



TRATTAMENTI UTILIZZABILI NEI PAZIENTI COVID-19 NEL SETTING OSPEDALIERO

Ultima versione: 04/10/2021

(Precedente versione: 09/12/2020)

Sulla base delle numerose evidenze scientifiche accumulate negli ultimi mesi di pandemia COVID-19 per il trattamento dei soggetti ospedalizzati con COVID-19 l'attuale standard di cura è rappresentato dall'utilizzo di corticosteroidi ed eparina.

Desametasone

L'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura nei pazienti ricoverati per COVID grave che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica).

Sulla base di una metanalisi degli studi disponibili ed in particolare dei dati provenienti da importanti studi randomizzati (quali RECOVERY e SOLIDARITY) è l'**unico trattamento** farmacologico che ha dimostrato un beneficio in termini di **riduzione della mortalità**. EMA, in data 18 settembre 2020, a conclusione di una procedura di *referall*, ha approvato l'utilizzo del desametasone nel trattamento di soggetti, adulti e negli adolescenti (dai 12 anni di età e con un peso di almeno 40 kg) affetti da COVID-19 che necessitano di ossigenoterapia supplementare (sia ossigenoterapia standard sia in ventilazione meccanica). Sebbene i risultati più significativi siano stati ottenuti con il desametasone, il beneficio clinico è evidente anche con altre molecole, suggerendo un effetto complessivo di classe.

Per maggiori informazioni anche relativamente ai dosaggi raccomandati e alla durata del trattamento si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc.

Eparine

L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta allettato o con ridotta mobilità è raccomandato, in assenza di controindicazioni, dalle principali LG internazionali.

Ciò si applica, in presenza delle caratteristiche suddette, sia ai pazienti ricoverati, sia ai pazienti gestiti a domicilio o nell'ambito di case di riposo o RSA utilizzando le dosi profilattiche.

Non esistono ad oggi evidenze solide/dati sufficienti per raccomandare un uso routinario di dosi intermedie o terapeutiche di EBPM in alternativa alle dosi profilattiche nei pazienti COVID-19 ricoverati e classificabili nella fase IIB o III dell'evoluzione clinica della malattia, in assenza di evidenza di manifestazioni trombo-emboliche in atto. In tale setting l'utilizzo di dosi intermedie o elevate potrà essere deciso caso per caso in rapporto al quadro clinico del singolo paziente dopo un'attenta valutazione del bilancio fra i benefici e i rischi o potrà avvenire nell'ambito di studi clinici.

In presenza di manifestazioni tromboemboliche sospette o confermate si dovranno utilizzare le EBPM o le eparine non frazionate a dosaggio terapeutico e per i tempi opportuni da definire caso per caso.

Per quanto riguarda l'eventuale proseguimento a domicilio della tromboprofilassi con EBPM dopo la dimissione, le evidenze disponibili in letteratura sono ancora troppo limitate per poterne raccomandare o meno l'utilizzo, anche se dati preliminari da studi retrospettivi sembrano suggerirne l'impiego in pazienti ad alto rischio, valutando attentamente, caso per caso, il benefico/rischio.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Eparine Basso Peso Molecolare 13.05.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Eparine+Basso+Peso+Molecolare+13.05.2021.pdf)

Casirivimab e imdevimab

Casirivimab e imdevimab sono anticorpi monoclonali diretti contro la proteina Spike di SARS-CoV-2. La loro distribuzione è stata resa disponibile ai sensi dell'Art. 5.2 del DL 219/2006. Ad agosto 2021 l'AIFA ha consentito l'utilizzo della combinazione, al dosaggio di 4000/4000 mg, per il trattamento per i pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2.

Le evidenze a supporto di tale indicazione derivano dai risultati di uno dei bracci dello studio RECOVERY, ampio trial clinico randomizzato, in cui l'utilizzo della combinazione casirivimab e imdevimab è stato associato, nella popolazione sieronegativa, ad un beneficio clinico significativo in termini di progressione clinica, inclusa la mortalità, e di tempi di degenza più brevi.

Per maggiori informazioni si consultino le Informazioni per operatori sanitari disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307084/Informativa_hcp.pdf.

Remdesivir

Il remdesivir è un farmaco antivirale approvato con autorizzazione condizionata da EMA (*conditional approval*) per il trattamento della malattia da COVID-19 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare. Remdesivir non può essere considerato uno standard di cura consolidato in quanto i dati attualmente disponibili non sono concordanti e complessivamente non dimostrano un chiaro beneficio clinico in termini di mortalità o ricorso alla ventilazione meccanica.

AIFA ha stabilito pertanto che l'utilizzo del remdesivir può essere considerato esclusivamente in casi selezionati, dopo una accurata valutazione del rapporto benefici/rischi, nei soggetti con polmonite da COVID-19 in ossigenoterapia che non richiedono ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO e con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni.

Tutti gli studi concordano sulla mancanza di efficacia nei pazienti più gravi (che richiedono l'erogazione di ossigeno attraverso device ad alti flussi, ventilazione meccanica -non invasiva/invasiva- o ECMO).

Sebbene nel sottogruppo di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) dello studio registrativo ACTT-1 sia stata dimostrata una riduzione del tempo al recupero e della mortalità, tale risultato non è stato confermato dallo studio Solidarity e dalla metanalisi dei quattro studi disponibili condotta dall'OMS. Sulla base di tali evidenze l'OMS ha formulato una raccomandazione NEGATIVA DEBOLE sull'utilizzo di tale farmaco nell'intera popolazione dei pazienti con COVID-19 a prescindere dalla gravità (*"We suggest against administering remdesivir in addition to usual care for the treatment of patients hospitalised with covid-19, regardless of disease severity; weak or conditional recommendation. A living WHO guideline on drugs for covid-19 | The BMJ"*).

Gli studi finora condotti non hanno evidenziato una differenza in termini di efficacia tra il trattamento a 5 giorni ed il trattamento a 10, sia nei pazienti con malattia moderata sia nella coorte di malattia grave.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/remdesivir_update01_24.11.2020.pdf

Tocilizumab

Tocilizumab (RoActemra®) è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di legarsi in modo specifico ai recettori dell'IL-6 sia solubile (sIL-6R) che di membrana (mIL-6R), dimostrando di inibire i segnali da essi mediati. Già autorizzato in Italia per il trattamento di alcune forme di artrite e della sindrome da rilascio di citochine indotta da linfociti CAR-T, il farmaco è stato inserito nell'elenco dei farmaci di cui alla lista 648/1996 per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

In particolare, si considerano candidabili al trattamento con tocilizumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).
- Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).

Tali indicazioni riflettono la popolazione nella quale, in ampi studi clinici randomizzati controllati (RECOVERY e REMAP-CAP), è stato dimostrato un evidente vantaggio in termini di riduzione della mortalità con l'utilizzo di tocilizumab.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1267737/Tocilizumab_09.06.2021.pdf.

Anakinra

Anakinra (Kineret®) è un antagonista del recettore dell'IL-1 autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide, delle sindromi febbrili periodiche, delle sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS), della febbre mediterranea familiare (FMF), e della malattia di Still.

Alla luce delle attuali conoscenze si ritiene che l'utilizzo di anakinra possa essere considerato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con pO₂/FiO₂>150, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) \geq 6ng/ml.

Tale indicazione riflette la popolazione nella quale, in uno studio clinico randomizzato controllato (SAVE-MORE), anakinra ha mostrato un vantaggio in termini di riduzione della mortalità.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Anakinra_28.09.2021.pdf.

Baricitinib

Baricitinib (Olumiant®) è un JAK-inibitore, già autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide e della dermatite atopica (quest'ultima indicazione non rimborsata in Italia). In considerazione della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, il baricitinib può essere considerato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

In particolare, si considerano candidabili al trattamento con baricitinib i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).

Le evidenze a supporto dell'utilizzo del baricitinib derivano da due trial clinici randomizzati in cui l'utilizzo di questo farmaco è stato associato ad un beneficio clinico significativo in termini di tempo al recupero clinico (studio ACTT-2) e di mortalità (studio COV-BARRIER).

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Baricitinib_28.09.2021.pdf.

Sarilumab

Sarilumab (Kevzara®), inibitore dell'interleuchina 6 (IL-6) autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide, condivide con tocilizumab il medesimo meccanismo di azione e il medesimo rationale di utilizzo nel COVID-19. In considerazione della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, l'uso del farmaco può essere considerato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:

- Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).
- Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L).

NB. Sarilumab è disponibile come siringa preriempita per somministrazione sottocutanea. Per la preparazione di una dose da 400 mg da infondere EV, due siringhe preriempite da 200 mg devono essere iniettate in una sacca per infusione da 100 ml di cloruro di sodio 0,9% (capovolgere la sacca almeno 10 volte per garantire un'accurata miscelazione). L'infusione deve avere una durata di almeno 60 minuti.

Per maggiori informazioni si consulti la scheda AIFA disponibile al seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Sarilumab_28.09.2021.pdf.

LINEE DI INDIRIZZO AIFA SULLE PRINCIPALI CATEGORIE DI FARMACI DA UTILIZZARE IN AMBITO OSPEDALIERO

Farmaco		Note
Desametasone	●	Standard di cura in soggetti che necessitano di ossigenoterapia supplementare (con o senza ventilazione meccanica)
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio profilattico	●	<p>Uso raccomandato, in assenza di controindicazioni specifiche, nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità.</p> <p>Nelle fasi avanzate della malattia per contenere gli effetti sulla coagulazione della tempesta citochinica le più recenti evidenze di letteratura indicano che l'utilizzo di dosi profilattiche potrebbe essere preferito rispetto a dosi intermedie/terapeutiche.</p>
Eparine a basso peso molecolare a dosaggio intermedio/alto	●	Uso raccomandato nel trattamento di fenomeni trombotici o trombo embolici del sistema venoso o arterioso. In tale caso le EBPM (e le eparine non frazionate) dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche secondo le indicazioni registrate.
Casirivimab e imdevimab (al dosaggio 4000/4000 mg)	● ●	Pur non rappresentando uno standard di cura consolidato, l'uso di tali farmaci è raccomandato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 12 anni ospedalizzati per COVID-19, anche in ossigenoterapia convenzionale (non ad alti flussi e non in ventilazione meccanica), ma con sierologia negativa per gli anticorpi IgG anti-Spike di SARS-CoV-2.
Remdesivir	●	Uso da considerare solo in casi selezionati di soggetti in ossigenoterapia standard (a bassi flussi) e con insorgenza di sintomi <10 giorni.
Tocilizumab	●	<p>Uso da considerare solo in pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥75 mg/L). • Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP≥75 mg/L).

Anakinra	●	<p>Uso da considerare per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) $\geq 6ng/ml$.</p>
Baricitinib	●	<p>Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, in pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L).</p>
Sarilumab	●	<p>Uso da considerare, alla luce della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.</p> <p>In particolare, si considerano candidabili al trattamento con sarilumab i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati ricoverati in terapia intensiva da meno di 24/48 ore che ricevono ventilazione meccanica o ossigeno ad alti flussi; oppure pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L). • Soggetti ospedalizzati in rapida progressione clinica dopo 24/48 ore di utilizzo di desametasone, o altri cortisonici. Per rapida progressione clinica si intende fabbisogno di ossigeno in rapido aumento, pur senza necessità di ventilazione non invasiva o ossigeno ad alti flussi, e con elevati livelli di indici di flogosi (CRP ≥ 75 mg/L).
Idrossiclorochina/cloroquina +/- antibiotico-terapia	●	Non raccomandato nella pratica clinica**
Lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	●	Non raccomandato nella pratica clinica***
Uso routinario di antibiotici	●	Non raccomandato
<p><i>Legenda: verde = standard di cura; giallo = utilizzabile in casi selezionati; rosso= non raccomandato nella pratica clinica</i></p> <p><i>* l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici</i></p> <p><i>** l'utilizzo è possibile nell'ambito di studi clinici sul territorio</i></p> <p><i>*** Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</i></p>		