



Regione Toscana



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI COVID-19 CON ANTICORPI MONOCLONALI

Sommario

A. Premessa	2
B. Criteri eleggibilità	2
C. Percorso di presa in carico	3
- Arruolamento dei pazienti	3
- Prescrizione: Centro di Riferimento per la Prescrizione	4
- Somministrazione	4
- Follow-up pazienti trattati	4
D. Farmacovigilanza	5
E. Distribuzione	5
F. Riferimenti normativi	6
G. Allegati	6

A. Premessa

Bamlanivimab, etesevimab, prodotti dall'azienda farmaceutica Eli Lilly, e casirivimab e imdevimab, prodotti dall'azienda farmaceutica Regeneron/Roche, sono anticorpi monoclonali progettati per legarsi alla proteina *spike* di SARS-CoV-2 in modo da impedire al virus di penetrare nelle cellule dell'organismo. Legandosi a diverse parti della proteina *spike*, il loro utilizzo in associazione (bamlanivimab-etesevimab e casirivimab-imdevimab) può avere un effetto maggiore rispetto all'uso in monoterapia. Al momento risultano in corso di studio numerosi anticorpi monoclonali prodotti da diverse Ditte farmaceutiche e in fase di approvazione da parte degli enti regolatori internazionali e nazionali.

I dati degli studi ad oggi pubblicati indicano l'assenza di beneficio nei pazienti ospedalizzati con fase avanzata di malattia, mentre l'utilizzo in contesti più precoci è stato associato a una riduzione della carica virale con evidenze preliminari di riduzione del numero di ospedalizzazioni, visite e accessi in Pronto Soccorso.

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco in data 04/02/2021 (GU n° 58 del 09/03/2021), pur considerando l'immatunità dei dati e la conseguente incertezza rispetto all'entità del beneficio offerto da tali farmaci, ha ritenuto opportuno, in considerazione della situazione di emergenza, rendere disponibile un'opzione terapeutica ai soggetti non ospedalizzati che, pur avendo una malattia lieve/moderata risultano ad alto rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19 con conseguente aumento delle probabilità di ospedalizzazione e/o morte. Specificando che si tratta, in particolare, di un setting a rischio per il quale attualmente non è disponibile alcun trattamento standard di provata efficacia. Dunque, con il Decreto del Ministero della salute del 6 febbraio 2021 è stata autorizzata la temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19. Inoltre, con DETERMINA AIFA del 9 marzo 2021 sono state definite le modalità e le condizioni di impiego di bamlanivimab in monoterapia, in quanto rappresenta ad ora l'unico anticorpo di pronta disponibilità in attesa delle combinazioni.

Lo scopo del presente documento è quello di definire il percorso organizzativo necessario a garantire la corretta individuazione e gestione dei pazienti candidabili al trattamento con gli anticorpi monoclonali. Si specifica inoltre che tale documento è suscettibile di modifiche o aggiornamenti sulla base di nuovi dati e/o disposizioni da parte degli enti nazionale deputati.

B. Criteri eleggibilità

La popolazione candidabile al trattamento dovrà essere rappresentata unicamente da 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 (e comunque da non oltre 10 giorni) e presenza di almeno uno dei fattori di rischio (o almeno 2 se uno di essi è l'età >65 anni) elencati nella tabella sottostante ripresa dall'allegato 1 della determina AIFA.

Criteria di selezione dei pazienti

Tabella 1. Criteri di selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVID-19 inclusi nel DM del 6 febbraio 2021 (GU n. 32 del 8-2-2021).
<ul style="list-style-type: none">• BMI_≥35
<ul style="list-style-type: none">• Soggetti cronicamente sottoposti a dialisi peritoneale o emodialisi
<ul style="list-style-type: none">• Diabete mellito non controllato (HbA1c_≥9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
<ul style="list-style-type: none">• Immunodeficienze primitive
<ul style="list-style-type: none">• Immunodeficienze secondarie con particolare riguardo ai pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure.
<ul style="list-style-type: none">• _≥65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio)
<ul style="list-style-type: none">• _≥ 55 anni con<ul style="list-style-type: none">○ malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)○ BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di O₂-terapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
12-17 anni con: <ul style="list-style-type: none">• BMI _≥ 85esimo percentile per età e genere;• anemia falciforme;• malattie cardiache congenite o acquisite;• malattia del neurosviluppo,• dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc);• asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.
Sono esclusi soggetti ricoverati per COVID-19, o che ricevono ossigenoterapia per COVID-19

C. Percorso di presa in carico

- Arruolamento dei pazienti

L'individuazione dei pazienti positivi sintomatici/paucisintomatici candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali è compito dei MMG/PLS. Al fine di garantire una tempestiva presa in carico del paziente, l'identificazione precoce dei soggetti che potrebbero soddisfare i criteri di eleggibilità, può avvenire anche da parte dei medici delle USCA, sempre in accordo con il MMG/PLS. Il medico effettua tempestivamente la prescrizione di un tampone molecolare o antigenico rapido di terza generazione per ottenere la conferma diagnostica.

L'individuazione precoce dei soggetti eleggibili può avvenire inoltre anche da parte del medico del PS, se il Presidio Ospedaliero è in grado di garantire l'attesa del paziente presso i propri locali "bolla" fino all'arrivo del referto di conferma del test diagnostico.

Il medico in base ai criteri della "Scheda di pre-arruolamento" (allegato 1 - al presente documento) verifica l'eleggibilità al trattamento ed informa l'assistito della possibilità di effettuare un trattamento con anticorpi monoclonali. Il medico che effettua il pre-arruolamento del paziente prende contatto con il centro specialistico di riferimento (elenco in calce) per la presa in carico dell'assistito a cui deve seguire, se tecnicamente possibile, un contatto in televisita con lo specialista, da effettuarsi con la piattaforma unica regionale (<https://televisita.sanita.toscana.it>).

Qualora il paziente o il centro di riferimento per la prescrizione (CRP) non siano in grado di effettuare la consulenza da remoto, il medico che seleziona il soggetto eleggibile, potrà inviare la scheda di pre-arruolamento alla mail della UU.OO di malattie infettive di competenza territoriale (in formato criptato nel rispetto della normativa sulla privacy).

- **Prescrizione: Centro di Riferimento per la Prescrizione**

La verifica delle condizioni di eleggibilità e la prescrizione della terapia sono responsabilità del Medico Specialista del CRP individuati dalla Regione.

Il CRP dovrà garantire un orario di apertura coerente con i volumi di attività e dovrà coordinarsi con i punti di somministrazione per la notifica di prenotazione dell'atto terapeutico.

In caso di pazienti autonomi verrà suggerito loro di recarsi con un mezzo proprio al Presidio Ospedaliero di riferimento e dovrà essere indicato il percorso esatto da seguire per l'arrivo presso il setting di somministrazione.

La prenotazione sarà utilizzata come dichiarazione per poter interrompere l'isolamento fiduciario del paziente. Qualora il paziente non sia autosufficiente per i trasferimenti il CRP potrà prendere contatto con la centrale operativa territorialmente competente al fine di organizzare il trasporto con mezzo idoneo.

Gli specialisti del CRP sono tenuti inoltre alla:

- compilazione del Registro AIFA (art. 1, comma 2, del decreto del Ministro della di salute 6 febbraio 2021) secondo le indicazioni riportate nel sito <https://servizionline.aifa.gov.it>
- acquisizione del consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dalle singole Aziende Sanitarie.

- **Somministrazione**

La somministrazione deve essere effettuata entro un massimo di 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi. I setting di somministrazione potranno essere afferenti alle stesse UU.OO di Malattie Infettive dei CRP o anche in altre UU.OO dedicate alla somministrazione del farmaco.

Le Aziende dovranno garantire percorsi dedicati e separati per l'accesso di questi pazienti.

Il setting infusionale dovrà garantire un orario di apertura coerente con i volumi di attività previsti.

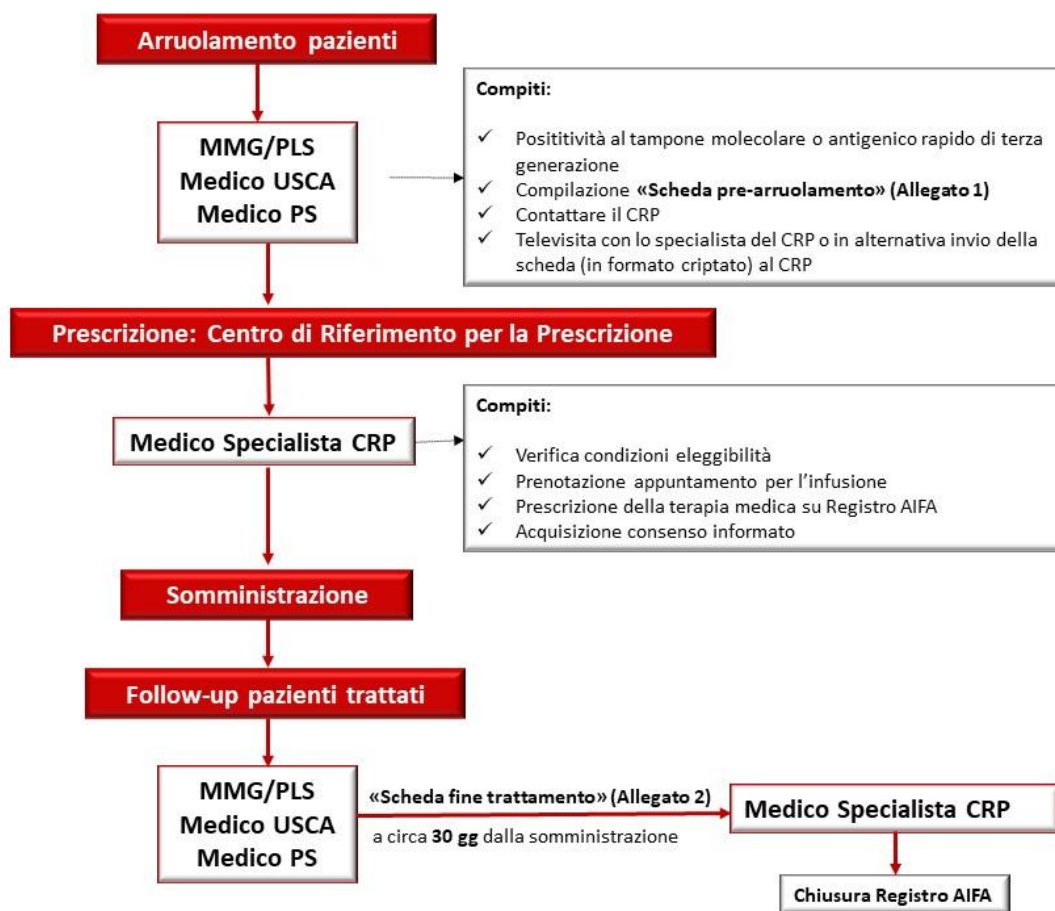
L'infusione endovenosa degli anticorpi deve rispettare i criteri definiti dalle schede RCP (riassunto caratteristiche del prodotto) delle Ditte produttrici. Sia l'infusione che la successiva osservazione devono essere effettuate in setting che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi.

Il paziente dovrà rimanere in isolamento fiduciario anche dopo la somministrazione degli anticorpi monoclonali ed eseguire i tamponi prescritti dal MMG/PLS secondo le tempistiche già previste dalle vigenti normative.

- **Follow-up pazienti trattati**

Il MMG/PLS anche in collaborazione con il medico USCA di riferimento, provvederà a garantire la sorveglianza secondo le disposizioni vigenti per i pazienti affetti da COVID e a compilare la "Scheda fine trattamento" (da intendersi come scheda di follow up) a circa 30 gg dalla somministrazione degli anticorpi monoclonali (allegato 2 - al presente documento). Questa dovrà essere inviata al Medico Specialista del CRP che provvederà alla chiusura del trattamento nel Registro AIFA.

Flowchart percorso di presa in carico del paziente



D. Farmacovigilanza

Tutte le sospette reazioni avverse da anticorpi monoclonali rilevate dagli operatori sanitari o riportate dal paziente devono essere opportunamente segnalate, o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza, o attraverso i canali ordinari della rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA. Si ricorda che al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

E. Distribuzione

Il Ministero della Salute sulla base dell'incidenza dei nuovi casi covid-19 nelle varie regioni ripartisce le dosi disponibili in Italia ed organizza la distribuzione alle varie Regioni. Le fiale assegnate alla Toscana sono suddivise considerando il numero di pazienti lievi e paucisintomatici in ogni provincia nelle due settimane precedenti. Gli anticorpi monoclonali verranno direttamente consegnati dalle aziende farmaceutiche alle U.O. Farmacia delle strutture individuate a cui sono afferenti gli specialisti CRP, previa comunicazione del settore politiche del farmaco della regione Toscana. Il medico specialista del CRP dovrà contattare il farmacista, individuato dall'azienda sanitaria, per le modalità di approvvigionamento.

La dispensazione degli anticorpi monoclonali dovrà avvenire come da modalità previste dalla propria azienda sanitaria e compilando la Scheda di Dispensazione Farmaco prevista dal Registro di monitoraggio AIFA.

F. Riferimenti normativi

- Decreto del Ministero della salute del 6 febbraio 2021 (GU Serie Generale n.32 del 08-02-2021)
- DETERMINA dell' Agenzia Italiana del Farmaco del 9 marzo 2021 (GU n° 58 del 09/03/2021)
- Parere CTS AIFA su anticorpi monoclonali:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/parere_cts_monoclonali_04.02.2021.pdf/68737075-6f07-2a43-7f94-0bc55f2e38f1 (ultimo accesso: 18/03/2021)

G. Allegati

- Allegato 1: Scheda pre-arruolamento
- Allegato 2: Scheda fine trattamento
- Elenco CRP



Regione Toscana



SHEDA DI PRE-ARRUOLAMENTO DA INVIARE AL CENTRO SPECIALISTICO AUTORIZZATO ALLA SOMMINISTRAZIONE DI ANTICORPI MONOCLONALI PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA COVID 19.

PROPONENTE AL TRATTAMENTO:

 MMG **MED USCA** **MEDICO PRONTO SOC.**

COGNOME PAZIENTE:	
NOME PAZIENTE:	
DATA DI NASCITA:	
GENERE (M/F):	CODICE FISCALE:
RECAPITO TELEFONICO PAZIENTE O DEL CAREGIVER:	

SCHEDA ELEGGIBILITA' E COMPILAZIONE DATI CLINICI

POSITIVITA' AL TEST MOLECOLARE O TEST ANTIGENICO DI 3^ GENERAZIONE PER SARS-CoV2	SI	NO
DATA DEL TEST	___/___/___	
DATA ESORDIO DEI SINTOMI	___/___/___	
SINTOMI DA COVID DI GRADO LIEVE O MODERATO	SI	NO (NON ELEGGIBILE)
SELEZIONARE ALMENO UNO DI QUESTI SINTOMI DA COVID-19	FEBBRE	
	TOSSE	
	AGEUSIA/DISGEUSIA	
	ANOSMIA	
	FARINGODINIA	
	ASTENIA	
	CEFALEA	
	MIALGIE	
	SINTOMI GASTROINTESTINALI	
SATURAZIONE O2 (SpO2) IN ARIA AMBIENTE (INDICARE IL VALORE RICHIESTO)		
PAZIENTE GIA' SOTTOPOSTO A VACCINAZIONE PER SARS-CoV2	SI	NO
SE ALLA DOMANDA SOPRA LA RISPOSTA E' SI, INDICARE IL VACCINO UTILIZZATO (INDICARE TRA LE OPTIONI PREVISTE APPONENDO IL SEGNO X)	COMIRNATY (PFIZER-BIONTECH)	
	MODERNA	
	ASTRA-ZENECA	
	ALTRO (SPECIFICARE)	
SE SI, SONO STATE FATTE TUTTE LE DOSI PREVISTE	SI	NO
SE SI, INDICARE LA DATA DI SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO (SE SONO STATE FATTE TUTTE LE DOSI INDICARE LA DATA DELL'ULTIMA	___/___/___	
IL PAZIENTE NECESSITA DI OSSIGENOTERAPIA CRONICA PER COMORBIDITA' NON CORRELATE AL COVID-19	SI	NO
SE SI ALLA DOMANDA SOPRA, HA AVUTO UN INCREMENTO DI OSSIGENO A SEGUITO DELL'INSORGENZA DI COVID-19?	SI (NON ELEGGIBILE)	NO



Regione Toscana



SEZIONE PER PAZIENTI DI ETA' 12 - 17 ANNI (DEVE SUSSISTERE ALMENO 1 CRITERIO)

IL BMI E' \geq ALL 85° PERCENTILE PER ETA' E GENERE	SI	NO
IL SOGGETTO E' CRONICAMENTE SOTTOPOSTO A EMODIALISI O A DIALISI PERITONEALE	SI	NO
IL SOGGETTO HA UN DIABETE MELLITO NON CONTROLLATO (HbA1c \geq 9,0% o 75 mmol/mol) O CON COMPLICANZE CRONICHE	SI	NO
IL SOGGETTO HA UN'IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA	SI	NO
IL PAZIENTE HA UN'IMMUNODEFICIENZA SECONDARIA (CON PARTICOLARE RIGUARDO A PAZIENTE ONCO-EMATOLOGICI IN TRATTAMENTO CON FARMACI MIELO/IMMUNOSOPPRESSIVI, MIELOSOPPRESSIVI O A MENO DI 6 MESI DALLA SOSPENSIONE DELLE CURE	SI	NO
IL SOGGETTO E' AFFETTO DA ANEMIA FALCIFORME (INDICARE SÌ O NO)	SI	NO
IL SOGGETTO E' AFFETTO DA MALATTIA CARDIACA CONGENITA O ACQUISITA	SI	NO
IL SOGGETTO E' AFFETTO DA MALATTIA DEL NEUROSVILUPPO	SI	NO
IL SOGGETTO E' DIPENDENTE DA DISPOSITIVO TECNOLOGICO (p. es. soggetto con tracheotomia, gastrotomia, etc..)	SI	NO
IL SOGGETTO E' AFFETTO DA ASMA O DA ALTRA MALATTIA RESPIRATORIA CHE RICHIEDE MEDICAZIONI GIORNALIERE PER IL SUO CONTROLLO	SI	NO



Regione Toscana



Servizio
Sanitario
della
Toscana

SEZIONE PER PAZIENTI DI ETA' \geq A 18 ANNI (DEVE SUSSISTERE ALMENO 1 CRITERIO)

IL SOGGETTO HA UN BMI \geq 35 Kg/m ²	SI	NO
IL SOGGETTO E' CRONICAMENTE SOTTOPOSTO A DIALISI PERITONEALE O A EMODIALISI	SI	NO
IL SOGGETTO HA UN DIABETE MELLITO NON CONTROLLATO (HbA1c \geq 9,0% o 75 mmol/mol) O CON COMPLICANZE CRONICHE	SI	NO
IL SOGGETTO HA UN'IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA	SI	NO
IL PAZIENTE HA UN'IMMUNODEFICIENZA SECONDARIA (CON PARTICOLARE RIGUARDO A PAZIENTE ONCO-EMATOLOGICI IN TRATTAMENTO CON FARMACI MIELO/IMMUNOSOPPRESSIVI, MIELOSOPPRESSIVI O A MENO DI 6 MESI DALLA SOSPENSIONE DELLE CURE	SI	NO

CRITERIO VALIDO SOLO PER PAZIENTI DI ETA' \geq A 55 ANNI

MALATTIA CEREBROVASCOLARE INCLUSA IPERTENSIONE CON DANNO D'ORGANO NOTA:	SI	NO
BPCO E/O ALTRA MALATTIA RESPIRATORIA CRONICA (FIBROSI POLMONARE O PAZIENTE CHE NECESSITA DI O2 TERAPIA PER RAGIONI DIFFERENTI DAL SARS-CoV2	SI	NO

ORA _____ DATA _____

TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO PROPONENTE



**SCHEDA FINE TRATTAMENTO DA INVIARE AL CENTRO SPECIALISTICO
AUTORIZZATO ALLA SOMMINISTRAZIONE DI ANTICORPI MONOCLONALI PER
IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA COVID 19.**

COGNOME PAZIENTE:	
NOME PAZIENTE:	
DATA DI NASCITA:	
GENERE (M/F):	CODICE FISCALE:
RECAPITO TELEFONICO PAZIENTE O DEL CAREGIVER:	

La scheda di fine trattamento è da intendersi come scheda di follow up da eseguire a circa 1 mese dalla somministrazione degli anticorpi monoclonali attraverso un contatto a distanza (per es. per via telefonica) con il paziente. La data di fine trattamento deve intendersi come data di compilazione di questa scheda di monitoraggio.

DATA FINE TRATTAMENTO	____/____/____	
CAUSA DEL FINE TRATTAMENTO	GUARIGIONE	
	RICOVERO OSPEDALIERO O ACCESSO AL PS	
	DECESSO	
SE SELEZIONATO RICOVERO OSPEDALIERO O ACCESSO AL PS, indicare:		
DATA OSPEDALIZZAZIONE/ACCESSO AL PS	____/____/____	
CAUSA DELL'OSPEDALIZZAZIONE/ACCESSO AL PS (è possibile selezionare entrambi i criteri)	CAUSA CORRELATA AL COVID-19	
	CAUSA NON CORRELATA AL COVID-19	
SE SELEZIONATO DECESSO, indicare:		
DATA DEL DECESSO	____/____/____	
CAUSA DEL DECESSO (è possibile selezionare entrambi i criteri)	CAUSA CORRELATA AL COVID-19	
	CAUSA NON CORRELATA AL COVID-19	
ESITO TEST MOLECOLARE O TEST ANTIGENICO DI TERZA GENERAZIONE	POSITIVO	NEGATIVO
DATA DEL TEST	____/____/____	
IL PAZIENTE HA AVUTO UNA REAZIONE NOCIVA E NON VOLUTA AL MEDICINALE?*	SI	NO
SE SÌ ALLA DOMANDA PRECEDENTE, SPECIFICARE IL TIPO DI REAZIONE AVVERSA	REAZIONE DA IPERSENSIBILITÀ	
	REAZIONE DA INFUSIONE	
	RASH CUTANEO	
	PRURITO	
	NAUSEA	
	VOMITO	
	DIARREA	
	VERTIGINI	
	CEFALEA	
ALTRO		
SE INDICATO ALTRO ALLA DOMANDA PRECEDENTE, SPECIFICARE IL TIPO DI REAZIONE AVVERSA	_____	
LA REAZIONE AVVERSA E' STATA GRAVE?	SI	NO

* Tutte le sospette reazioni avverse da anticorpi monoclonali rilevate dagli operatori sanitari o riportate dal paziente devono essere opportunamente segnalate, o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza, o attraverso i canali ordinari messi a disposizione dall'AIFA quali strumenti indispensabili per confermare la sicurezza di tali medicinali (www.vigifarmaco.it).

DATA _____

TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO PROPONENTE _____

CENTRI OSPEDALIERI ABILITATI ALLA PRESCRIZIONE DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI (*bamlanivimab*) - Determina AIFA DG n. 274/2021 GU n.58 -

Aggiornamento 10.03.2021

Azienda	Presidio Ospedaliero	Centro Ospedaliero	Responsabile Centro
AOU Careggi		SODC Malattie Infettive e Tropicali	Prof. Alessandro Bortoloni
AOU Pisana		U.O. Malattie Infettive	Prof. Francesco Menichetti
AOU Senese		UOC Malattie Infettive e Tropicali	Prof. Mario Tumbarello
Azienda UsI Toscana Centro	P.O. S.M. Annunziata - Ponte a	SOC Malattie Infettive I - SOS Malattie infettive	Dr. Di Pietro Massimo Antonio
	P.O. di Empoli	SOC Malattie Infettive I - SOS Malattie infettive S. Giuseppe	Dr. Esperti Francesco Camillo
	P.O. San Jacopo di Pistoia	SOC Malattie Infettive II - SOS Malattie Infettive S.J.	Dr. Blanc Pierluigi
	P.O. Santo Stefano Prato	SOC Malattie Infettive II - SOS Malattie Infettive S. Stefano	Dr.ssa Acquilini Donatella
Azienda UsI Toscana Nord Ovest	P.O. Nuovo Ospedale Apuane - Civile Massa	UO Malattie infettive Ospedale Massa	Dr.ssa Vincenti Antonella
	P.O. Spedali Riuniti di Livorno	UO Malattie Infettive	Dr. Sani Spartaco
	P.O. S. Luca - Piana di Lucca	UO Malattie infettive	Dr. Luchi Sauro
Azienda UsI Toscana Sud Est	P.O. San Donato - Arezzo	UO Malattie infettive	Dr. Danilo Cecconi
	P.O. Misericordia - Grosseto	UO Malattie infettive	Dr.ssa Cesira Nencioni