

DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO CON MOLNUPIRAVIR E REMDESIVIR IN PAZIENTI COVID-19

1. Introduzione
2. Popolazione target e criteri di eleggibilità
 - 2.1 MOLNUPIRAVIR
 - 2.1.1 Criteri per la terapia con MOLNUPIRAVIR
 - 2.2 REMDESIVIR
 - 2.2.1 Criteri per la terapia con REMDESIVIR
3. Percorso di presa in carico di MOLNUPIRAVIR
 - 3.1 Arruolamento
 - 3.2 Dispensazione
 - 3.3 Follow-up
 - 3.4 Diagramma di Flusso
4. Percorso di presa in carico di REMDESIVIR
 - 4.1 Arruolamento
 - 4.2 Somministrazione
 - 4.3 Follow-up
 - 4.4 Diagramma di Flusso
5. Farmacovigilanza

1. Introduzione

In seguito al Decreto del 26 Novembre 2021 con il quale il Ministero della Salute autorizzava alla temporanea distribuzione del farmaco antivirale **molnupiravir** e al parere della Commissione Tecnico Scientifica dell'Agencia italiana del farmaco reso noto sul proprio sito istituzionale in data 22 dicembre 2021, AIFA, con Determina DG/1644/2021 del 28 Dicembre u.s., pubblicata in G.U. Serie Generale n.308 del 29.12.21, ha rilevato che il farmaco **molnupiravir** può essere reso disponibile per il trattamento di pazienti non ospedalizzati per Covid-19 con malattia lieve-moderata di recente insorgenza (massimo 5 giorni) e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di Covid-19 grave. Inoltre la Determina AIFA del 8 Ottobre 2020 pubblicata in G.U. Serie Generale n. 250 del 09.10.2020, ha reso noto la classificazione del medicinale per uso umano **remdesivir** indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a dodici anni e peso pari ad almeno 40 Kg con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare.

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 i suddetti farmaci.

2. Popolazione target e criteri di eleggibilità

2.1 Il trattamento con **MOLNUPIRAVIR** è rivolto a:

pazienti adulti non ospedalizzati per COVID-19 con **malattia lieve-moderata** di recente insorgenza e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave.

2.1.1 CRITERI PER LA TERAPIA CON MOLNUPIRAVIR

- Età \geq 18 anni
- Test molecolare o antigenico rapido di terza generazione **positivo** per SARS-CoV-2
- Pazienti che **non** necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19
- Pazienti **non** ospedalizzati per COVID-19
- Data esordio dei sintomi da COVID-19 \leq **5 giorni**
- Pazienti devono presentare almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:
 - Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva

- Insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con eGFR <30 ml/min/1,73 mq)
- Broncopneumopatia severa
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥30]
- Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
- Diabete mellito non compensato
- Almeno uno dei seguenti sintomi:
 - Febbre
 - Tosse
 - Anosmia
 - Ageusia/disgeusia
 - Faringodinia
 - Astenia
 - Cefalea
 - Sintomi gastrointestinali
 - Mialgie
 - Dispnea
 - Brividi
 - Congestione nasale

Controindicazioni

- Età < 18 anni
- Paziente donna in gravidanza
- Paziente sottoposto a trattamento con altro antivirale per COVID-19
- Pazienti che non utilizzano contraccettivi al fine di minimizzare il rischio di tossicità riproduttiva

Si raccomanda in particolare che la somministrazione del molnupiravir avvenga il più precocemente possibile dall'esordio ed entro 5 giorni dalla comparsa della sintomatologia per ottenere il massimo beneficio [Chen, NEJM 2021].

2.2 Il trattamento con **REMDESIVIR** è rivolto a:

pazienti adulti non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza di sintomi **lievi - moderati** 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.

2.2.1 CRITERI PER LA TERAPIA CON REMDESIVIR

- Età ≥ 18 anni
- Test molecolare o antigenico rapido di terza generazione **positivo** per SARS-CoV-2
- Pazienti che **non** necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19
- Pazienti **non** ospedalizzati per COVID-19
- Data esordio dei sintomi da COVID-19 ≤ 7 giorni
- Pazienti devono presentare almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:
 - Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
 - Insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con eGFR <30 ml/min/1,73 mq)
 - Broncopneumopatia severa
 - Immunodeficienza primaria o acquisita
 - Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥ 30]
 - Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
 - Diabete mellito non compensato
 - Epatopatia cronica
- Almeno uno dei seguenti sintomi:
 - Febbre
 - Tosse
 - Anosmia
 - Ageusia/disgeusia
 - Faringodinia
 - Astenia
 - Cefalea
 - Sintomi gastrointestinali
 - Mialgie
 - Dispnea

Brividi

Congestione nasale

Controindicazioni

- Età < 18 anni
- Funzionalità epatica (ALT) \geq 5 volte ULN
- Paziente sottoposto a trattamento con altro antivirale per COVID-19
- Pazienti che non utilizzano contraccettivi al fine di minimizzare il rischio di tossicità riproduttiva

Si raccomanda in particolare che la somministrazione del **remdesivir** avvenga il più precocemente possibile dall'esordio ed entro 7 giorni dalla comparsa della sintomatologia per ottenere il massimo beneficio [Chen, NEJM 2021].

3. Percorso di presa in carico di MOLNUPIRAVIR

a) L'individuazione dei pazienti sintomatici positivi per SARS-CoV-2 candidabili alla terapia con l'antivirale **molnupiravir** (Lagevrio), così come definito da AIFA, è affidata ai medici di medicina generale, ai medici delle USCA 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 la prescrizione con compilazione del Registro di monitoraggio e la distribuzione del farmaco che deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS, e indicati nell'ambito del Registro, di monitoraggio;

b) la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate dalle Regioni per la somministrazione;

c) 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 5 giorni dall'inizio degli stessi.

3.1 Arruolamento

Alla comparsa dei sintomi correlabili, in via prioritaria e comunque entro 5 giorni, deve essere accertata la positività a SARS-CoV-2 con test molecolare o antigenico rapido di terza generazione.

Accertata la positività, il MMG/PLS, il Medico di Pronto Soccorso/USCA e ogni altro Medico che, a qualunque titolo, entra in contatto con pazienti affetti da COVID-19, valutate le condizioni, verificata la sussistenza delle condizioni per l'eleggibilità, informa il proprio assistito della possibile disponibilità di questa terapia, consegna il modulo informativo di cui alla Determina AIFA n°1644 del 2021 (Allegato 2), ne acquisisce il consenso informato e compila la prevista scheda di arruolamento (*Scheda di Prescrizione Molnupinavir*) che invia tempestivamente alla S.C. Governance del Farmaco alla seguente mail servizio.farmaceutico@asrem.org

Successivamente, la S.C. Governance del Farmaco provvederà all' inoltro della citata scheda alla U.O.C. di Malattie Infettive del P.O. Cardarelli, quale centro individuato dalla Regione Molise per la prescrivibilità.

Lo Specialista, valutate le condizioni per l'eleggibilità e la disponibilità del farmaco, conferma il reclutamento, determinando la presa in carico attraverso la compilazione di specifico Registro AIFA, secondo le indicazioni fornite dall'Agenzia stessa.

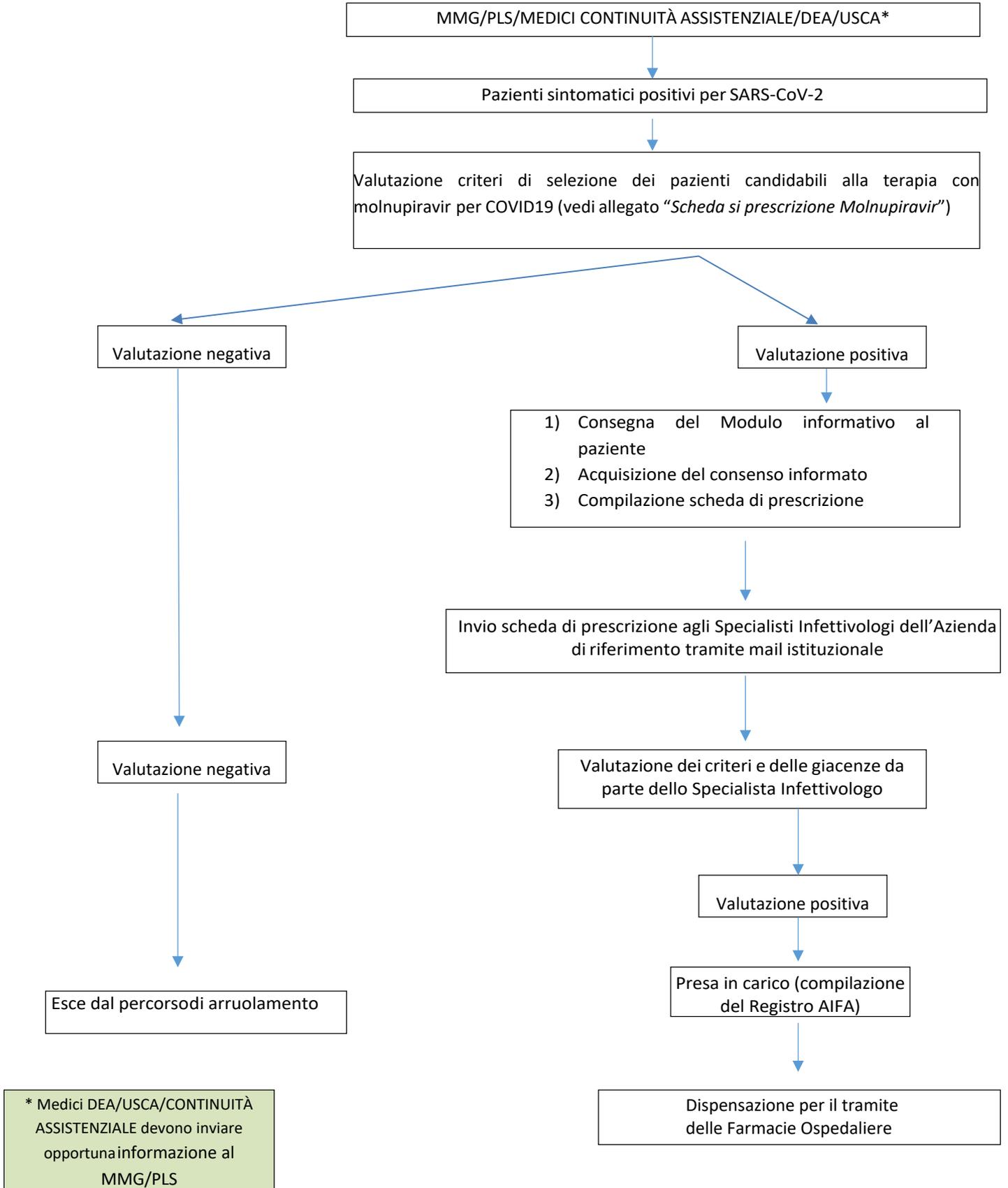
3.2 Dispensazione

La dispensazione del farmaco Molnupinavir avviene per il tramite della farmacia ospedaliera previa acquisizione dell'apposita scheda di prescrizione di cui al Registro AIFA.

3.3 Follow-up

Il medico somministratore provvede ad effettuare il follow-up rivolta alla compilazione della scheda di fine trattamento di cui all' Allegato e della consequenziale registrazione sulla piattaforma dei registri AIFA.

3.4 Diagramma di Flusso



4. Percorso di presa in carico di REMDESIVIR

- a) L'individuazione dei pazienti sintomatici positivi per SARS-CoV-2 candidabili alla terapia con l'antivirale **remdesivir** (Veklury), così come definito da AIFA, è affidata ai medici di medicina generale, ai medici delle USCA 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 la prescrizione con compilazione del Registro di monitoraggio e la distribuzione del farmaco che deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS, e indicati nell'ambito del Registro, di monitoraggio;
- b) la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate dalle Regioni per la somministrazione;
- c) 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 7 giorni dall'inizio degli stessi.

4.1 Arruolamento

Alla comparsa dei sintomi correlabili, in via prioritaria e comunque entro 7 giorni, deve essere accertata la positività a SARS-CoV-2 con test molecolare o antigenico rapido di terza generazione.

Accertata la positività, il MMG/PLS, il Medico di Pronto Soccorso/USCA e ogni altro Medico che, a qualunque titolo, entra in contatto con pazienti affetti da CoVID-19, valutate le condizioni, verificata la sussistenza delle condizioni per l'eleggibilità, informa il proprio assistito della possibile disponibilità di questa terapia, ne acquisisce il consenso informato e compila la prevista scheda di arruolamento (*Scheda di Prescrizione Remdesivir*) che invia tempestivamente alla S.C. Governance del Farmaco alla seguente mail servizio.farmaceutico@asrem.org

Successivamente, la S.C. Governance del Farmaco provvederà all' inoltro della citata scheda alla U.O.C. di Malattie Infettive del P.O. Cardarelli, quale centro individuato dalla Regione Molise per la prescrivibilità.

Lo Specialista, valutate le condizioni per l'eleggibilità e la disponibilità del farmaco,

conferma il reclutamento, determinando la presa in carico attraverso la compilazione di specifico Registro AIFA, secondo le indicazioni fornite dall' Agenzia stessa.

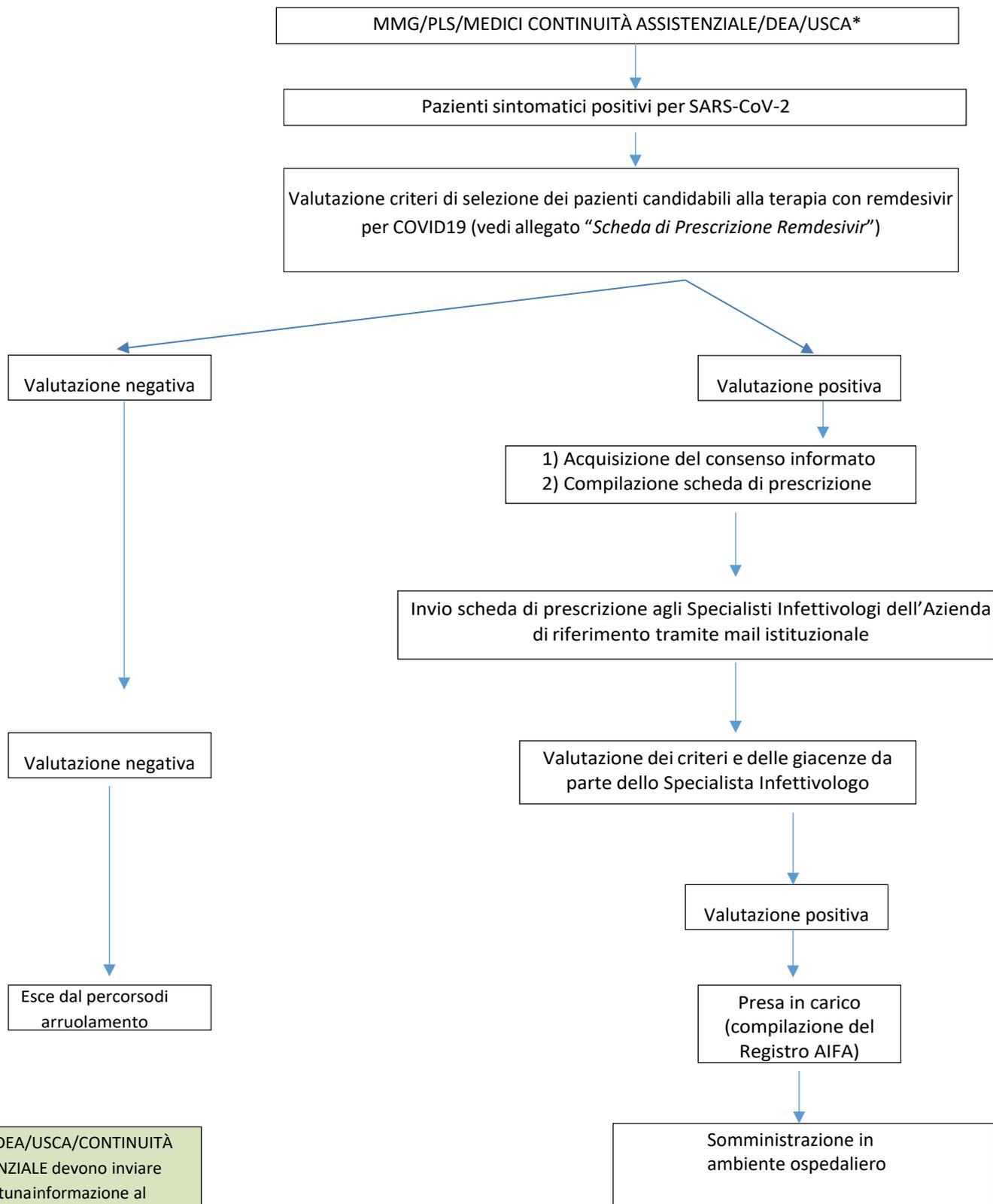
4.2 Somministrazione

La somministrazione della terapia con remdesivir, da effettuarsi in ambiente ospedaliero, presso un ambulatorio all'uopo individuato per la somministrazione di tale terapia, alla luce dei dati clinici oggi disponibili, deve avvenire entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi secondo quando descritto nel RCP del farmaco.

4.3 Follow-up

Il medico somministratore provvede ad effettuare il follow-up rivolta alla compilazione della scheda di fine trattamento di cui all' Allegato e della conseguenziale registrazione sulla piattaforma dei registri AIFA.

4.4 Diagramma di Flusso



* Medici DEA/USCA/CONTINUITÀ ASSISTENZIALE devono inviare opportuna informazione al MMG/PLS

5. 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 descritti.