



**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 Marzo 2023*

## 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  
Riccomi 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 ed aggiornato periodicamente dal GdL della Regione Emilia-Romagna, si propone di definire una strategia terapeutica condivisa per l'utilizzo degli anticorpi monoclonali e degli antivirali disponibili (remdesivir 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. Il Documento non affronta il problema dell'uso off label di questi farmaci (per indicazione, per dose o per uso associato). Tali situazioni dovranno essere gestite caso per caso, applicando le regole dell'uso off label dei farmaci o nell'ambito di studi clinici.

Inoltre, il Documento prende in esame 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 5 novembre 2022 l'associazione tixagevimab/cilgavimab è stata approvata anche per l'uso terapeutico nei pazienti con COVID-19 lieve/moderata a rischio di evoluzione verso una forma grave.

### 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**)<sup>1</sup> 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).

- **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).

<sup>1</sup> 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.

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** attualmente disponibili sono:

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

#### **Indicazioni e dosaggi degli antivirali:**

**Remdesivir:** "Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), pazienti **adulti ed adolescenti di età pari o superiore a 12 anni**<sup>2</sup> (e peso pari ad almeno 40 kg), non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza di 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>3</sup>

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.

**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.

---

<sup>2</sup> A partire dal 09.11.2022 a seguito di decisione della CTS il Registro web based di remdesivir è stato modificato al fine di consentire la prescrizione del farmaco a partire dai 12 anni di età (e peso  $\geq 40$  kg)

<sup>3</sup> Il farmaco è inoltre indicato per il 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.

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>4</sup> 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  $\geq 30$  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](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.

**Molnupiravir:** per quanto riguarda questo farmaco, il CHMP di EMA ha da poco completato la revisione dei dati di efficacia disponibili per l'uso nel 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 e nella riunione del 20-23 febbraio 2023, ha espresso parere negativo a concedere al farmaco l'Autorizzazione all'immissione in Commercio ordinaria. Dopo aver valutato i dati disponibili (in particolare lo studio MOVEOUT<sup>5</sup>, compresa l'analisi finale dei dati non ancora

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

<sup>5</sup> Bernal AJ et al. NEJM 2022; 386:509-20.

pubblicata, e lo studio PANORAMIC<sup>6</sup>), il CHMP ha concluso che non è stato confermato/dimostrato un beneficio clinico di molnupiravir in termini di riduzione del rischio di ospedalizzazione o morte, inoltre lo studio PANORAMIC essendo in aperto non era adeguato per valutare la riduzione della durata della malattia o del tempo di recupero (esito autovalutato dai pazienti<sup>7</sup>). Inoltre, il CHMP ha affermato che i dati disponibili non consentono di identificare un sottogruppo specifico di pazienti in cui possa esservi tale beneficio. Non sono emersi problemi di sicurezza correlati al trattamento<sup>8</sup>.

La CTS di AIFA, tenuto conto del parere del CHMP ha stabilito che - analogamente a quanto deciso dalla maggior parte dei Paesi europei nei quali era stata prevista un'autorizzazione all'uso emergenziale - l'utilizzo di molnupiravir in pazienti Covid-19 debba essere sospeso. Il registro AIFA per la prescrizione del farmaco è stato quindi chiuso. La relativa Determina è stata pubblicata nella G.U. n. 62 del 14.03.2023<sup>9,10</sup>.

**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>11</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>12</sup>	malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione arteriosa con concomitante danno d'organo, ictus)	epatopatia cronica <sup>6</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>6</sup> Lancet 2023; 401: 281–93

<sup>7</sup> <https://www.fda.gov/media/165856/download>

<sup>8</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/lagevrio>

<sup>9</sup> [https://www.aifa.gov.it/-/sospensione\\_utilizzo\\_lagevrio\\_molnupiravir](https://www.aifa.gov.it/-/sospensione_utilizzo_lagevrio_molnupiravir)

<sup>10</sup> <https://www.aifa.gov.it/-/modifica-registro-antivirali-orali-covid-19-2>

<sup>11</sup> La CTS 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.

<sup>12</sup> La scelta del farmaco deve considerare quanto previsto nei rispettivi RCP o dalle informazioni per gli operatori sanitari rispetto al grado di funzione renale o epatica.

NB: I registri web based AIFA di:

- **remdesivir (Veklury®, Gilead)**, sia 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, che nel trattamento precoce della COVID-19 nei pazienti ad alto rischio di progressione verso forme gravi
- **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 a distanza di almeno 4 settimane dall'episodio precedente.

Per quanto riguarda **Paxlovid®** la stessa modifica è stata apportata anche al Piano terapeutico informatizzato sul Sistema TS.

Per **Remdesivir**, inoltre, il registro consente un trattamento della durata di 10 giorni 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".

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

La flash survey dell'ISS pubblicata il 17 marzo 2023 (dato aggiornato al 7 marzo)<sup>13</sup> conferma il 100% di presenza della variante Omicron sia a livello nazionale che nella nostra regione. Il lignaggio XBB.1.5 ha raggiunto una prevalenza stimata al 38,4%, il BQ.1 al 29,6%. In particolare, la distribuzione dei lignaggi è la seguente:

dato nazionale		
variante	n*	%**
<b>BA.2.75<sup>^</sup></b>	86	12,0
<b>BQ.1<sup>§</sup></b>	228	29,6
<b>XBB<sup>v</sup></b>	109	14,8
<b>XBB.1.5<sup>§</sup></b>	242	38,4
<b>altro lignaggio<sup>^^</sup></b>	43	5,1
<b>Totale</b>	<b>708</b>	---

Regione Emilia Romagna		
variante	n*	%***
<b>BA.2.75<sup>^</sup></b>	6	6,5
<b>BQ.1<sup>§</sup></b>	25	26,9
<b>XBB<sup>v</sup></b>	26	28,0
<b>XBB.1.5<sup>§</sup></b>	31	33,3
<b>altro lignaggio<sup>^^</sup></b>	5	5,4
<b>Totale</b>	<b>93</b>	-

Flash survey  
ISS del  
17/03/2023

\* 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 07 marzo 2023

<sup>^</sup> Include i relativi sotto-lignaggi ed i ricombinanti XBF ed XBK, che ne condividono la spike

<sup>v</sup>Include i relativi sotto-lignaggi, ad eccezione di XBB.1.5

<sup>§</sup> Include i relativi sotto-lignaggi

La proporzione di sequenziamenti attribuibili a XBB.1.5 (c.d. "Kraken"), classificata come VOI dagli organismi internazionali è in aumento, raggiungendo una prevalenza pari a 38,4%; BQ.1 (c.d. "Cerberus"), classificata recentemente come VOI da ECDC e VUM (variante sotto monitoraggio) dal WHO, ha una prevalenza nella survey di marzo pari al 29,6%. In diminuzione anche la proporzione di sequenziamenti associati a BQ.1.1, sotto-lignaggio di BQ.1 (10,3% vs. 34,2% della precedente indagine).

Si continua ad osservare una circolazione sostenuta di BA.2.75 (classificata come VOI da ECDC e come VUM dal WHO).

**Non sono attualmente pubblicati studi di efficacia clinica degli anticorpi monoclonali disponibili rispetto alle varianti attualmente prevalenti, né studi di confronto fra loro.**

<sup>13</sup> <https://www.iss.it/cov19-cosa-fa-iss-varianti>



- **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 FDA<sup>14</sup> o nei documenti di autorizzazione alla prescrizione prodotti da EMA<sup>15, 16, 17</sup>, in studi clinici pubblicati o in fase di pubblicazione, in lettere pubblicate su riviste scientifiche<sup>18, 19, 20</sup>. Esistono poi siti Web che raccolgono e sintetizzano i risultati pubblicati<sup>21</sup>.
- 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 varianti prevalenti nel nostro paese in quello specifico momento.
- 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 sotrovimab, mantengono una efficacia neutralizzante sulla variante BA.2.75 rispetto ad Omicron wild type; tale efficacia sembra ulteriormente ridursi in particolare per cilgavimab/tixagevimab, ma comunque in modo diverso fra i due farmaci per i lignaggi attualmente prevalenti nel nostro Paese. In particolare, per i sottolignaggi BQ.1 e BQ.1.1, si osserva una sostanziale perdita di potere neutralizzante. Per un'analisi dettagliata e aggiornata dei dati di neutralizzazione per singolo lignaggio e sottolignaggio si veda la 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 Sotrovimab<sup>22</sup> 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.

<sup>14</sup> <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>

<sup>15</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evusheld>

<sup>16</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy>

<sup>17</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> 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>

<sup>21</sup> Stanford University. Coronavirus antiviral & resistance database: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>

<sup>22</sup> 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: 16.03.2023; ultimo accesso 19.03.2023

Test\mAb	BAM	ETE	BAM/ETE	CAS	IMD	CAS/IMD	CIL	TIX	CIL/TIX	SOT
Beta	>1000 <sub>29</sub>	516 <sub>26</sub>	990 <sub>12</sub>	91 <sub>38</sub>	0.6 <sub>38</sub>	1.6 <sub>19</sub>	1.1 <sub>16</sub>	5.8 <sub>17</sub>	1.7 <sub>16</sub>	1.0 <sub>30</sub>
Gamma	>1000 <sub>16</sub>	348 <sub>16</sub>	404 <sub>4</sub>	124 <sub>24</sub>	0.4 <sub>24</sub>	1 <sub>9</sub>	0.5 <sub>12</sub>	3.7 <sub>11</sub>	0.9 <sub>10</sub>	1 <sub>23</sub>
Delta	>1000 <sub>24</sub>	0.4 <sub>24</sub>	1 <sub>9</sub>	0.7 <sub>32</sub>	1.5 <sub>33</sub>	1.3 <sub>14</sub>	2.7 <sub>14</sub>	1 <sub>15</sub>	1 <sub>17</sub>	1.1 <sub>29</sub>
Omicron/BA.1	>1000 <sub>41</sub>	432 <sub>41</sub>	980 <sub>17</sub>	>1000 <sub>49</sub>	>1000 <sub>50</sub>	>1000 <sub>23</sub>	268 <sub>47</sub>	273 <sub>49</sub>	63 <sub>35</sub>	3.8 <sub>61</sub>
Omicron/BA.2	>1000 <sub>22</sub>	504 <sub>22</sub>	744 <sub>15</sub>	>1000 <sub>30</sub>	220 <sub>29</sub>	387 <sub>21</sub>	2 <sub>35</sub>	981 <sub>34</sub>	8 <sub>33</sub>	22 <sub>47</sub>
Omicron/BA.2.12.1	>1000 <sub>10</sub>	468 <sub>10</sub>	794 <sub>8</sub>	>1000 <sub>11</sub>	88 <sub>11</sub>	250 <sub>9</sub>	3 <sub>13</sub>	410 <sub>13</sub>	9.1 <sub>10</sub>	19 <sub>15</sub>
Omicron/BA.2.75	705 <sub>7</sub>	383 <sub>7</sub>	554 <sub>5</sub>	233 <sub>9</sub>	>1000 <sub>9</sub>	>1000 <sub>7</sub>	19 <sub>12</sub>	30 <sub>12</sub>	24 <sub>10</sub>	9.1 <sub>11</sub>
Omicron/BA.2.75.2	556 <sub>2</sub>	489 <sub>2</sub>	>1000 <sub>1</sub>	589 <sub>4</sub>	588 <sub>4</sub>	>1000 <sub>3</sub>	>1000 <sub>6</sub>	>1000 <sub>6</sub>	>1000 <sub>6</sub>	7.5 <sub>7</sub>
Omicron/XBB	-	-	-	177 <sub>1</sub>	175 <sub>1</sub>	200 <sub>1</sub>	700 <sub>2</sub>	819 <sub>2</sub>	738 <sub>2</sub>	14 <sub>2</sub>
Omicron/XBB.1	>1000 <sub>1</sub>	>1000 <sub>1</sub>	>1000 <sub>1</sub>	>1000 <sub>1</sub>	>1000 <sub>1</sub>	>1000 <sub>1</sub>	>1000 <sub>4</sub>	>1000 <sub>4</sub>	>1000 <sub>4</sub>	12 <sub>5</sub>
Omicron/XBB.1.5	-	-	-	-	-	-	>1000 <sub>1</sub>	>1000 <sub>1</sub>	>1000 <sub>1</sub>	19 <sub>2</sub>
Omicron/BA.4/5	>1000 <sub>17</sub>	432 <sub>17</sub>	588 <sub>11</sub>	>1000 <sub>23</sub>	143 <sub>23</sub>	379 <sub>16</sub>	9.2 <sub>29</sub>	>1000 <sub>29</sub>	25 <sub>25</sub>	23 <sub>34</sub>
Omicron/BA.4.6	556 <sub>2</sub>	489 <sub>2</sub>	>1000 <sub>1</sub>	589 <sub>4</sub>	173 <sub>4</sub>	738 <sub>3</sub>	527 <sub>6</sub>	819 <sub>6</sub>	738 <sub>6</sub>	44 <sub>5</sub>
Omicron/BQ.1	-	-	-	177 <sub>1</sub>	175 <sub>1</sub>	200 <sub>1</sub>	>1000 <sub>3</sub>	>1000 <sub>3</sub>	>1000 <sub>3</sub>	25 <sub>4</sub>
Omicron/BQ.1.1	>1000 <sub>1</sub>	943 <sub>1</sub>	>1000 <sub>1</sub>	>1000 <sub>3</sub>	>1000 <sub>3</sub>	>1000 <sub>3</sub>	>1000 <sub>6</sub>	>1000 <sub>6</sub>	>1000 <sub>6</sub>	118 <sub>7</sub>

The color scheme indicates the fold-reduction in neutralization: absence of color - <5-fold reduced susceptibility; light blue - 5 to 24.9-fold reduced susceptibility; dark blue - ≥25-fold reduced susceptibility.

**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 attuale 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-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 sui singoli farmaci, 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 non esistono attualmente le condizioni per un loro utilizzo empirico. Per le circostanze particolari in cui sia possibile un uso mirato di tali farmaci si suggerisce di consultare le informazioni presenti sui fact sheet FDA o sui documenti presenti nel sito di EMA , ma di porre particolare attenzione ai dati aggiornati in tempo reale presenti sul sito della Stanford University rispetto ai dati di efficacia neutralizzante dei singoli MoAb disponibili sulla specifica variante isolata.

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

- dati di efficacia derivanti dallo studio registrativo PINETREE.
- 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



In assenza di tutte le opzioni terapeutiche precedenti (per controindicazioni o non disponibilità del farmaco) la scelta di utilizzare un MoAb<sup>§</sup> a scopo terapeutico dovrà essere fatta esclusivamente identificando la variante/sottolignaggio causa dell'infezione nello specifico paziente e considerando i dati di efficacia (almeno su campioni in vitro di virus intero) dei singoli MoAb disponibili. **Nella situazione epidemiologica attuale non è raccomandabile un uso empirico di questi farmaci.**



### 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>Per l'indicazione del singolo MoAb si consulti la pag. 3 del presente documento.

**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><b>La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata</b></p> 	<p><b>La somministrazione di Paxlovid richiede la sospensione temporanea di:</b></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"/> Clorazepato
<input type="checkbox"/> Clopidogrel [solo nel seguente scenario: nelle 6 sett. successive a PTCA o in paz. ad alto rischio trombotico]	<input type="checkbox"/> Colchicina
<input type="checkbox"/> Clozapina	<input type="checkbox"/> <b>Derivati dell'ergotamina</b> (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"/> Terfenadina
<input type="checkbox"/> Lurasidone	<input type="checkbox"/> Triazolam
<input type="checkbox"/> Pimozide	<input type="checkbox"/> Vardenafil
<input type="checkbox"/> Propafenone	<p>°La possibilità di cosomministrare Paxlovid contemporaneamente ad apixaban, dabigatran, edoxaban o AVK potrà essere considerata quando il prescrittore può usufruire del supporto specialistico o nell'ambito di un progetto di collaborazione che consenta di valutare caso per caso la strategia terapeutica più opportuna. Nel caso si decida di non sospendere il trattamento si raccomanda di consultare il link: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a> della Liverpool University.</p>
<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"/> Tadalafil (ipertensione polmonare)	
<input type="checkbox"/> Ticagrelor	
<input type="checkbox"/> AVK (Acenocumarolo o 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 - fluoxetina - imipramina - nortriptilina <b>Paroxetina</b>	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 si consiglia di ridurre la dose (ad es. una capsula a giorni alterni) o di considerare la sospensione per i 5 giorni del trattamento con Paxlovid. Se somministrato in concomitanza, si raccomanda un monitoraggio della 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 plasm. 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 (aggiornata al 21.03.2023) 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. In base all'autorizzazione EMA va somministrato in un'unica dose (tixagevimab 150 mg + cilgavimab 150 mg) per via IM (in 2 iniezioni separate e sequenziali) e non è prevista una seconda dose dopo 6 mesi, a differenza di quanto autorizzato da FDA.

È auspicabile una rivalutazione del farmaco da parte di EMA, soprattutto per quanto riguarda la posologia.

Inizialmente AIFA ne ha autorizzato l'uso esclusivamente in presenza di sierologia negativa<sup>23</sup>. Tale decisione teneva conto del fatto che nello studio principale a supporto della registrazione di tixagevimab/cilgavimab (studio PROVENT<sup>24</sup>) 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, SC<sup>25</sup>]

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 necessaria<sup>26</sup>.

---

<sup>23</sup> Per sierologia negativa si intende dosaggio di anticorpi IgG anti-Spike valutato come assente o al di sotto della sensibilità del metodo impiegato.

<sup>24</sup> Levin MJ et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. NEJM 2022; 386:2188-200.

<sup>25</sup> 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

<sup>26</sup> 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, SC<sup>27</sup>]

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 <sup>3</sup>	altra compromissione del sistema immunitario che ha determinato mancata sierconversione	

<sup>27</sup> 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 17 marzo 2023 (dato aggiornato al 7 marzo) evidenziano la presenza nella nostra regione di tre varianti prevalenti: XBB.1:5 (33,3%), XBB (28%), BQ.1 (26,9%) con della variante BA.2.75 al 6,5%:-

Rispetto all'efficacia neutralizzante *in vitro* di Evusheld® e Ronapreve® nei confronti di tali varianti di SARS-CoV2 si può concludere per una sostanziale mancanza di efficacia neutralizzante in vitro; per i particolari si rimanda alla Figura 1 di pag. 9 del presente documento e alle raccomandazioni generali di pag.10.

**Poiché l'utilizzo di un MoAb a scopo profilattico (PrEP, PEP) può avvenire esclusivamente in modo empirico, sulla base delle varianti/sottovarianti/lignaggi prevalenti, nella situazione epidemiologica attuale non è raccomandabile un uso empirico di questi farmaci per tali indicazioni.**