
DELIBERAZIONI

GIUNTA REGIONALE

DELIBERAZIONE 24.03.2021 N. 179

Terapia con anticorpi monoclonali COVID-19 - Presa d'atto e recepimento documento tecnico regionale "Protocollo gestione nuovi MoAbs anti-spike del SARSCoV-2 " – Indicazioni operative per le AA.SS.LL. della Regione Abruzzo.

DGR n. 179 del 24.03.2021

OGGETTO: Terapia con anticorpi monoclonali COVID-19 - Presa d'atto e recepimento documento tecnico regionale "Protocollo gestione nuovi MoAbs anti-spike del SARSCoV-2 " – Indicazioni operative per le AA.SS.LL. della Regione Abruzzo.

GIUNTA REGIONALE

DIPARTIMENTO PRESIDENZA

*Servizio Assistenza Atti del Presidente e della Giunta Regionale – DPA003*Riunione di Giunta del **24 Marzo 2021**Presidente: **MARCO MARSILIO**

<u>Componenti della Giunta:</u>	EMANUELE IMPRUDENTE	Presente
	NICOLA CAMPITELLI	Presente
	DANIELE D'AMARIO	Presente
	GUIDO QUINTINO LIRIS	Presente
	PIETRO QUARESIMALE	Presente
	NICOLETTA VERI'	Presente

Segretario della Giunta : **DANIELA VALENZA**

Il Segretario della Giunta
(Avv. Daniela Valenza)
Firmato digitalmente



GIUNTA REGIONALE

Seduta in data Deliberazione N.

Negli uffici della Regione Abruzzo, si è riunita la Giunta Regionale presieduta dal
Sig. Presidente

con l'intervento dei componenti:

	P	A
1. IMPRUDENTE Emanuele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. CAMPITELLI Nicola	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. D'AMARIO Daniele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. LIRIS Guido Quintino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. QUARESIMALE Pietro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. VERI Nicoletta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Svolge le funzioni di Segretario

OGGETTO

Oggetto: Terapia con anticorpi monoclonali COVID-19 - Presa d'atto e recepimento documento tecnico regionale "Protocollo gestione nuovi MoAbs anti-spike del SARS-CoV-2" – Indicazioni operative per le AA.SS.LL. della Regione Abruzzo

LA GIUNTA REGIONALE

PREMESSO che con D.M. 06/02/2021 del Ministero della Salute recante "Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19" (pubblicato su G.U.n.32 dell'08/02/2021) veniva autorizzata la temporanea distribuzione dei medicinali:

- anticorpo monoclonale bamlanivimab (Eli Lilly);
- associazione di anticorpi monoclonali bamlanivimab + etesevimab (Eli Lilly);
- associazione di anticorpi monoclonali casirivimab + imdevimab (Regeneron/Roche);

RICHIAMATE le Determinazioni AIFA di seguito indicate con cui sono state definite le modalità e le condizioni di impiego degli anticorpi monoclonali di seguito indicati:

- Determina AIFA n. DG/274/2021 del 9 marzo 2021 recante "Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale bamlanivimab, ai sensi del decreto 6 febbraio 2021." (pubblicata sulla G.U. n. 58 del 9 marzo 2021);
- Determina AIFA n. DG/318/2021 del 17 marzo 2021 recante "Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale in associazione bamlanivimab-etesevimab. (pubblicata sulla G.U. n. 66 del 17 marzo 2021);

- Determina AIFA n. DG/340/2021 del 22 marzo 2021 recante “Definizione delle modalita' e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale casirivimab-imdevimab ai sensi del decreto 6 febbraio 2021 (pubblicata sulla G.U. n. 71 del 23.03.2021);

DATO ATTO che le precitate Determine AIFA all'art. 1 comma 1 definiscono le modalità e condizioni di impiego degli anticorpi monoclonali, come di seguito riportate:

- a) la selezione del paziente è affidata ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare il trattamento che deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS, di cui all'allegato 1 alla Determina AIFA;
- b) la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione;
- c) e' raccomandato il trattamento nell'ambito di una struttura ospedaliera o comunque in setting che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi;
- d) la prescrizione ed il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il piu' precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i dieci giorni dall'inizio degli stessi;

CONSIDERATO che è stato istituito e attivato dall'Agenzia Italiana del Farmaco il registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dei medicinali a base di anticorpi monoclonali, siccome previsto dall'art. 1, comma 2 del decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021.

DATO ATTO che, ai fini della prescrizione degli anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19, sono stati individuati dalle Direzioni Sanitarie aziendali le UUOO di seguito indicate:

ASL 201	P.O. San Salvatore, L'Aquila	UO Malattie Infettive
	P.O. San Filippo Neri, Avezzano	UO Malattie Infettive
ASL 202	P.O. SS. Annunziata- Chieti	UO Clinica Malattie Infettive
	P.O. San Pio Vasto	UO Malattie Infettive
ASL 203	P.O. Spirito santo Pescara	UO COVID Hospital
ASL 204	P.O. Mazzini Teramo	UO Malattie Infettive

PRECISATO che le predette UUOO di Malattie Infettive dei PO di Avezzano, L'Aquila, Chieti, Vasto, Pescara e Teramo – abilitati dal Servizio Assistenza Farmaceutica DPF003 sulla piattaforma web AIFA – sono tenute a compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA, all'indirizzo <https://servizionline.aifa.gov.it> ;

PRECISATO altresì che:

- così come i vaccini per il COVID-19 ed il farmaco a base del principio attivo remdesivir, anche questi medicinali sono resi disponibili dalla struttura Commissariale nazionale e le quantità sono stabilite nel contratto nazionale tra le Aziende farmaceutiche interessate e l'Amministrazione centrale;
- la vendita di tali farmaci è esclusiva verso il sistema nazionale e non esistono possibilità di canali alternativi autorizzati alla importazione e distribuzione;
- la disponibilità delle dosi è in capo alla Struttura commissariale e, in fase iniziale, le stesse sono state ripartite fra le Regioni in proporzione all'incidenza dei casi positivi sul totale nazionale;

RITENUTO pertanto necessario - sia da parte dei medici del territorio che dei clinici dei centri prescrittori abilitati - valutare correttamente l'eleggibilità del paziente per tale tipo di trattamento e definire puntualmente il quadro clinico e le eventuali comorbidità al fine di prescrivere in modo appropriato i farmaci di che trattasi;

ATTESO che le precitate Determine AIFA all'art. 1 comma 2 precisano che "...la definizione del percorso attraverso il quale vengono identificati i pazienti eleggibili al trattamento è rimessa ai provvedimenti delle regioni e delle province autonome...";

DATO ATTO che, per definire il percorso necessario alla presa in carico dei pazienti e le modalità organizzative relative, è stato attivato un gruppo di lavoro costituito da Referenti del Servizio Assistenza farmaceutica del Dipartimento regionale Sanità, delle Direzioni Sanitarie aziendali, delle UU.OO. di Malattie Infettive e delle Farmacie Ospedaliere dei P.O. individuati come centri prescrittori e somministratori degli anticorpi monoclonali e dal referente regionale della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie(SIMG) ;

VISTO il documento del Servizio Assistenza Farmaceutica del Dipartimento Sanità (allegato A – parte integrante e sostanziale del presente atto) recante "**Protocollo gestione nuovi MoAbs anti-spike del SARSCoV-2**" - elaborato e condiviso dal gruppo di lavoro indicato in premessa – che costituisce il percorso da adottare nel contesto delle Aziende Sanitarie e definisce puntualmente le modalità di individuazione dei pazienti eleggibili al nuovo trattamento, di individuazione delle categorie prioritarie cui destinare il trattamento, di conduzione dei pazienti agli spazi dedicati in sicurezza e nel rispetto delle norme igieniche, di procedura clinico-diagnostica e terapeutica e delle procedure amministrative più appropriate al fine dell'ottimizzazione del servizio in termini di costi ed efficienza

PRECISATO che il predetto "Protocollo gestione nuovi MoAbs anti-spike del SARSCoV-2" prevede il coinvolgimento dei MMG e i PLS, i quali essendo tempestivamente informati della positività al tampone molecolare per la ricerca del COVID-19 di ogni loro assistito, possono individuare i pazienti che rientrano nelle categorie individuate dalla CTS e indirizzarli presso il Centro Ospedaliero di competenza per una visita medica che confermerà la sussistenza dei criteri di prescrivibilità e procederà alla somministrazione del farmaco, utilizzando una scheda di proposta prescrittiva che contiene i criteri come individuati da AIFA.

PRECISATO altresì che il "Protocollo gestione nuovi MoAbs anti-spike del SARSCoV-2":

- prevede che il paziente, in caso di necessità di approfondimenti diagnostici e/o consulenze propedeutici alla verifica della candidabilità al trattamento, sia preso in carico mediante la procedura del PAC;
- esplicita gli esami di laboratorio ed esami radiologici previsti all'interno del Pacchetto Ambulatoriale Complesso attivato;

RITENUTO di approvare il documento recante "Protocollo gestione nuovi MoAbs anti-spike del SARSCoV-2" allegato A – parte integrante e sostanziale del presente atto), dando mandato ai Direttori Generali delle AASSLL la massima diffusione e la puntuale applicazione dello stesso;

DATO ATTO che il presente provvedimento non comporta oneri aggiuntivi a carico del bilancio regionale;

VISTA la L.R. n.77/1999 e s.m.i.;

DATO ATTO:

- della sottoscrizione del provvedimento resa dal Dirigente del Servizio Assistenza Farmaceutica DPF003, competente nelle materie trattate nel presente provvedimento, per la regolarità tecnico amministrativa dello stesso;

- che il Direttore del Dipartimento Sanità, apponendo la sua firma sul presente provvedimento, sulla base della istruttoria effettuata dal Dirigente del Servizio Assistenza Farmaceutica DPF003, attesta la regolarità tecnico amministrativa e la legittimità del provvedimento nonché la conformità agli indirizzi, funzioni ed obiettivi assegnati al Dipartimento medesimo;

CONSIDERATO che le motivazioni sopra addotte a sostegno del presente atto indicano l'urgenza e l'indifferibilità della emanazione dello stesso, tale da procrastinarne la trasmissione al Tavolo di Monitoraggio del Piano di Risanamento del Servizio Sanitario Regionale per la dovuta valutazione, ordinariamente preventiva;

A VOTI UNANIMI, espressi nelle forme di legge

DELIBERA

*per le motivazioni specificate in premessa,
che qui si intendono integralmente trascritte e approvate*

1. di prendere atto del documento del Servizio Assistenza Farmaceutica del Dipartimento Sanità (**allegato A** – parte integrante e sostanziale del presente atto) recante “**Protocollo gestione nuovi MoAbs anti-spike del SARSCoV-2**”, elaborato con il supporto del gruppo di lavoro costituito da Referenti delle Direzioni Sanitarie aziendali, delle UU.OO. di Malattie Infettive e delle Farmacie Ospedaliere dei P.O. individuati come centri prescrittori e somministratori degli anticorpi monoclonali e della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie(SIMG);
2. di approvare il documento di cui al precedente punto 1) con il quale vengono definite le modalità di individuazione dei pazienti eleggibili al trattamento con i nuovi anticorpi monoclonali, di individuazione delle categorie prioritarie cui destinare il trattamento, di conduzione dei pazienti agli spazi dedicati in sicurezza e nel rispetto delle norme igieniche, di procedura clinico-diagnostica e terapeutica e delle procedure amministrative più appropriate al fine dell'ottimizzazione del servizio in termini di costi ed efficienza;
3. di trasmettere, per gli adempimenti di competenza, il presente provvedimento ai Direttori Generali delle A.A.S.S.L.L. della Regione Abruzzo ed ai Medici di Medicina Generale, ai Medici dell'USCA, ai Pediatri di Libera scelta, per il tramite delle Direzioni sanitarie aziendali delle AASSLL;
4. di dare mandato al Direttore del Dipartimento Sanità qualora necessario e su proposta del Servizio Assistenza Farmaceutica DPF003 del Dipartimento Sanità, sentito il gruppo di lavoro di modificare e/o integrare il percorso di cui al punto 1), qualora necessario;
5. di dare mandato al Servizio Flussi informativi e Sanità Digitale DPF019 del Dipartimento Sanità di predisporre i provvedimenti attuativi della presente deliberazione;
6. di dare mandato al Servizio Assistenza Farmaceutica DPF003 del Dipartimento Sanità di effettuare il monitoraggio sulla corretta attuazione di quanto previsto nel Percorso di cui al punto 1);
7. di dare atto che il presente provvedimento non è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23 del decreto legislativo 14 marzo 2013, n. 33;
8. di pubblicare il presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Abruzzo;
9. di trasmettere il presente atto al Tavolo di monitoraggio del Piano di Risanamento del Sistema Sanitario Regionale, costituito dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Economia e delle Finanze, per la dovuta validazione.

DIPARTIMENTO SANITA'

SERVIZIO: Servizio Assistenza farmaceutica

UFFICIO: Appropriatezza Farmaci e Dispositivi medici

L' Estensore
Dott. ssa Stefania Melena
Firmato elettronicamente

Il Responsabile dell'Ufficio
vacante

Il Dirigente del Servizio
Dott. ssa Stefania Melena
Firmato digitalmente

Il Direttore Regionale
Dott. Claudio D'Amario
Firmato digitalmente

Il Componente la Giunta regionale
Dott.ssa Nicoletta Veri
Firmato digitalmente

Approvato e sottoscritto:

Il Presidente della Giunta

(firma)

Il Segretario della Giunta

(firma)

Segue Allegato

ALLEGATO AREGIONE
ABRUZZOGIUNTA REGIONALE

<i>Protocollo gestione nuovi MoAbs anti-spike del SARSCoV-2</i>

*A cura del gruppo di lavoro:***Dipartimento Sanità** - Servizio Assistenza Farmaceutica - d.ssa S. Melena - d.ssa V. Scurti**ASL Avezzano-Sulmona-L'Aquila** -PO San Filippo Neri Avezzano - d.ssa R.Mariani, dott. C.Pierleoni
PO San Salvatore-L'Aquila dott. A.Grimaldi, dott. E. Ciaccio**ASL Lanciano-Vasto-Chieti** -PO SS Annunziata Chieti - prof. J.Vecchiet - d.ssa K. Falasca
PO San Pio Vasto- d.ssa M.P.Sciotti, d.ssa L. Di Fabio**ASL Pescara**- PO Santo Spirito Pescara- dott. G.Parruti, d.ssa Ferrandu, dott. F.M.Di Flamminio, P. Sorice, S. Corridoni.**ASL Teramo**- U PO Mazzini Teramo - d.ssa A. D'Alonzo- dott. F. Delle Monache, d.ssa M. Di Virgilio, d.ssa A. Branciroli**SIMG** - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie- dott. Lucio Zinni

SOMMARIO

PREMESSA	2
1) TERAPIA INNOVATIVA NEL CONTESTO LOCALE: PROSPETTIVE E SFIDE	4
2) CARATTERISTICHE DEI FARMACI E CONSIDERAZIONI	5
3) MODELLO DI ELEGGIBILITÀ E PRIORITÀ	6
3.1) CRITERI ANAMNESTICI	7
3.2) CRITERI CLINICI	11
3.3) CRITERI TEMPORALI	12
3.4) CAVEAT PAZIENTE POLIALLERGICI	13
3.5) PAZIENTI PEDIATRICI	14
3.6) CRITERI DI ESCLUSIONE ASSOLUTI	14
4) MODELLO DI SEGNALAZIONE E GESTIONE DELLE LISTE D'ATTESA	15
6) VERIFICA DELL'ELEGGIBILITÀ	15
7) PROPOSTA MODELLO AMMINISTRATIVO: PAC	16
8) MODALITA' DI PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE	19
9) PROCEDURE ORGANIZZATIVE AZIENDALI	19
10) SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA	19

PREMESSA

A seguito della pubblicazione da parte del Ministero della Salute del D.M. 06/02/2021 recante "Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19" (pubblicato su G.U.n.32 dell'08/02/2021), veniva autorizzata la temporanea distribuzione dei medicinali:

- anticorpo monoclonale bamlanivimab (Eli Lilly);
- associazione di anticorpi monoclonali bamlanivimab + etesevimab (Eli Lilly);
- associazione di anticorpi monoclonali casirivimab + imdevimab (Regeneron/Roche);

anche se al momento della pubblicazione del D.M. gli stessi risultavano ancora privi di una autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale

Il Servizio Assistenza Farmaceutica, al fine di definire tempestivamente i percorsi organizzativi sul territorio regionale e garantire l'accesso ai farmaci in oggetto ai pazienti eleggibili, ha richiesto alle AASSLL regionali - con propria nota prot.num. RA/0075968/21 del 26.02.2021 recante "Comunicazioni urgenti riguardanti le procedure organizzative relative alle future modalità di utilizzo degli anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19" - di comunicare l'ubicazione degli ambienti idonei riservati ai pazienti positivi al COVID-19 accessibili attraverso percorsi dedicati e protetti, ove potranno ricevere i trattamenti ed essere poi monitorati per il tempo previsto dalla fine della somministrazione.

Le Direzioni Sanitarie delle A.A.S.S.L.L. regionali hanno provveduto con proprie note ad individuare i centri idonei alla somministrazione degli anticorpi monoclonali, come di seguito riportati;:

- **Per la ASL Avezzano-Sulmona-L'Aquila** sono state indicate le UU.OO.CC di Malattie Infettive dei PP.OO. Di L'Aquila e Avezzano;
- **Per la ASL Lanciano-Vasto-Chieti** sono state indicate le UU.OO.CC di Malattie Infettive - presso i locali adibiti Day Hospital- dei PP.OO. di Chieti (a cui afferiranno anche i pazienti seguiti dalla Clinica Medica) e di Vasto;
- **Per la ASL di Pescara** è stato indicato il Covid Hospital (locali adibiti al Day Hospital) di Pescara;
- **Per la ASL di Teramo** è stato indicato il reparto di Malattie Infettive del PO Mazzini di Teramo .

Il Servizio regionale Assistenza Farmaceutica ha quindi tempestivamente abilitato tali centri sulla piattaforma web AIFA dedicata al Registro di Monitoraggio degli Anticorpi Monoclonali.

Sono stati inoltre comunicati al Ministero della Salute i punti individuati - in fase di prima attuazione - per la consegna delle scorte degli anticorpi , come di seguito :

- Farmacia Ospedaliera - Ospedale San Salvatore - L'Aquila
- Farmacia Ospedaliera - Ospedale SS Annunziata - Chieti
- Farmacia Ospedaliera - Ospedale Spirito Santo - Pescara
- Farmacia Ospedaliera - Ospedale Mazzini -Teramo

In data 9 marzo u.s. è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale num. 58, la **Determina AIFA DG 274/2021** recante "Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale **bamlanivimab**, ai sensi del decreto 6 febbraio 2021."

In data 17 marzo inoltre è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale -serie generale n. 66 - la Determina AIFA num. DG/318/2021 del 17 marzo 2021 recante "Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale in associazione bamlanivimab-etesevimab (Determina n. DG/318/2021) e in data 23 marzo sulla Gazzetta Ufficiale -serie generale n. 71, è stata pubblicata la Determina AIFA num. DG/340/2021 del 22 marzo recante "Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale casirivimab-imdevimab ai sensi del decreto 6 febbraio 2021 (Determina n. DG/340/2021).

Come precisato nella Determina AIFA DG 274/2021, art.1- comma 2, *"la definizione del percorso attraverso il quale vengono identificati i pazienti eleggibili al trattamento è rimessa ai provvedimenti delle singole regioni e delle province autonome"*.

Per definire il percorso necessario alla presa in carico dei pazienti, è stato costituito un gruppo di lavoro costituito dal Servizio Assistenza farmaceutica del Dipartimento regionale Sanità, dalle Direzioni Sanitarie aziendali, dai Responsabili delle UU.OO. di Malattie Infettive e dai Responsabili delle Farmacie Ospedaliere dei P.O. individuati come centri prescrittori e somministratori degli anticorpi monoclonali per definire i percorsi e le modalità organizzative relative.

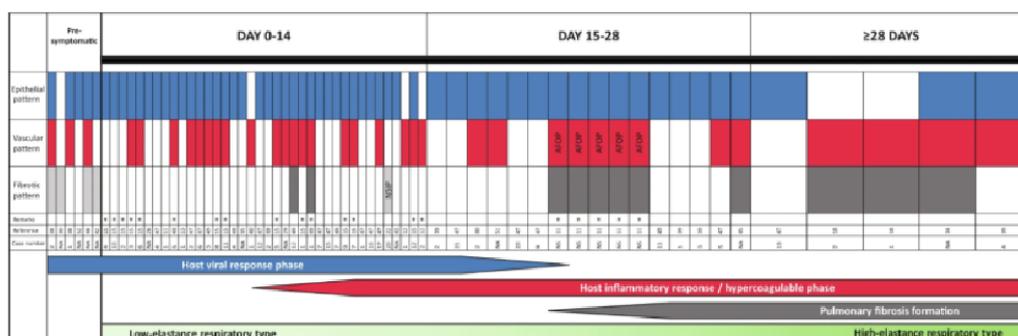
Il "Protocollo gestione nuovi MoAbs anti-spike del SARSCoV-2" di cui al presente documento - elaborato e condiviso dal gruppo di lavoro indicato in premessa - costituisce il percorso da adottare nel contesto delle Aziende Sanitarie e definisce puntualmente le modalità di individuazione dei pazienti eleggibili al nuovo trattamento, di individuazione delle categorie prioritarie cui destinare il trattamento, di conduzione dei pazienti agli spazi dedicati in sicurezza e nel rispetto delle norme igieniche, di procedura clinico-diagnostica e terapeutica e delle procedure amministrative più appropriate al fine dell'ottimizzazione del servizio in termini di costi ed efficienza.

Il percorso proposto a livello regionale quindi prevede il coinvolgimento dei MMG e i PLS, i quali essendo tempestivamente informati della positività al tampone molecolare per la ricerca del COVID-19 di ogni loro assistito, possono individuare i pazienti che rientrano nelle categorie individuate dalla CTS e indirizzarli presso il Centro Ospedaliero di competenza per una visita medica che confermerà la sussistenza dei criteri di prescrivibilità e procederà alla somministrazione del farmaco, utilizzando una scheda di proposta prescrittiva (in corso di definizione) che contiene i criteri come individuati da AIFA.

1. Terapia innovativa nel contesto locale: prospettive e sfide

La recente apertura dell'EMA all'impiego degli anticorpi monoclonali anti-spike potrebbe rappresentare la chiave di volta nel decongestionare il sistema assistenziale con la terapia profilattica nei confronti di quei pazienti che presentano un alto rischio di sviluppare la patologia COVID-19 e dunque ad alto rischio di ospedalizzazione e mortalità. Risultati incoraggianti sono stati mostrati dagli studi BLAZE-1 e BLAZE-4, nei quali si riscontrava nei soggetti trattati un maggior decremento della carica virale rispetto ai soggetti trattati con placebo, con una riduzione del tasso di ospedalizzazione e con un numero contenuto di eventi avversi lievi/moderati (21,8%-23,8%) e nessun effetto collaterale severo osservato. La natura bifasica della patologia COVID-19 ben descritta nella letteratura¹ suggerirebbe un intervento terapeutico volto alla diminuzione della carica vitale nelle fasi precoci della malattia, intuibilmente favorirebbe un andamento benigno della patologia.

Figura 1 - Timeline della storia naturale della patologia COVID-19



La somministrazione, dunque, di questi farmaci nei pazienti con elevato indice di comorbidità potrebbe incidere positivamente sulla storia della patologia; tuttavia la natura fortemente tempo-dipendente di questo trattamento pone degli imperativi categorici e delle difficoltà individuabili in:

- Elevata incidenza della infezione e presenza di molti pazienti con molteplici comorbidità a fronte di una disponibilità non nota e non programmabile al momento ed in futuro;
- Necessità di criteri stringenti che tengano conto sia dell'anamnesi patologica remota sia di quella prossima legata all'infezione da SARS-CoV-2;
- Necessità di un sistema di inserimento, presa in carico e monitoraggio efficiente che non crei liste di attesa che possano pregiudicare la tempestività della somministrazione;
- Necessità di percorsi e spazi nei servizi ambulatoriali nelle UU.OO. delle A.A.S.S.LL. dedicate.
- Necessità di un sistema di segnalazione e certificazione dell'indice di comorbidità del paziente con l'aiuto dei MMG, dei PLS e delle USCA di competenza;
- Necessità di individuare l'iter amministrativo più consono e "cost-effective" per il management ospedaliero di tali richieste.

¹A SYSTEMATIC REVIEW OF PATHOLOGICAL FINDINGS IN COVID-19: A PATHOPHYSIOLOGICAL TIMELINE AND POSSIBLE MECHANISMS OF DISEASE PROGRESSION. MODERN PATHOLOGY (2020); SAMUEL B. POLAK, INGE C. VAN GOOL, DANIELLE COHEN, JAN H. VON DER THÜSEN, JUDITH VAN PAASSEN 33:2128-2138 <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>

2. Caratteristiche dei farmaci e considerazioni

L'uso degli anticorpi è autorizzato in 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 un fattore di rischio (o almeno 2 se uno di essi è l'età >65 anni), così come stabiliti dalla CTS e riportati nella Tabella seguente.

Tabella 1. Criteri di selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVID-19

inclusi nel D.M. del 6 febbraio 2021 (G.U. n. 32 del 8
<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

Con le Determinine indicate in premessa, AIFA ha autorizzato l'impiego degli anticorpi monoclonali di che trattasi, nel rispetto delle seguenti modalità e condizioni di impiego:

- a) la selezione del paziente è affidata ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare il trattamento e deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS;
- b) la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione;
- c) è raccomandato il trattamento nell'ambito di una struttura ospedaliera o comunque in setting che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi;
- d) la prescrizione ed il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i dieci giorni dall'inizio degli stessi.

Si precisa in merito che l'AIFA, come specificato nelle Determine n. 274/2021, n. 318/2021, n. 340/2021 ha istituito un registro unico dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dei medicinali a base di anticorpi monoclonali, siccome previsto dall'art. 1, comma 2, del decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021. Ai fini della prescrizione dei predetti farmaci per il trattamento di COVID-19, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA, piattaforma web, già disponibile on-line.

I prescrittori individuati dalla regione Abruzzo abilitati sulla piattaforma AIFA dedicata al registro di monitoraggio degli anticorpi monoclonali per COVID-19 sono i medici infettivologi ospedalieri, responsabili anche del monitoraggio dei pazienti durante le somministrazioni che deve avvenire in setting ospedaliero, ossia presso gli ambulatori protetti delle UU.OO. di Malattie Infettive, all'uopo elencati in Tabella 2.

Tabella 2. Centri ospedalieri autorizzati alla prescrizione e somministrazione degli anticorpi monoclonali

ASL 201	P.O. San Salvatore, L'Aquila	UO Malattie Infettive
	P.O. San Filippo Neri, Avezzano	UO Malattie Infettive
ASL 202	P.O. SS. Annunziata- Chieti	UO Clinica Malattie Infettive
	P.O. San Pio Vasto	UO Malattie Infettive
ASL 203	P.O. Spirito santo Pescara	UO COVID Hospital
ASL 204	P.O. Mazzini Teramo	UO Malattie Infettive

Così come riportato nelle schede informative per gli operatori sanitari allegati alla Determine AIFA, parti integranti del presente documento (Allegati 1a, 1b e 1c), il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio clinico durante l'infusione e dovrà rimanere in osservazione per almeno un'ora dopo il completamento dell'infusione.

3. Modello di eleggibilità e priorità

Considerando l'ampio pool di casi che potrebbero essere proposti e la disponibilità limitata e contingentata di tali farmaci, si ritiene necessario implementare un sistema che favorisca l'accesso al farmaco da parte dei pazienti più comorbidi che, tuttavia, siano ancora in una fase precoce della malattia. Il modello di eleggibilità e priorità del sistema della United Network for Organ Sharing (UNOS) potrebbe rappresentare un punto di ispirazione, in particolare nell'ottica di offrire una "fair chance" a tutti i pazienti eleggibili al trattamento; con la consapevolezza che questi nuovi anticorpi monoclonali non costituiscono uno standard di cura ma una forma di prevenzione secondaria, la cui efficacia è da confermare con dati robusti provenienti da studi di più ampio respiro.

Figura 1. Modello di eleggibilità e priorità della United Network for Organ Sharing (UNOS)

Activities
<p>United Network for Organ Sharing is involved in many aspects of the organ transplant and donation process:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Managing the national transplant waiting list, matching donors to recipients. • Maintaining the database that contains all organ transplant data for every transplant event that occurs in the U.S. • Bringing together members to develop policies that make the best use of the limited supply of organs and give all patients a fair chance at receiving the organ they need, regardless of age, sex, ethnicity, religion, lifestyle, or financial/social status. • Monitoring every organ match to ensure organ allocation policies are followed. • Providing assistance to patients, family members and friends. • Educating transplant professionals about their important role in the donation and transplant processes. • Educating the public about the importance of organ donation.

Si evidenzia che il registro AIFA riporta criteri di eleggibilità al trattamento che potrebbero selezionare – a fronte dell’esiguità dei farmaci disponibili – una popolazione molto vasta di pazienti che andrebbe stratificata sulla base di criteri di priorità.

Si propone a tal fine un sistema oggettivo e scientifico di individuazione della categoria di rischio e di classe di priorità multidimensionale basato su:

- CRITERI ANAMNESTICI;
- CRITERI CLINICI;
- CRITERI TEMPORALI.

Da questi si deve estrapolare uno scoring system che aiuti il clinico nella decisione e lo porti ad una decisione che sia “fair” per il paziente e lo tuteli da un punto di vista medico-legale.

3.1) CRITERI ANAMNESTICI

Nella pratica clinica un buon indice predittivo della sopravvivenza a 10 anni del paziente polipatologico è il Charlson Comorbidity Index² (CCI).

Seppure è vero che il CCI è maggiormente inclusivo rispetto alle indicazioni terapeutiche dei nuovi MoAbs, considera anche patologie che per quanto diminuiscono l’aspettativa di vita del paziente non costituiscono un Fattori di Rischio (FDR) e/o fattori prognostici negativi per la patologia COVID-19. Per tanto si potrebbe pensare di adattare il CCI alle finalità sopraelencate.

Per quanto riguarda i FdR già individuati, guardando al sistema di scoring del CCI, possiamo vedere che vengono considerati:

Figura 2. CCI scoring del DMT

Diabetes mellitus	None or diet-controlled	0
	Uncomplicated	+1
	End-organ damage	+2

² CHARLSON ME, SAX FL, MACKENZIE CR, BRAHAM RL, FIELDS SD, DOUGLAS RG JR. MORBIDITY DURING HOSPITALIZATION: CAN WE PREDICT IT? J CHRONIC DIS 1987;40(7):705-12. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90107-x. PMID: 3110198. <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci/#CREATOR-INSIGHTS>

Figura 3. CCI scoring per patologie oncoematologiche

Leukemia	No 0	Yes +2
Lymphoma	No 0	Yes +2

Figura 4. CCI scoring per l'IRC

Moderate to severe CKD Severe = on dialysis, status post kidney transplant, uremia, moderate = creatinine >3 mg/dL (0.27 mmol/L)	No 0	Yes +2
--	-------------	--------

Figura 5. CCI scoring per la BPCO

COPD	No 0	Yes +1
-------------	-------------	--------

Basandoci su questi score comuni fra CCI e indicazioni terapeutiche dei prodotti di Eli Lilly e Regeneron/Roche, appare utile aggiungere:

Figura 6. CCI score per età

Age	<50 years	0
	50–59 years	+1
	60–69 years	+2
	70–79 years	+3
	≥80 years	+4

Figura 7 CCI scoring per l'insufficienza epatica cronica

Liver disease Severe = cirrhosis and portal hypertension with variceal bleeding history, moderate = cirrhosis and portal hypertension but no variceal bleeding history, mild = chronic hepatitis (or cirrhosis without portal hypertension)	None	0
	Mild	+1
	Moderate to severe	+3

Figura 8. CCI scoring per le malattie cerebrovascolari con danno d'organo

Myocardial infarction History of definite or probable MI (EKG changes and/or enzyme changes)	No 0	Yes +1
CHF Exertional or paroxysmal nocturnal dyspnea and has responded to digitalis, diuretics, or afterload reducing agents	No 0	Yes +1
Peripheral vascular disease Intermittent claudication or past bypass for chronic arterial insufficiency, history of gangrene or acute arterial insufficiency, or untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥6 cm)	No 0	Yes +1
CVA or TIA History of a cerebrovascular accident with minor or no residua and transient ischemic attacks	No 0	Yes +1

Inoltre considerando l'ultimo aggiornamento del 25.01.2021 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità³ vi sono altri fattori da considerare come fattori di rischio non trascurabili.

Tabella 6. Fattori di rischio associati con la malattia di grado severo

Age more than 60 years (increasing with age).
Underlying noncommunicable diseases (NCDs): diabetes, hypertension, cardiac disease, chronic lung disease, cerebrovascular disease, dementia, mental disorders, chronic kidney disease, immunosuppression, obesity and cancer have been associated with higher mortality.
In pregnancy, increasing maternal age, high BMI, non-white ethnici, chronic conditions and pregnancy specific conditions such as gestational diabetes and pre-eclampsia.
Smoking

Per questo, si propone un'estensione dei criteri ad altre patologie; aumentando il peso di talune (come ad esempio nel caso del DMT2 scompensato con danno d'organo) e l'inclusione di altre patologie (Malattia di Alzheimer, obesità con sindrome metabolica, asma).

Sulla base di quanto esposto precedentemente, il presente documento propone uno score per la selezione preclinica dei pazienti denominato score MAP²T (Monoclonal Antibodies: Priority of Profilactic Treatment)

Tabella 3. MAP2T SCORE: CRITERI ANAMNESTICI

MAP ² T SCORE			
FdR	Fonte	Score	
ETÀ (al momento dell'inserimento)	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance"; Charlson Comorbidity Index	< 50 aa	0
		50-59 aa	+1
		60-69 aa	+1
		70-79 aa	+2
		≥ 80 aa	+3
BMI	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance"; EMA's condition of use of Bamlanivimab, Etesivimab, Casivirimab+Imdevimab	< 16,5	+2
		16,6-18,49	+0
		18,5-24,99	+0
		25-29,99	+1
		30-34,99	+2
		35-39,99	+3
Demenza, deficit cognitivi congeniti od acquisiti,	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance", parzialmente Charlson Comorbidity Index	PRESENZA di Sindrome ipocinetiche e/o sindrome - plegiche	+2
		In ASSENZA di Sindrome ipocinetiche e/o sindrome - plegiche	+1
Progresso ictus/TIA.	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance", parzialmente Charlson Comorbidity Index		+1
BPCO, ASMA, OSAS e/o altre patologie polmonari croniche in trattamento cronico con ossigenoterapia o con supporti alla funzionalità respiratoria	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance"; EMA's condition of use of Bamlanivimab, Etesivimab, Casivirimab+Imdevimab, parzialmente Charlson Comorbidity Index	PRESENTI	+3
Scompenso cardiaco cronico, infarto del miocardio, difetti e/o insufficienze valvola, aritmie croniche, ipertensione con segni di danno d'organo, vasculopatia periferica	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance"; EMA's condition of use of Bamlanivimab, Etesivimab, Casivirimab+Imdevimab, Charlson Comorbidity Index	PRESENTI	+1

IRC** incluse le forme necessitanti di trattamento emodialitico	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance"; EMA's condition of use of Bamlanivimab, Etesivimab, Casirivimab+Imdevimab, parzialmente Charlson Comorbidity Index	PRESENTE	+2
PATOLOGIE ONCOEMATOLOGICHE	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance"; EMA's condition of use of Bamlanivimab, Etesivimab, Casirivimab+Imdevimab, Charlson Comorbidity Index	PRESENTE o RECENTE	+2
IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVE*** E ACQUISITE****	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance"; EMA's condition of use of Bamlanivimab, Etesivimab, Casirivimab+Imdevimab, parzialmente Charlson Comorbidity Index	PRESENTE o RECENTE	+2
Presenza di neoplasia maligna	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance"; Charlson Comorbidity Index	LOCALIZZATO	+1
		METASTATICO	+3
DMT 1/2	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance"; Charlson Comorbidity Index	PRESENTE	+3
		IN FASE DI SCOMPENSO GLICEMICO E/O CON SEGNI DI DANNO D'ORGANO	+5
Fumatore (>5 PY)*****	WHO's "COVID-19 Clinical Management, living guidance"	Presente	+1

* Pazienti che sono considerati in remissione da 6 mesi o meno

** IRC con creatinina >3,00 mg/dl

*** Immuno deficienze primitive che aumento il rischio di sovrainfezione batterica o che se associate a COVID-19 possono portare a condizioni di grave anemia, neutropenia, linfopenia, piastrinopenia/piastrinosi.

**** Includere le iatrogene dei pazienti oncologici sottoposti a trattamento radio/chemioterapico

***** Da valutare poichè data facilmente falsificabile

La scelta di aumentare taluni punteggi è dettata dal fatto che i fattori di rischio selezionati come di peso maggiore sono la presenza di diabete mellito scompensato e di malattie polmonari croniche, tuttavia una revisione critica in considerazione degli aggiornamenti della letteratura, soprattutto di systematic review e meta-analisi dei molteplici studi che hanno quantificato il rischio rispetto alla singola patologia in anamnesi con l'OR.

Questo score non è da intendere come un score di tipo selettivo, ma uno score di gestione della priorità. La selezione del paziente, la sua eleggibilità, l'inserimento nel registro AIFA e la prescrizione del farmaco sono sempre subordinate alla valutazione del clinico.

3.2 CRITERI CLINICI

Tabella 4. Criteri clinici per la definizione di malattia lieve-moderata

<p><i>“Mild disease”</i></p>	<p>Pazienti sintomatici con infezione SARSCoV2 accertata con tampone OF</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Presenting signs and symptoms of COVID-19 vary.</p> <p>Most persons experience fever (83–99%), cough (59–82%), fatigue (44–70%), anorexia (40–84%), shortness of breath (31–40%), myalgias (11–35%). Other non-specific symptoms, such as sore throat, nasal congestion, headache, diarrhoea, nausea and vomiting, have also been reported (28, 77, 78, 79). Loss of smell (anosmia) or loss of taste (ageusia) preceding the onset of respiratory symptoms has also been reported (31, 80, 81).</p> <p>Additional neurological manifestations reported include dizziness, agitation, weakness, seizures, or findings suggestive of stroke including trouble with speech or vision, sensory loss, or problems with balance in standing or walking (32, 33).</p> <p>Older people and immunosuppressed patients in particular may present with atypical symptoms such as fatigue, reduced alertness, reduced mobility, diarrhoea, loss of appetite, confusion, and absence of fever (62, 63, 64).</p> <p>Symptoms such as dyspnoea, fever, gastrointestinal (GI) symptoms or fatigue due to physiologic adaptations in pregnant women, adverse pregnancy events, or other diseases such as malaria, may overlap with symptoms of COVID-19 (82).</p> <p>Children might not have reported fever or cough as frequently as adults (83).</p> </div>
<p><i>“Moderate disease”</i></p>	<p>Adolescenti o adulti con segni clinici di polmonite: febbre, tosse, dispnea, aumento della FR con saturazione >90%</p> <p>Un’analisi critica del valore soglia di saturazione andrebbe sempre fatta in linea generale e in base ad ogni singolo caso.</p>

Al momento dell’accesso presso gli ambulatori all’uopo dedicati, il paziente dovrà essere valutato e ritenuto eleggibile al trattamento allorquando presenti tali caratteristiche:

- INFEZIONE SARSCoV2 asintomatica o paucisintomatica come da definizione “mild” sec. WHO’s “COVID-19 Clinical Management, living guidance”
- INFEZIONE SARSCoV2 sintomatica con segni di polmonite come da criteri di malattia “moderate” sec. WHO’s “COVID-19 Clinical Management, living guidance”

L’infezione da SARSCoV2 può essere diagnosticata unicamente con tampone OF di tipo molecolare, cioè con materiale biologico processato con metodica RT-PCR per SARSCoV2.

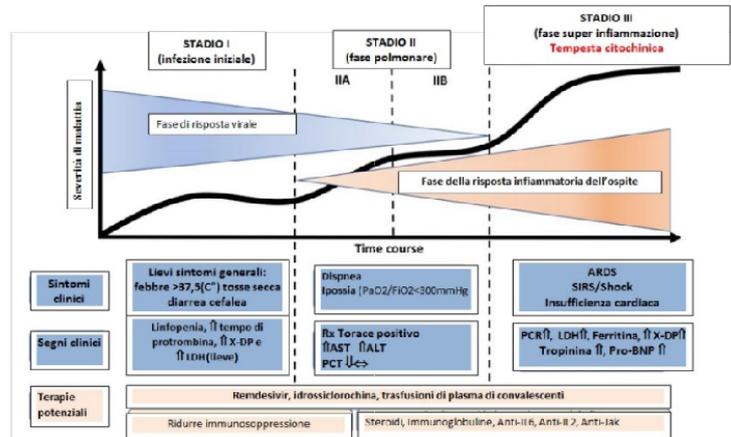
Altre tipologie di tampone non devono essere prese in considerazione.

Sarà valutata in fase successiva la possibilità di standardizzazione delle prestazioni e della conduzione della visita generale, in modo da ottimizzare i tempi di esecuzione e ricercare il percorso amministrativo più appropriato.

3.3 CRITERI TEMPORALI

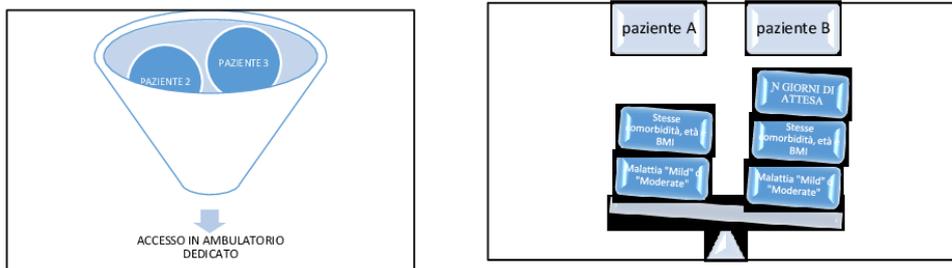
Chiaramente nella fase di selezione del paziente e nella possibilità che debba attendere per più giorni per la disponibilità del farmaco. I giorni di attesa ovviamente deve essere considerati nell’ordine di priorità di un paziente rispetto ad un altro che viene inserito più tardi nel registro.

Figura 9. Stadi dell'infezione e andamento della sintomatologia



In questo senso, la lista di attesa dovrebbe essere di tipo "basket": coloro che sono stati ritenuti eleggibili al trattamento al momento della richiesta, una volta inseriti possono solo scendere i giorni di attesa e non aumentare i giorni di attesa.

Figura 10. Modello schematico di gestione delle liste di attesa



La valutazione di una giornata di malattia "soglia" è meritevole di un approfondimento critico e sempre prescindibile dalla valutazione del caso sia in fase di selezione pre-clinica che la fase clinica; pare ragionevole considerare come limite temporale di riferimento 7±2 giorni dall'inizio dei sintomi, oltre i quali si considera inefficace il trattamento con gli anticorpi monoclonali anti-spike.

3.4 CAVEAT PAZIENTE POLIALLERGICI

Nonostante l'EMA's "Condition of use of Bamlanivimab, Etesivimab, Casivirivimab+Imdevimab" ponga come unico controindicazione l'allergia ai farmaci sopraindicati, trattandosi di una single shot therapy pare appropriatamente cauto selezionare i pazienti poliallergici e eseguire un protocollo farmacologico di premedicazione con steroide a bassa emivita per ev ed antistaminico per os o i.m. un'ora prima della somministrazione. Appare poi altrettanto appropriatamente cauto eseguire di routine triptasi di base e IgE allergologiche totali per decidere quando potrebbe essere utile premedicare i pazienti indipendentemente dalla presenza o meno di anamnesi allergica.

Protocollo di gestione dei nuovi MoAbs anti-spike del SARS-CoV-2

Si rimanda sempre e comunque alla valutazione del clinico caso per caso.

3.5 PAZIENTI PEDIATRICI

Per la valutazione dei pazienti compresi fra i 12 ed i 17 anni di età al momento dell'inserimento, parrebbe utile l'affiancamento nella valutazione dell'eleggibilità (videat) dello specialista in pediatria. Sicuramente il MAP²T score proposto non è utile nello stabilire un ordine di priorità nei pazienti pediatrici. Tuttavia, considerando la rarità delle affezioni patologiche che rientrano fra i FdR per i pazienti pediatrici, eccezion fatta per il DMT1 e l'asma allergico e non, sicuramente è predominante una valutazione su classi di rischio più stringenti e comunque in termini prioritari e non esclusivi:

Tabella 5. MAP²T(ped) score

MAP ² T(ped) score	
CATEGORIA DI PRIORITÀ	DESCRIZIONE DELLA CATEGORIA DI RISCHIO e criteri
A	<u>ASAP (as soon as possibile)</u> : paziente pediatrico (12 aa <età compiuta<17aa) presenza di condizione patologica congenita o acquisita con le seguenti caratteristiche di compromissione*: <ul style="list-style-type: none"> • Sistema cardio/ circolatorio e sistema respiratorio • 1 dei sistemi, sopra indicato ed un altro sistema fra nervoso, renale, immunitario, locomotore • Presenza di asma e/ o DM e compromissione di un sistema fra i sopraelencati
B	<u>FAST</u> : paziente pediatrico (12 aa <età compiuta<17aa) presenza di condizione patologica congenita o acquisita con le seguenti caratteristiche di compromissione*: <ul style="list-style-type: none"> • Presenza di DM e/ o asma • Compromissione del sistema cardio/ circolatorio o respiratorio
C	<u>ORDINARY</u> : paziente pediatrico (12 aa <età compiuta<17aa) presenza di condizione patologica congenita o acquisita con le seguenti caratteristiche di compromissione*: <ul style="list-style-type: none"> • Compromissione di un qualsiasi sistema
*: nella definizione di compromissione rientrano tutte quelle condizioni patologiche che hanno almeno una delle seguenti caratteristiche: dipendenza da un dispositivo di supporto di una funzione vitale, farmacoterapia cronica, necessità di frequenti ospedalizzazioni o accesso a servizio ambulatoriale per trattamento terapeutico, riduzione dell'aspettativa di vita.	

3.6 CRITERI DI ESCLUSIONE ASSOLUTI

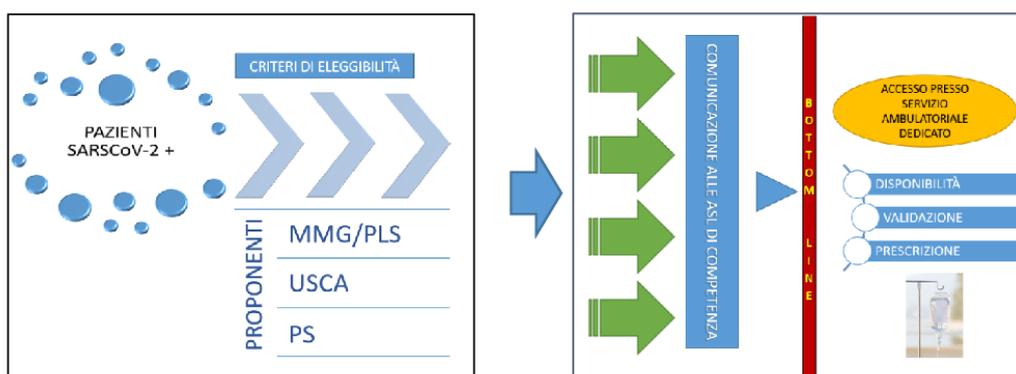
- MALATTIA COVID-19 CLASSIFICATA COME "SEVERE or MORE"
- STATO DI GRAVIDANZA
- CONTROINDICAZIONI COME DA EMA'S "CONDITION OF USE"
- VIRUS SARSCoV2 NON IDENTIFICATO ATTRAVERSO TAMPONE OROFARINGEO con metodica RT-PCR
- OSPEDALIZZAZIONE PER COVID-19

- NECESSITA' DI OSSIGENOTERAPIA PER COVID-19

4. Modello di segnalazione e gestione delle liste d'attesa

L'incertezza sulla disponibilità del farmaco e il vasto pool di pazienti SARSCoV2 positivi che i criteri di eleggibilità possono intercettare esigono l'organizzazione sistematica delle liste d'attesa e pongano delle procedure di contatto del paziente rapide e che tendano conto della potenziale natura rapidamente evolutiva della patologia COVID-19.

Figura 9. Fase di comunicazione e presa in carico



La parte di competenza dei clinici ospedalieri dunque è suddivisa in tre fasi:

- verifica della disponibilità del farmaco e assegnazione putativa della fiala al paziente candidabile;
- valutazione clinica-anamnestica volta alla verifica dell'eleggibilità effettiva del paziente al trattamento con MoAbs;
- inserimento del paziente nel registro AIFA ed infusione del farmaco.

5. Verifica dell'eleggibilità

Il medico proponente il trattamento si fa carico di raccogliere in maniera quanto più efficace possibile e di trasmettere al Centro prescrittore territorialmente competente i dati anamnestici finalizzati alla corretta individuazione del paziente con MAP2T score.

Come stabilito da AIFA la selezione del paziente candidabile al trattamento è affidata ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare il trattamento e deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS.

Il percorso individuato a livello regionale prevede il coinvolgimento di tutti i MMG e i PLS, i quali sono – per il tramite della piattaforma ATTRA - tempestivamente informati DELLA POSITIVITA' al tampone per la ricerca del COVID-19 di ogni loro assistito, e possono quindi individuare i pazienti che rientrano nelle categorie individuate dalla CTS e indirizzarli presso il Centro Ospedaliero di competenza per una visita medica che confermerà la sussistenza dei criteri di prescrivibilità e procederà alla somministrazione del farmaco.

A tal fine il MMG/PLS dovrà compilare la PROPOSTA PRESCRITTIVA (**Allegato 2**) che dovrà essere inviata ai centri prescrittori individuati, tramite e-mail;

A tal proposito ciascuna Unità Operativa autorizzata alla prescrizione degli anticorpi dovrà fornire un indirizzo di posta elettronica dedicato all'invio delle proposte prescrittive che dovrà essere anche condiviso con la Farmacia Ospedaliera che, preventivamente dovrà confermare la disponibilità del farmaco.

Sono in corso di definizione e implementazione a livello regionale modalità di trasmissione telematica delle proposte prescrittive.

E' doveroso precisare che la responsabilità prescrittiva degli anticorpi monoclonali sottoposti a Registro di monitoraggio AIFA, resta in capo ai Medici Specialisti dei Centri abilitati dalla Regione e pertanto sarà compito del MMG chiarire al paziente che la decisione finale sulla eventuale prescrizione e somministrazione spetta al clinico, previa verifica della sussistenza dei criteri AIFA e delle condizioni generali di salute del paziente stesso.

Il personale del centro prescrittore dovrà, dopo aver controllato la disponibilità del farmaco nel magazzino della propria Farmacia Ospedaliera, contattare il paziente telefonicamente per fissare un appuntamento per la visita medica presso l'ambulatorio ospedaliero e l'eventuale infusione dello stesso.

Al momento della prescrizione del farmaco dovrà avvenire la contestuale compilazione del Registro AIFA, compilazione necessaria e vincolante per la dispensazione del farmaco da parte della Farmacia Ospedaliera.

6. Proposta modello amministrativo: PAC

- 1) Il MMG o PLS o il medico dell'USCA:
 - a) viene informato dalla piattaforma ATTRA della positività al test molecolare per la ricerca del COVID-19 di ogni assistito;
 - b) Individua quelli con sintomi lievi-moderati di recente insorgenza (e comunque da non oltre 5 giorni);
 - c) Verifica tra gli assistiti con quadro clinico lieve-moderato quelli che rientrano nei criteri di selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVID-19, riportati in Tabella 1;
 - d) Compila il modulo (**allegato 2**) specifico per candidabilità del paziente alla terapia degli anticorpi monoclonali;
 - e) Invia il modulo del punto d) all'email dedicata attivata dalla ASL di competenza

- f) Consegna al paziente candidabile alla terapia dell'anticorpo monoclonale il foglio informativo nel quale sono riportate le informazioni sulle modalità di accesso alla struttura, le informazioni di carattere generale sul farmaco eventualmente da somministrare.
- 2) **Il medico specialista prima della VISITA:**
- a) calcola la priorità di accesso al Centro ospedaliero autorizzato alla prescrizione e somministrazione degli anticorpi monoclonali attraverso lo SCORE MAP²T (**allegato 3**)
 - b) controlla la disponibilità del farmaco presso la Farmacia Ospedaliera del PO di riferimento
 - c) contatta il paziente telefonicamente per prenotare l'appuntamento per la visita medica presso il centro ospedaliero autorizzato e l'eventuale infusione, informandolo sulle modalità di accesso alla struttura. In caso di necessità attiva il trasporto protetto dello stesso, secondo le modalità definite a livello aziendale.
- 3) **Il medico specialista il giorno della VISITA:**
- a) verifica che il paziente sia realmente eleggibile alla terapia con anticorpi monoclonali
 - b) verifica che il paziente abbia compreso la nota informativa e fa firmare il consenso informato
 - c) Prescrive eventuali esami clinici ed eventuali consulenze (da eseguire in urgenza) che prevede il PAC e che sono propedeutici alla terapia
 - d) prescrive il farmaco e contestualmente compila il Registro AIFA (compilazione necessaria e vincolante per la dispensazione del farmaco da parte della Farmacia Ospedaliera).
 - e) Verifica che la modalità di preparazione e di somministrazione degli anticorpi monoclonali avvenga secondo quanto riportato negli Allegati 1 a, 1 b, 1c
 - f) Dopo un'ora almeno di osservazione del paziente che ha ricevuto il farmaco verifica le condizioni del paziente e autorizza il rientro al proprio domicilio
 - g) Fornisce al paziente i riferimenti da contattare in caso di peggioramento dei sintomi;
 - h) Prenota la visita di follow up da parte dell'USCA dopo circa 20 giorni dalla somministrazione

NOTA BENE: In caso di necessità di trasferimento in regime ordinario o di day hospital lo specialista avvia tutte le procedure previste dalla normativa vigente per attivare il ricovero e fornisce tutta la documentazione clinico strumentale che viene allegata alla cartella clinica come accertamenti eseguiti in pre-ospedalizzazione.

Per quanto esposto sopra di seguito si riporta l'integrazione dell'allegato A del Nomenclatore Tariffario Regionale di cui al Decreto Commissariale n. 12/13

CODICE	NOTA	DESCRIZIONE	TARIFFA	ANNOTAZIONI	BRANCHE
99.25.4	HA	Somministrazione controllata di farmaci	(rimborso del farmaco attraverso registrazione file F)	La prestazione comprende: 1) visita specialistica propedeutica alla terapia 2) esami ematochimici propedeutici alla terapia eseguiti nella stessa giornata e/o il giorno precedente ed eventuali altri esami strumentali e/o consulenze di altri specialisti 3) somministrazione del trattamento terapeutico 4) tutte le attività di supporto (monitoraggio paziente, consenso informato, consulenza, counseling infermieristico, registrazione e monitoraggio farmaci, ecc.) 5) visita di follow up	MALATTIE INFETTIVE
Note Erogabilità					
H	Prestazioni erogabili in ambulatori situati presso istituzioni di ricovero, ovvero ambulatori protetti				
A	Accorpamenti di prestazioni, in relazione a profili di trattamento predefiniti, in risposta ad esigenze e scelte regionali				

Codice	Prestazione
89.65.1	EMOGASANALISI ARTERIOSA SISTEMICA Emogasanalisi di sangue capillare o arterioso
90.04.5	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U]
90.09.2	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S]
90.11.4	CALCIO TOTALE [S/U/dU]
90.13.3	CLORURO [S/U/dU]
90.15.4	CREATINCHINASI (CPK o CK)
90.16.3	CREATININA [S/U/dU/La]
90.22.3	FERRITINA [P/(Sg)Er]
90.23.5	FOSFATASI ALCALINA
90.25.5	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASI (gamma GT) [S/U]
90.27.1	GLUCOSIO [S/P/U/dU/La]
90.29.2	LATTATO DEIDROGENASI (LDH) [S/F]
90.37.4	POTASSIO [S/U/dU/(Sg)Er]
90.38.4	PROTEINE (ELETTROFORESI DELLE) [S] Incluso: Dosaggio Proteine totali
90.40.4	SODIO [S/U/dU/(Sg)Er]
90.42.1	TIREOTROPINA (TSH)
90.44.1	UREA [S/P/U/dU]
90.44.3	URINE ESAME CHIMICO FISICO EMICROSCOPICO
90.61.4	D-DIMERO (EIA)
90.62.2	EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
90.65.1	FIBRINOGENO FUNZIONALE
90.70.3	INTRADERMOREAZIONI CON PPD, CANDIDA, STREPTOCHINASI E MUMPS (Per test)
90.75.4	TEMPO DI PROTROMBINA (PT)
90.76.1	TEMPO DI TOMBOPLASTINA PARZIALE (PTT)
90.77.3	TEST DI STIMOLAZIONE LINFOCITARIA (Per mitogeno)
90.77.4	TEST DI STIMOLAZIONE LINFOCITARIA CON ANTIGENI SPECIFICI
90.82.5	VELOCITÀ DI SEDIMENTAZIONE DELLE EMAZIE (VES) €
90.93.3	ESAME COLTURALE CAMPIONI BIOLOGICI DIVERSI Ricerca completa microrganismi e lieviti patogeni
90.94.1	ESAME COLTURALE DEL SANGUE [EMOCOLTURA] Ricerca completa microrganismi e lieviti patogeni
91.02.3	MICOBATTERI IN CAMPIONI BIOLOGICI ESAME COLTURALE (Met. tradizionale)
91.02.4	MICOBATTERI IN CAMPIONI BIOLOGICI RICERCA MICROSCOPICA (Ziehl-Neelsen, Kinyun)
91.39.2	ES. CITOLOGICO DI ESPETTORATO (Fino a 5 vetrini e/o colorazioni) €
91.43.2	ES. ISTOCITOPATOLOGICO APP. RESPIRATORIO Biopsia endobronchiale (sedi multiple)
90.98.2	MICETI DA COLTURA IDENTIFICAZIONE MICROSCOPICA (Osservazione morfologica)
91.48.5	PRELIEVO SANGUE ARTERIOSO
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO
89.01	ANAMNESI E VALUTAZIONE, DEFINITE BREVI Storia e valutazione abbreviata, visita successiva alla prima. €
89.7	VISITA GENERALE Visita specialistica, prima visita
89.52	ELETTROCARDIOGRAMMA
90.27.4	Gonadotropina corionica (subunit beta frazione libera) [sangue/urine]

7. Modalità di preparazione e somministrazione

Nei rispettivi Allegati 2 alle Determina AIFA – “Informazioni per gli operatori sanitari” che si allegano integralmente alla presente (Allegati 1 a, 1 b e 1 c) - sono riportate le modalità di preparazione e di somministrazione degli anticorpi. Sarà compito delle Farmacie Ospedaliere ove insistono i Centri individuati per la somministrazione dei farmaci, verificare la disponibilità dei dispositivi medici necessari o provvedere al reperimento degli stessi nel più breve tempo possibile.

8. Procedure Organizzative aziendali

Il paziente potrà recarsi in maniera autonoma presso l'ambulatorio indicato per la visita medica, utilizzando come motivazione allo spostamento – trattandosi di paziente COVID positivo - la richiesta/ proposta prescrittiva compilata dal MMG/PLS ovvero secondo le modalità di accesso alla struttura definite a livello aziendale.

Per i soli pazienti non autosufficienti o che non possono essere spostati autonomamente (vedi pazienti dializzati) sarà compito delle AA.SS.LL. provvedere ad inviare specifico mezzo per il trasporto protetto del paziente.

Sarebbe preferibile che fosse individuata, ove possibile, un'area del parcheggio dedicata, nei pressi dell'ingresso al luogo della visita medica.

Si tratta infatti di pazienti positivi al COVID-19 per cui è fondamentale che il percorso sia ben evidenziato e dedicato solo all'accesso di tali pazienti, evitando il più possibile ogni contatto con altre persone.

E' importante inoltre che all'interno dei reparti individuati vi sia una stanza dedicata con personale infermieristico e medico della UO di Malattie Infettive.

9. Sistema di farmacovigilanza

I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attività, sono tenuti a segnalare, entro e non oltre le trentasei ore, le sospette reazioni avverse dei medicinali utilizzati ai sensi della determina AIFA, in modo completo e secondo le modalità pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA e definite dal responsabile aziendale di Farmacovigilanza.

I medici, gli altri operatori sanitari e i pazienti sono tenuti a trasmettere le eventuali segnalazioni di sospette reazioni avverse o al responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA.

Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, i responsabili locali della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete nazionale di farmacovigilanza.

Per le segnalazioni inviate direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA, i responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore, provvederanno alla validazione di tali segnalazioni, entro e non oltre sette giorni dalla data di inserimento della stessa nella rete nazionale di farmacovigilanza.

I responsabili della farmacovigilanza, inoltre, provvedono alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni, ove necessario ed all'inoltro di tali segnalazioni all'Azienda che ha fornito il medicinale utilizzato.

Allegato 2

MODULO PROPOSTA TERAPIA ANTICORPI MONOCLONALI
(La compilazione incompleta e/o inesatta preclude l'avvio della procedura)

DATI DEL MEDICO RICHIEDENTE

Cognome _____

Nome _____

Ruolo (MMG, PLS, USCA, etc.) _____ Indirizzo _____

Telefono _____

email _____

DATI DEL PAZIENTE CANDIDABILE

Cognome _____ Nome _____

Data di nascita ___/___/___ Luogo di nascita _____

Codice

Fiscale _____

Indirizzo _____

Telefono _____

email _____

Data della effettuazione di test molecolare per SARS COV2: ___/___/___

Sintomi di esordio di infezione COVID 19

- Febbre
- Tosse
- Ageusia/disgeusia
- Anosmia
- Faringodinia
- Astenia
- Cefalea
- Mialgie
- Sintomi gastrointestinali
- Dispnea
- Tachipnea

Data di inizio dei sintomi di infezione COVID 19: ___/___/___

CRITERI DI ELEGGIBILITÀ DEL PAZIENTE

(Sono esclusi soggetti ricoverati per COVID 19, o che ricevono ossigenoterapia per COVID 19)

Se il paziente ha età compresa tra 12 e 17 anni, indicare quale delle seguenti condizioni presenta DEVE ESSERE PRESENTE ALMENO UNA CONDIZIONE		
BMI \geq 85° percentile per età e genere	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare valore:.....
Soggetto cronicamente sottoposto a dialisi peritoneale o emodialisi	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
Diabete mellito non controllato (HbA1c \geq 9.0% o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare ultimo valore disponibile di HbA1c:.....(Data ././..)
Immunodeficienza primitiva	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare:_____
Immunodeficienza secondaria (con particolare riguardo a paziente onco-ematologico in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure)	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare:_____
Anemia falciforme	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> DATA ULTIMA TERAPIA ___ / ___ / ___
Malattia cardiaca congenita o acquisita	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare:_____
Malattia del neurosviluppo	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
Dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetto con tracheotomia, gastrostomia, etc.)	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare:.....
Asma o altra malattia respiratoria che richiede medicazioni giornaliere per il suo controllo	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare:.....

Protocollo di gestione dei nuovi MoAbs anti-spike del SARS-CoV-2

Se età ≥ 18 anni, indicare quale delle seguenti condizioni presenta		
DEVE ESSERE PRESENTE ALMENO UNA CONDIZIONE		
BMI ≥ 35 Kg/m ²	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare valore:.....
Soggetto cronicamente sottoposto a dialisi peritoneale o emodialisi	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>
Diabete mellito non controllato (HbA1c $\geq 9.0\%$ o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare ultimo valore disponibile HbA1c:.....(data)
Immunodeficienza primitiva	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare: _____
immunodeficienza secondaria (con particolare riguardo a paziente oncoematologico in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure)	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare: _____ _____ DATA ULTIMA TERAPIA / /
I CRITERI CHE SEGUONO SONO ELETTIVI SOLO SE IL PAZIENTE HA ETA' > 55 ANNI		
Malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione arteriosa con danno d'organo)	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare: _____
BPCO e/o altra malattia respiratoria cronica (fibrosi polmonare o paziente che necessita di O ₂ -terapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)*	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/> Specificare: _____

***IN CASO DI PAZIENTE CON BPCO e/o ALTRA MALATTIA RESPIRATORIA CRONICA che necessita di OSSIGENOTERAPIA è candidabile al trattamento solo se l'infezione da SARS-Cov-2 non ha determinato un aumento del flusso di O₂**

IN CASO DI PAZIENTI DI ETA' >65 anni devono essere presenti almeno due fattori di rischio

CONDIZIONI CONCOMITANTI IMPORTANTI PER DELINEARE LA COMPLESSITA' DEL QUADRO CLINICO DEL PAZIENTE

Gravidanza in atto o presunta SI NO

Se SI specificare la settimana _____

Paziente fumatore cronico: SI NO

Allergie a farmaci SI NO

Se SI specificare _____

Demenza, deficit cognitivi, congeniti o acquisiti SI NO

Se SI specificare :.....

Se SI specificare se presenta anche sindromi ipocinetiche e/o plegiche: SI NO

Progresso TIA, ictus: SI NO

PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE: SI NO

Se Si SPECIFICARE:.....

In particolare segnalare: Scompenso cardiaco cronico, infarto del miocardio, difetti e/o insufficienze valvola, aritmie croniche, ipertensione con segni di danno d'organo, vasculopatia periferica :

Tumore solido: SI NO

Se si specificare se Localizzato Metastatico

Se si indicare data ultima terapia:.....

Patologia onco-ematologica SI NO

Se si indicare data ultima terapia:.....

Luogo _____

Data ___/___/___

Finna e Timbro del Medico