



**DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE  
FUNZIONALE A VALENZA REGIONALE  
"MALATTIE ED EMERGENZE INFETTIVE"**

Via Silvio Pellico 19  
10125 Torino  
Telefono: 011.5662888  
e-mail: [dirmei@aslcittaditorino.it](mailto:dirmei@aslcittaditorino.it)



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

[protciv@regione.piemonte.it](mailto:protciv@regione.piemonte.it)  
[protezione.civile@cert.regione.piemonte.it](mailto:protezione.civile@cert.regione.piemonte.it)

Prot. n.           /21 del  
Tit.            Cat.    Cl.  
Rif. Prot. n.    del

Torino, 18 marzo 2021

## **DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO CON ANTICORPI MONOCLONALI IN PAZIENTI COVID-19**

1. Introduzione
2. Popolazione target e criteri di eleggibilità
3. Percorso di presa in carico
  - 3.1 Arruolamento
  - 3.2 Somministrazione
  - 3.3 Terapie disponibili
4. Farmacovigilanza
5. Logistica, stoccaggio e prescrizione degli anticorpi



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

*protciv@regione.piemonte.it*

*protezione.civile@cert.regione.piemonte.it*

## 1. Introduzione

In seguito al parere della Commissione Tecnico Scientifica di AIFA pubblicato sul proprio sito istituzionale in data 4 febbraio u.s., il Ministero della Salute con Decreto del 6 febbraio 2021 ha autorizzato, in via emergenziale, la temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali **bamlanivimab**, **bamlanivimab-etesevimab** e **casirivimab-imdevimab**, per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19, farmaci attualmente privi di un'autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale.

Tali medicinali sono gestiti direttamente dalla Struttura Commissariale nazionale e, per il tramite del Ministero della Salute, sono distribuiti alle regioni, in questa prima fase, sulla base del numero di nuovi casi segnalati nella settimana.

Lo scopo del presente documento è definire le modalità ed i percorsi organizzativi necessari ad intercettare ed avviare tempestivamente i pazienti candidabili al trattamento con gli anticorpi monoclonali.

## 2. Popolazione target e criteri di eleggibilità

Il trattamento con anticorpi monoclonali è rivolto ai pazienti di età superiore ai 12 anni, risultati positivi per SARS-CoV-2, con infezione sintomatica di grado lieve-moderato di recente insorgenza (massimo 10 giorni dalla data di esordio dei sintomi), non ospedalizzati né in ossigenoterapia per COVID-19, e in presenza di specifici fattori di rischio, così come definiti da AIFA nella scheda di monitoraggio.

I pazienti trattabili con gli anticorpi monoclonali saranno individuati e monitorati con i criteri di arruolamento e di follow-up determinati da AIFA attraverso il Registro predisposto allo scopo.

I pazienti positivi per SARS-CoV-2 asintomatici non sono candidabili al trattamento con queste terapie.



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

*protciv@regione.piemonte.it*

*protezione.civile@cert.regione.piemonte.it*

## CRITERI PER LA TERAPIA CON ANTICORPI MONOCLONALI

- Test molecolare o antigenico rapido di terza generazione positivo per SARS-CoV-2
- Età  $\geq$  12anni
- Peso  $\geq$  40 kg
- Non ospedalizzato per COVID-19
- Non in ossigenoterapia per COVID-19
- Almeno uno dei seguenti sintomi da non più di 10 giorni:
  - Febbre
  - Tosse
  - Anosmia
  - Ageusia/disgeusia
  - Faringodinia
  - Astenia
  - Cefalea
  - Sintomi gastrointestinali
  - Mialgie
  - Dispnea
  - Tachipnea

Si raccomanda tuttavia che la somministrazione degli anticorpi monoclonali avvenga il più precocemente possibile dall'esordio e preferibilmente **entro 5 giorni dalla comparsa della sintomatologia per ottenere il massimo beneficio** [Chen, NEJM 2021].

- Presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio elencati per fascia di età:

### **12-17 anni**

- BMI > 85° percentile per età e genere
- Soggetto cronicamente sottoposto a dialisi peritoneale o emodialisi



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

*[protciv@regione.piemonte.it](mailto:protciv@regione.piemonte.it)*

*[protezione.civile@cert.regionepiemonte.it](mailto:protezione.civile@cert.regionepiemonte.it)*

- Diabete mellito non controllato (HbA1c  $\geq$  9.0% o 75mmol/mol) o con complicanze croniche
- immunodeficienza primitiva; immunodeficienza secondaria (con particolare riguardo a paziente onco-ematologico in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure)
- Anemia falciforme
- Malattie cardiache congenite acquisite
- Malattia del neurosviluppo
- Dipendenza da dispositivo tecnologico (es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc.)
- Asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo

#### **$\geq$ 18 anni**

- BMI  $\geq$  35 Kg/m<sup>2</sup>;
- Soggetto cronicamente sottoposto a dialisi peritoneale o emodialisi
- Diabete mellito non controllato (HbA1c  $\geq$  9.0% o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- Immunodeficienza primitiva
- Immunodeficienza secondaria (con particolare riguardo a paziente onco-ematologico in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure)

#### **$\geq$ 55 anni**

- Tutti i fattori di rischio indicati per i soggetti con età  $\geq$  18
- Malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione arteriosa con danno d'organo)
- BPCO e/o altra malattia respiratoria cronica (fibrosi polmonare o paziente che necessita di O<sub>2</sub> – terapia per ragioni differenti da SARS-COV2)



***Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19***

*[protciv@regione.piemonte.it](mailto:protciv@regione.piemonte.it)*

*[protezione.civile@cert.regionepiemonte.it](mailto:protezione.civile@cert.regionepiemonte.it)*



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

*[protciv@regione.piemonte.it](mailto:protciv@regione.piemonte.it)*

*[protezione.civile@cert.regione.piemonte.it](mailto:protezione.civile@cert.regione.piemonte.it)*

### **3. Percorso di presa in carico**

L'individuazione dei pazienti sintomatici positivi per SARS-CoV-2 candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali, così come definito da AIFA, è compito del Medico di Medicina Generale (MMG) o del Pediatra di Libera scelta (PLS). Al fine di garantire una tempestiva presa in carico del paziente, l'identificazione precoce di soggetti positivi per SARS-CoV-2 che potrebbe soddisfare i criteri di eleggibilità può avvenire anche da parte del Medico di Pronto Soccorso (da valutare la somministrazione prima della dimissione), dai Medici di Continuità Assistenziale e dal Medico delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA), che, per i possibili beneficiari, devono assicurare la prescrizione o l'esecuzione di un tempestivo test di conferma nonché la raccolta delle necessarie informazioni, ivi inclusa la compilazione della scheda di arruolamento, di cui dovrà essere data opportuna informazione al MMG/PLS.

È necessario definire una scheda precompilata con i dati del paziente eleggibile per inviare la segnalazione all'infettivologo di riferimento mediante un indirizzo mail istituzionale.



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

*[protciv@regione.piemonte.it](mailto:protciv@regione.piemonte.it)*

*[protezione.civile@cert.regione.piemonte.it](mailto:protezione.civile@cert.regione.piemonte.it)*

### **3.1 Arruolamento**

Alla comparsa dei sintomi correlabili, in via prioritaria e comunque entro 12 ore deve essere accertata la positività a SARS-CoV-2 con test molecolare o con test antigenico rapida di terza generazione.

Accertata la positività, il MMG/PLS, valutate le condizioni del paziente e verificata la sussistenza delle condizioni per l'eleggibilità, informa il proprio assistito della possibile disponibilità di questa terapia, compila la prevista scheda di arruolamento e la invia tempestivamente all'azienda di riferimento mediante indirizzo mail istituzionale.

Lo Specialista, valutate le condizioni per l'eleggibilità e la disponibilità del farmaco, conferma il reclutamento, determinando la presa in carico.

Gli Specialisti sono tenuti alla compilazione del Registro AIFA prima di procedere alla somministrazione del farmaco, secondo le indicazioni fornite dalla stessa Agenzia.

Lo specialista è tenuto ad acquisire il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dall'art.1, comma 4 della legge n.219/2017.

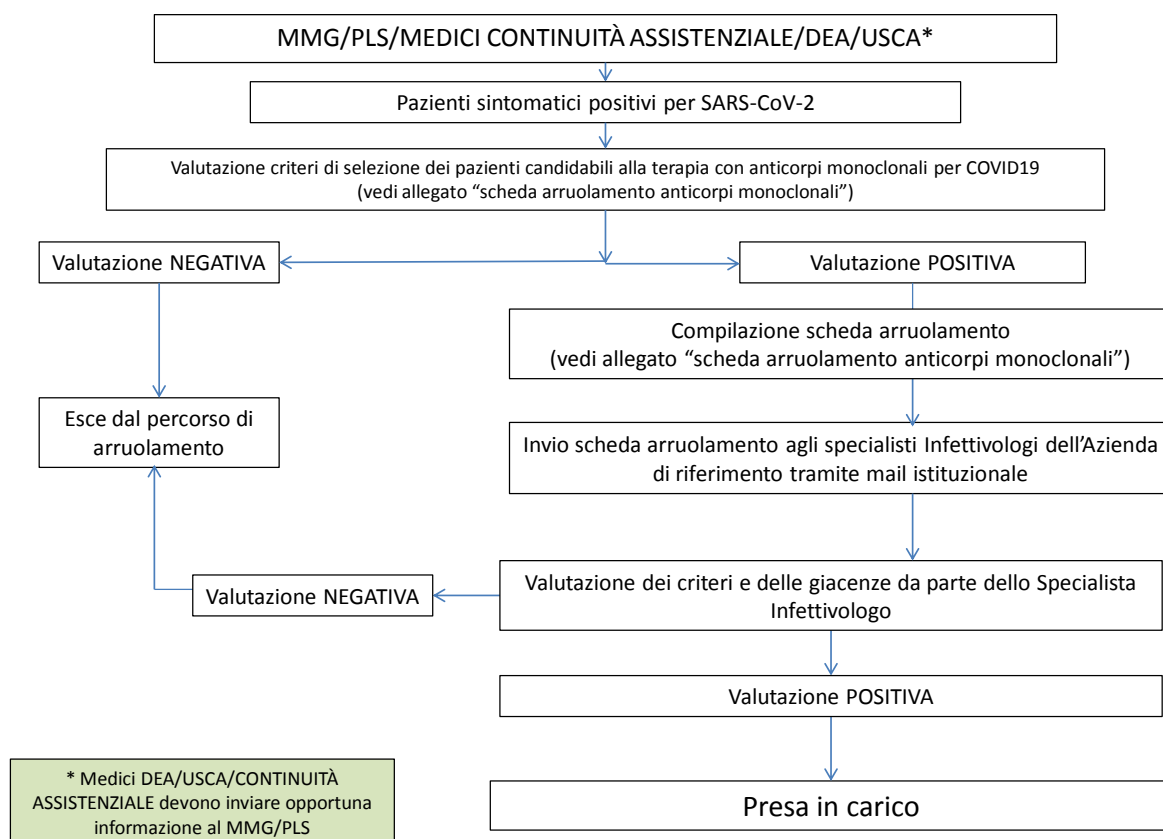


**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

[protciv@regione.piemonte.it](mailto:protciv@regione.piemonte.it)

[protezione.civile@cert.regione.piemonte.it](mailto:protezione.civile@cert.regione.piemonte.it)

### PERCORSO PRESA IN CARICO E ARRUOLAMENTO DEI PAZIENTI







**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

*[protciv@regione.piemonte.it](mailto:protciv@regione.piemonte.it)*

*[protezione.civile@cert.regione.piemonte.it](mailto:protezione.civile@cert.regione.piemonte.it)*

### **3.2 Somministrazione**

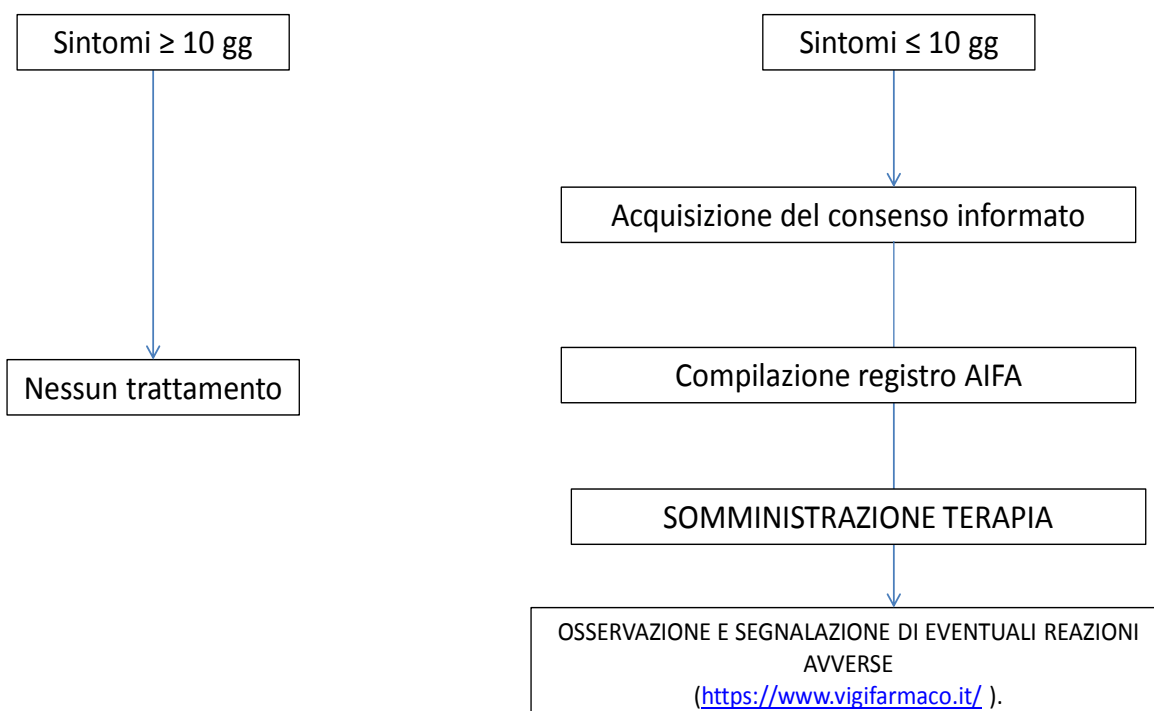
La somministrazione della terapia con anticorpi monoclonali, da effettuarsi in ambiente ospedaliero, alla luce dei dati clinici oggi disponibili, dovrebbe avvenire entro 5 giorni dalla comparsa dei sintomi [Chen,NEJM 2021], e comunque entro un massimo di 10 giorni.

Al fine di garantire un accesso omogeneo alla terapia con anticorpi monoclonali nel territorio regionale, facilitando la gestione della somministrazione dei trattamenti e limitando nel contempo gli spostamenti dei pazienti, anche nell'ipotesi della disponibilità di nuovi anticorpi monoclonali, sarà cura delle ASR individuate quali centri prescrittori provvedere all'attivazione di un ambulatorio protetto deputato alla somministrazione di tale terapia e all'osservazione del paziente. Inoltre è necessaria una valutazione circa il trasferimento del paziente dal proprio domicilio all'ambulatorio dedicato e viceversa.



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**  
*protciv@regione.piemonte.it*  
*protezione.civile@cert.regione.piemonte.it*

### SOMMINISTRAZIONE\*



\* Deve avvenire in ambito ospedaliero, presso centri prescrittori nei quali sia stato attivato un ambulatorio protetto deputato alla somministrazione di tale terapia e all'osservazione del paziente.



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**  
*protciv@regione.piemonte.it*  
*protezione.civile@cert.regione.piemonte.it*

### **3.3 Informazioni sulle terapie disponibili**

Le informazioni sono provenienti dai documenti approvati dalle Agenzie regolatorie europea EMA per bamlanivimab-etesevimab e statunitense FDA per casirivimab-imdevimab. Per bamlanivimab valgono le informazioni riportate nell'allegato 2 "Informazioni per gli operatori sanitari" alla Determina AIFA n. DG/274/2021 pubblicata in GU n. 58 del 9 marzo 2021 e al momento della pubblicazione della determina AIFA degli anticorpi in associazione valgono le informazioni in essa definita.

#### **Bamlanivimab**

Bamlanivimab 700 mg/20 ml, in singola fiala, e una soluzione acquosa sterile, priva di conservanti, tendenzialmente incolore e trasparente, da somministrare previa diluizione in una sacca di soluzione fisiologica (0.9% cloruro di sodio) sterile monouso, una sola volta tramite infusione endovenosa. Qualora la fiala venga diluita in una soluzione fisiologica di 250 ml, l'infusione avviene nell'arco di un'ora.

#### Conservazione

Le fiale di bamlanivimab ancora sigillate possono essere conservate nella confezione originale a temperatura refrigerata (2-8°C), lontano da fonti luminose. Bamlanivimab già diluito in soluzione può essere conservato per un massimo di 24 ore a temperatura refrigerata (2-8°C) o fino a 7 ore a temperatura ambiente (20-25°C), incluso il tempo necessario all'infusione endovenosa.

#### **Bamlanivimab-etesevimab**

L'associazione bamlanivimab-etesevimab viene fornita in una confezione combinata contenente 2 flaconcini: 1 fiala di bamlanivimab da 700 mg e 1 fiala di etesevimab da 1400 mg. Bamlanivimab 700mg + etesevimab 1400 mg viene somministrato, previa diluizione in un'unica sacca di soluzione fisiologica (0.9%



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

*protciv@regione.piemonte.it*

*protezione.civile@cert.regione.piemonte.it*

cloruro di sodio) sterile monouso, una sola volta tramite infusione endovenosa. Qualora le fiale vengano diluite in una sacca di soluzione fisiologica di 250 ml, l'infusione avviene nell'arco di un'ora per i pazienti di peso  $\geq 50$  Kg, e fino a 70 minuti circa per i pazienti di peso  $< 50$  kg.

#### Conservazione

Le fiale ancora sigillate possono essere conservate nella confezione originale a temperatura refrigerata (2- 8°C), lontano da fonti luminose. Soluzioni già pronte possono essere conservate per un massimo di 24 ore a temperatura refrigerata (2- 8°C) o fino a 7 ore a temperatura ambiente (20-25°C), incluso il tempo necessario all'infusione endovenosa.

#### **Casirivimab-Imdevimab**

L'associazione Casirivimab-Imdevimab viene fornita in una confezione combinata contenente 2 flaconcini: 1 flaconcino contenente 1332 mg di casirivimab per 11,1 ml (120mg/mL) e 1 flaconcino di imdevimab contenente 1332 mg di imdevimab per 11,1 ml (120mg/ml).

Casirivimab 1200mg + imdevimab 1200 mg viene somministrato previa diluizione in un'unica sacca di 250 ml di soluzione fisiologica (0.9% cloruro di sodio) sterile monouso, una sola volta tramite infusione endovenosa nell'arco di un'ora.

#### Conservazione

Le fiale di casirivimab-imdevimab ancora sigillate possono essere conservate nella confezione originale a temperatura refrigerata (2-8°C), lontano da fonti luminose. Soluzioni già pronte di casirivimab-imdevimab possono essere conservate refrigerate (2-8°C) per non più di 36 ore e a temperatura ambiente (20-25°C) per non più di 4 ore, incluso il tempo necessario alla somministrazione endovena. Trascorso il tempo previsto per l'infusione, il paziente deve essere posto in osservazione per almeno ulteriori 60 minuti. Successivamente, sulla base di una valutazione clinica, potrà essere rimandato al proprio domicilio.



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

*protciv@regione.piemonte.it*

*protezione.civile@cert.regionepiemonte.it*

## 4. Farmacovigilanza

Tutte le sospette reazioni avverse da anticorpi monoclonali rilevate dagli operatori sanitari o riportate dal paziente devono essere opportunamente segnalate attraverso i canali ordinari messi a disposizione dall'AIFA, quale strumento indispensabile per confermare la sicurezza di tali medicinali e contribuire a definire un rapporto beneficio/rischio favorevole (<https://www.vigifarmaco.it/>). Tutti gli operatori sanitari dovranno altresì attenersi ad eventuali indicazioni specifiche fornite da AIFA in relazione all'impiego dei medicinali a base di anticorpi monoclonali.

## 5. Logistica e stoccaggio

L'approvvigionamento e la logistica del farmaco saranno gestite dal Ministero della Salute; le sedi nella Regione Piemonte dedicate allo stoccaggio dei farmaci sono i 4 HUB indicati di seguito:

- Ospedale Amedeo di Savoia - Corso Svizzera, 164- 10149 Torino
- Ospedale SS. Croce e Carle di Cuneo - Via Antonio Carle, 5 Confreria Cuneo
- Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo - Via S.Pio V, 44 Alessandria
- Azienda Ospedaliera -Universitaria Maggiore della Carità di Novara - Corso Mazzini 18, 28100, Novara (c/o farmacia)

Inoltre per la somministrazione sono state identificate le Aziende aventi il reparto Malattie Infettive ovvero:

- ASL VCO
- ASL NOVARA
- ASL VERCELLI



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

*[protciv@regione.piemonte.it](mailto:protciv@regione.piemonte.it)*

*[protezione.civile@cert.regione.piemonte.it](mailto:protezione.civile@cert.regione.piemonte.it)*

- ASL BIELLA
- ASL CITTÀ DI TORINO
- CITTÀ DELLA SALUTE
- ASL ASTI

Le ASL identificate per la prescrizione e la somministrazione degli anticorpi monoclonali COVID-19 per i pazienti individuati dovranno fare richiesta della terapia agli HUB di riferimento territorialmente presenti individuati per lo stoccaggio.

Dr.ssa Laura Poggi

Responsabile Settore Assistenza Farmaceutica Integrativa e Protesica

Dott. Emilpaolo Manno

Commissario Area Sanitaria Unità di Crisi

Dott. Gianfranco Zulian

Responsabile Settore Emergenza COVID



**Unità di Crisi Regionale per l'Emergenza COVID 19**

*protciv@regione.piemonte.it*

*protezione.civile@cert.regione.piemonte.it*

## BIBLIOGRAFIA

- [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/parere\\_cts\\_monoclonali\\_04.02.2021.pdf/68737075-6f07-2a43-7f94-0bc55f2e38f1](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/parere_cts_monoclonali_04.02.2021.pdf/68737075-6f07-2a43-7f94-0bc55f2e38f1)
- Gazzetta Ufficiale DETERMINA 9 marzo 2021. Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale bamlanivimab, ai sensi del decreto 6 febbraio 2021. (Determina DG n. 274/2021).
- Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Feb 16;325(7):632-644.
- Chen P, Nirula A, Heller B, et al; BLAZE1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY CoV555 in Outpatients with Covid19. N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):229-237.