili, solo sotrovimab mantiene un'efficacia neutralizzante nei confronti di tale variante, seppur con una probabile parziale riduzione, mentre sia le associazioni casirivimab/imdevimab che bamlanivimab/etesevimab non risultano efficaci;
- la presenza di varianti non sembra avere influenza, allo stato attuale delle conoscenze, sulla risposta agli antivirali, in quanto questi agiscono bloccando la sintesi dell'RNA virale durante la sua replicazione all'interno delle cellule.

Raccomandazioni generali (formulate dal GdL sulla base delle considerazioni sopra riportate)

- Ove si ritenga indicato l'uso di un anticorpo monoclonale nei pazienti con COVID-19 lieve/moderata a rischio di evoluzione verso una malattia grave è **preferibile utilizzare sotrovimab**, se non è possibile procedere in tempi rapidi all'analisi delle varianti delta ed omicron su tampone molecolare.
- In questa fase di transizione in cui è ancora possibile la co-presenza della variante delta, si può considerare l'uso delle associazioni bamlanivimab/etesevimab e casirivimab/imdevimab nelle realtà in cui è possibile procedere in tempi rapidi all'analisi delle varianti delta ed omicron su tampone molecolare.

Tenuto conto della limitata disponibilità a livello nazionale e regionale sia degli anticorpi monoclonali sia degli antivirali, ai fini di individuare i pazienti con COVID-19 lieve/moderata che possono trarre il maggior beneficio dall'accesso precoce alla terapia farmacologica, il GdL ritiene utile adottare, con alcune modifiche, i criteri recentemente introdotti dall'NIH per l'individuazione dei pazienti da avviare prioritariamente al trattamento.

Tali criteri comprendono 4 differenti livelli di rischio in ordine decrescente di priorità da 1 a 4.

Pazienti da avviare prioritariamente al trattamento (Criteri NIH^{oo} modificati)

Livello 1

1A soggetti **immunocompromessi[§]** per i quali non ci si attende lo sviluppo di una risposta anticorpale adeguata alla vaccinazione o all'infezione da SARS-CoV-2 a causa della loro condizione clinica, indipendentemente dallo stato vaccinale;

1B soggetti **NON vaccinati o che non hanno completato il ciclo vaccinale primario**, ad alto rischio di malattia grave e cioè: età ≥75 anni, età ≥65 anni + almeno 1 fattore di rischio clinico, BMI ≥ 30 kg/m² a prescindere dall'età.

Livello 2

soggetti **NON vaccinati a rischio di malattia grave** non inclusi nel Livello 1 (età ≥65 anni o età <65 anni con fattori di rischio clinico).

Livello 3







soggetti **vaccinati* ad alto rischio di malattia grave** (età ≥75 anni o età ≥65 anni + almeno 1 fattore di rischio clinico).

Livello 4

soggetti **vaccinati* a rischio di malattia grave** (età ≥65 anni o età <65 anni con fattori di rischio clinico).

* gli individui vaccinati da oltre 120 gg che non hanno ricevuto una dose booster di vaccino essendo probabilmente a maggior rischio di malattia grave dovrebbero avere la priorità per il trattamento all'interno di questo livello.

Raccomandazioni del GdL regionale rispetto alle priorità con cui avviare al trattamento con mAb e antivirali i pazienti con COVID lieve moderato

Livelli di priorità	Raccomandazioni
<p>rischio massimo di evoluzione verso una malattia grave</p> <p>Livello 1A</p> <p>Rischio alto</p> <p>Livello 1B</p>	<p>—  Sotrovimab 500 mg infusione ev (con priorità per livello 1A)</p> <p>→ se Sotrovimab è controindicato o non disponibile:</p> <p> Remdesivir 200 mg ev il 1° gg, 100 mg ev il 2° e 3° gg (se i sintomi sono insorti da non più di 7 gg)</p> <p>→ se Remdesivir è controindicato o non disponibile:</p> <p> Molnupiravir 4 cps (da 200 mg) ogni 12 ore per 5 gg (se i sintomi sono insorti da non più di 5 gg)</p>
<p>Rischio intermedio</p> <p>Livello 2</p>	<p>—  Remdesivir 200 mg ev il 1° gg, 100 mg ev il 2° e 3° gg (se i sintomi sono insorti da non più di 7 gg)</p> <p>→ se Remdesivir è controindicato o non disponibile:</p> <p> Molnupiravir 4 cps (da 200 mg) ogni 12 ore per 5 gg (se i sintomi sono insorti da non più di 5 gg)</p>
<p>Rischio minore</p> <p>Livello 3 e 4</p>	<p> Molnupiravir 4 cps (da 200 mg) ogni 12 ore per 5 gg (se i sintomi sono insorti da non più di 5 gg)</p>

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.

^{oo} The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Interim Statement on Patient Prioritization for Outpatient Anti-SARS-CoV-2 Therapies or Preventive Strategies When There Are Logistical or Supply Constraints. Last Updated: December 23, 2021 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>

[§] per la definizione si veda la pagina successiva

§ Soggetti immunocompromessi per i quali non ci si attende lo sviluppo di una risposta immunitaria adeguata alla vaccinazione o all'infezione a causa della loro condizione clinica:

- pazienti che stanno assumendo o hanno assunto, entro 1 anno, terapie di deplezione delle cellule B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab)
- pazienti che ricevono inibitori della tirosin-chinasi Bruton (ibrutinib, acalabrutinib.....)
- pazienti trattati con CAR-T
- trapiantati di cellule ematopoietiche che hanno sviluppato un graft vs host o che stanno assumendo farmaci immunosoppressivi per un'altra indicazione
- pazienti con neoplasie ematologiche attive
- trapiantati di polmone
- trapiantati di organo solido diverso dal polmone (entro 1 anno)
- 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 HIV non trattato con conta dei linfociti T CD4 <50 cellule/mm³

Gruppo di lavoro

AUSL Piacenza:

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

AUSL e AOU Parma

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

AUSL Reggio Emilia

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

AUSL e AOU Modena

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

AUSL e AOU Bologna

Ermini Giuliano MMG
Gordini Giovanni Pronto Soccorso
Morini Beatrice USCA
Savini Denis Farmacista
Viale Pierluigi Malattie Infettive

AUSL e AOU Ferrara

Cariani Daniele Pronto Soccorso
Catapano Luca MMG
Libanore Marco Malattie Infettive

Previati Rita Pronto Soccorso

AUSL Romagna

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

DG Sanità RER

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