

telefono
fax
e-mail

Via Dogana 16
091 814 40 02/03
091 814 44 46
dss-umc@ti.ch

Repubblica e Cantone Ticino
Dipartimento della sanità e della socialità
Divisione della salute pubblica

Funzionario
incaricato

**Ufficio del medico cantonale
6501 Bellinzona**

telefono
e-mail

Ai medici
con libero esercizio
nel Cantone Ticino
per il tramite dell'OMCT

Bellinzona

21 maggio 2021

Ns. riferimento

Vs. riferimento

Info med – Coronavirus 35

COVID-19: Anticorpi monoclonali, una nuova arma contro i decorsi più gravi

Gentile Collega,
Egregio Collega,

nella lotta contro il COVID-19 è ora disponibile una nuova arma; dopo i primi studi con siero iperimmune agli albori della pandemia, disponiamo ora anche di anticorpi monoclonali – spesso combinazioni di almeno due - prodotti in vitro da plasmacellule. Gli anticorpi monoclonali, analogamente alla risposta immunitaria policlonale nel corso della malattia naturale, sono in grado di riconoscere e bloccare selettivamente determinate proteine virali, in questo caso la proteina “*spike*”, impedendo l’adesione del virus alla cellula respiratoria e quindi l’ingresso nella cellula. Gli anticorpi monoclonali, neutralizzando di fatto la penetrazione e replicazione, sono sostanzialmente degli antivirali altamente selettivi e specifici.

Allo stato attuale non vi sono studi di fase 3 pubblicati e *peer-reviewed*. Vi sono tuttavia dati incoraggianti di fase 1, fase 2 e 3 e presentazioni orali che mostrerebbero una riduzione del 70% nel rischio di decorso sfavorevole (definito come ricovero e/o decesso), riduzione della durata del ricovero da 14 a 10 giorni in media così come il rischio di decesso. Dai dati preliminari, non si tratta però nemmeno di un medicamento miracoloso, infatti occorre trattare circa 35 pazienti per evitare un ricovero/decesso (NNT 35). Ciononostante appare una terapia utile se applicata a persone ad alto rischio, che vanno ben selezionate.

Al momento attuale è tuttavia difficile fare raccomandazioni rigorose e solide riguardo al beneficio della terapia confrontato a potenziali effetti collaterali, per quanto il farmaco sembri ben tollerato, ma a fronte dei dati, dell’esperienza dei Paesi Europei e degli Stati Uniti che già usano terapie con gli anticorpi monoclonali, si ritiene adeguato poter garantire l’accesso alla terapia con anticorpi monoclonali per i pazienti a più alto rischio, attendendo la disponibilità di studi e pubblicazioni *peer-reviewed* che permettano un adattamento e forse allargamento delle indicazioni.

Nell’attesa, la terapia deve essere effettuata su pazienti ben selezionati, seguendo le raccomandazioni sull’impiego di terapie di anticorpi monoclonali fornite dalla Società Svizzera di Malattie Infettive (SSI) e del Gruppo Clinical Care (CCG) della Swiss National COVID-19 Science Task Force.

La terapia citata non è (ancora) omologata da Swissmedic, ma ha ottenuto un riconoscimento giuridico che equivale ad una omologazione allo scopo di poter usare rapidamente i più importanti farmaci per il trattamento di COVID-19 al fine di renderli disponibili prima della loro omologazione, anche al di fuori della sperimentazione e dell'uso compassionevole. La Ordinanza 3 sui provvedimenti per combattere il coronavirus prevede infatti all'art. 21 "Deroghe all'obbligo di omologazione dei medicinali" per i principi attivi elencati nell'allegato 5 e fabbricati per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19. L'allegato 5 contiene attualmente anche il prodotto Roche "Casirivimab/Imdevimab" acquistato in 3000 dosi dalla Confederazione e messo a disposizione dei Cantoni.

Raccomandazioni all'impiego degli anticorpi monoclonali

Questa terapia può essere unicamente utilizzata in pazienti con confermata infezione da SARS-CoV-2 che presentano sintomi da lievi a moderati e sono ad alto rischio per un decorso grave della malattia, ossia i pazienti appartenenti ai 9 gruppi ad alto rischio secondo la lista dei criteri dell'UFSP (allegato 1).

Devono essere rispettati cumulativamente i criteri generali qui elencati:

1. Adulti (all'interno o all'esterno dell'ospedale) e adolescenti > 12 anni di età
2. Infezione confermata con test antigenico o PCR: un test antigenico positivo è sufficiente se gli altri criteri sono soddisfatti.
3. COVID-19 lieve che non richiede ossigenoterapia.
4. Comparsa dei primi sintomi da ≤ 5 giorni (eccezioni possibili per pazienti immunodepressi pazienti > 80 anni)
5. Pazienti ad alto rischio (elevato rischio di progressione verso una forma grave (gruppi ad alto rischio secondo la lista allegato 1) o pazienti con più di 80 anni il cui trattamento non si limita alla cura palliativa.

Criteri di esclusione: pazienti completamente vaccinati o pazienti che hanno fatto COVID-19 negli ultimi 6 mesi. Sono possibili eccezioni in pazienti con malattie o terapie che indeboliscono il sistema immunitario o età > 80 anni: in questi pazienti infettati di recente nonostante una vaccinazione adeguata COVID-19 nei 6 mesi precedenti, il trattamento può essere somministrato solo dopo una sierologia negativa.

In allegato trovate una checklist sulla base dei criteri suindicati (allegato 2) e un algoritmo decisionale per aiutarvi a valutare se il paziente qualifica per un eventuale trattamento con anticorpi monoclonali (allegato 3).

Come si svolge la terapia.

Il paziente a rischio presenta sintomi compatibili con COVID-19 e viene rapidamente sottoposto a diagnostica anche per valutare la possibilità di somministrare una terapia a base di anticorpi monoclonali. In caso di risultato positivo il medico verifica che il paziente soddisfi i criteri sull'impiego di terapie di anticorpi monoclonali secondo le raccomandazioni SSI e CCG e ne parla con il paziente. In caso di accordo generale o di volontà di approfondire la possibilità, il medico prende contatto con un centro di competenza:

1. Centro di Competenza EOC: Ospedale Civico di Lugano, Medico responsabile Prof. dr. med. Enos Bernasconi. Per discutere i casi, il medico chiama 091 811 61 11 e chiede il medico infettivologo di picchetto
2. Centro di Competenza CLM: Clinica Luganese Moncucco, Medico responsabile PD Dr. med. Christian Garzoni. Per discutere i casi, il medico chiama 091 960 85 12 chiedendo del medico di pronto soccorso.

I singoli casi vengono valutati e sono possibili eccezioni che saranno discusse in team multidisciplinari, ma la decisione finale – inappellabile - di somministrare o meno la terapia, spetta ai medici responsabili dei centri di competenza citati.

Una volta accettata l'indicazione, il paziente viene informato e indirizzato al centro più vicino, concordato con il Medico del centro di competenza. Attenzione che il trasferimento dovrà avvenire in sicurezza e con tutti i crismi di igiene, essendo il paziente in isolamento. In caso di impossibilità, è possibile organizzare il trasporto tramite protocollo "Anticorpi monoclonali" tramite la FCTSA al numero 144, possibile in questo caso ricadano dei costi sul paziente.

Una volta giunto nel centro il paziente si annuncerà al pronto soccorso, verrà riverificata l'indicazione con il medico del centro, il paziente verrà informato dettagliatamente, esprimerà il suo consenso (che verrà scritto in cartella, non necessario far firmare il paziente) e verrà sottoposto, in caso di terapia confermata, a un'infusione di 30' e resterà 1 ora in osservazione nel centro per monitorare l'eventuale comparsa di effetti collaterali di tipo allergico (pur rari), rientrando di seguito al domicilio.

Nei giorni seguenti, il paziente potrà essere contattato dal personale del centro di competenza per telefonate di follow-up ai giorni 1, 5 e 10.

I costi delle consultazioni mediche di eventuali analisi mediche necessarie sono a carico della cassa malati. Il costo del medicamento è a carico della Confederazione e non è necessario effettuare nessuna ulteriore richiesta speciale per il riconoscimento il suo rimborso.

Riassumendo, attualmente questa terapia può essere unicamente utilizzata in pazienti con confermata infezione da SARS-CoV-2 che presentano sintomi da lievi a moderati e sono ad alto rischio per un decorso grave della malattia. La terapia consiste in una singola infusione della durata di 30 minuti, seguita da un'ora di osservazione.

Per ulteriori informazioni concernente la vaccinazione contro il COVID-19 vi invitiamo a consultare il nostro sito www.ti.ch/vaccinazione.

Ringraziandovi per l'attenzione porgiamo a tutti cordiali saluti.

Il Medico cantonale
G. Merlani



Allegati menzionati

Copia a: - Farmacista cantonale, Mendrisio

Raccomandazioni sull'impiego di terapie di anticorpi monoclonali da parte della Società Svizzera di Malattie Infettive (SSI) e del Gruppo Clinical Care (CCG) della Swiss National COVID-19 Science Task Force 28 aprile 2021

Nota di cautela

Nonostante studi incoraggianti di fase 1, fase 2 e fase 3 e presentazioni orali di dati preliminari in varie conferenze, non ci sono attualmente studi di fase 3 pubblicati e sottoposti a peer-review. Pertanto, è difficile fare raccomandazioni scientificamente rigorose e solide riguardo al beneficio per importanti risultati clinici o per le popolazioni target. Questo è particolarmente rilevante quando la terapia viene impiegata in pazienti gravemente immunosoppressi. Tuttavia, sulla base di studi di fase 1,2 e 3 (non peer-reviewed), dell'opinione di esperti e delle presentazioni orali di dati non pubblicati, un effetto benefico della terapia potrebbe superare un suo eventuale danno; risultati preliminari suggeriscono infatti una riduzione della mortalità nei pazienti trattati con anticorpi monoclonali. Le attuali limitazioni dovrebbero essere discusse con i pazienti e durante incontri multidisciplinari se fosse considerato appropriato. Una volta che i dati dei rispettivi studi saranno peer-reviewed e disponibili al pubblico, il gruppo di esperti esaminerà i risultati e aggiornerà le raccomandazioni se dovesse essere necessario. Per garantire l'accesso alla terapia con anticorpi monoclonali per i pazienti con più alta necessità (e previsto beneficio), un determinato numero di criteri, come elencato qui di seguito, deve essere soddisfatto:

Criteri generali:

1. Adulti (all'interno o all'esterno dell'ospedale) e adolescenti >12 anni di età
2. E Infezione confermata attraverso test antigenico o PCR: un test antigenico positivo è sufficiente per iniziare il trattamento, se gli altri criteri sono soddisfatti. Un test PCR deve essere eseguito in tutti i casi prima dell'inizio del trattamento (per ev. analisi di follow-up), ma il risultato della PCR non è un prerequisito per iniziare il trattamento, se un test antigenico positivo è già presente.
3. E lieve COVID-19 (senza ossigenoterapia).
4. E ≤5 giorni dopo la comparsa dei primi sintomi (eccezione, vedi sotto: criterio di rischio 5, se la replicazione in corso è stata rilevata nel sangue o nello striscio nasofaringeo).
5. Criteri di esclusione: pazienti completamente vaccinati o pazienti con COVID-19 negli ultimi 6 mesi (eccezioni, vedi sotto; individui con criterio di rischio "5. Malattie/terapie che indeboliscono il sistema immunitario", o età > 80 anni).

I **primi quattro criteri** sono indicati come criteri generali - tutti i criteri generali devono essere soddisfatti.

Quando possibile, un test sierologico dovrebbe essere eseguito prima dell'uso; tuttavia la disponibilità dei risultati del test non è un prerequisito per la terapia con anticorpi monoclonali, se le altre condizioni sono soddisfatte.

Le eccezioni possono essere discusse in team multidisciplinari.

E uno dei seguenti criteri di rischio:

- Pazienti con un elevato rischio di progressione verso una forma grave (gruppi ad alto rischio secondo la lista dei criteri UFSP, vedi sotto).
- I pazienti che soddisfano il criterio di rischio "5. Malattie/terapie che indeboliscono il sistema immunitario" devono ricevere priorità di cura
 - Nei pazienti con replicazione in corso, si dovrebbe eseguire un test sierologico per verificare la risposta immunitaria mancante, inoltre è raccomandata una PCR di follow-up al giorno 5-10-15

e 30 così come il sequenziamento del virus (ma non dovrebbe ritardare la somministrazione dei mkAk).

- nei pazienti infettati di recente nonostante una vaccinazione adeguata COVID-19 nei 6 mesi precedenti, il trattamento può essere somministrato dopo una sierologia negativa indipendentemente dall'insorgenza dei sintomi.

- Pazienti con più di 80 anni il cui trattamento non si limita alla cura palliativa

- nei pazienti che sono stati infettati di recente nonostante una vaccinazione adeguata, il trattamento può essere impiegato a seguito di una sierologia negativa.

- Infezione nosocomiale in pazienti appartenenti alle categorie di persone ad alto rischio secondo la lista dell'UFSP.

Gruppi ad alto rischio secondo la lista dei criteri dell'UFSP:

Adulti affetti da trisomia 21

Adulti affetti da una o più delle malattie seguenti:

1. Ipertensione arteriosa

- Ipertensione arteriosa con danno agli organi bersaglio
- Ipertensione arteriosa resistente alla terapia

2. Malattie cardiovascolari

2.1 Criteri generali

- Pazienti con dispnea della classe funzionale NYHA II–IV e NT-Pro BNP > 125 pg/ml
- Pazienti con almeno 2 fattori di rischio cardiovascolare (di cui uno è il diabete o l'ipertensione arteriosa)
- Ictus cerebrale pregresso e/o vasculopatia sintomatica
- Insufficienza renale cronica (stadio 3, GFR<60ml/min)

2.2 Altri criteri

2.2.1 Cardiopatie coronariche

- Infarto miocardico (STEMI e NSTEMI) negli ultimi 12 mesi
- Sindrome coronarica cronica sintomatica, nonostante la terapia farmacologica (indipendentemente da un'eventuale precedente rivascolarizzazione)

2.2.2 Malattie delle valvole cardiache

- Stenosi da moderata a severa o severa e/o rigurgito valvolare, in aggiunta ad almeno un criterio generale
- Tutte le sostituzioni valvolari chirurgiche o percutanee, in aggiunta ad almeno un criterio generale

2.2.3 Insufficienza cardiaca

- Pazienti con dispnea della classe funzionale NYHA I-IV o NT-pro BNP > 125 pg/ml, nonostante la terapia farmacologica per tutti i valori LVEF (HFpEF, HFmrEF, HFrEF)
- Cardiomiopatie di tutte le eziologie
- Ipertensione arteriosa polmonare

2.2.4 Aritmie cardiache

- Fibrillazione atriale con un punteggio CHA2DD2-VASc pari ad almeno 2
- Precedente impianto di un pacemaker cardiaco (incl. ICD e/o CRT), in aggiunta a un criterio generale

2.2.5 Cardiopatie congenite dell'adulto

- Cardiopatia congenita dopo valutazione individuale da parte del cardiologo curante

3. Diabete

- Diabete mellito, con complicanze tardive o con un valore di HbA1c uguale o superiore all'8 per cento

4. Malattie croniche dei polmoni e delle vie respiratorie

- Malattie polmonari ostruttive croniche allo stadio GOLD II-IV
- Enfisema polmonare
- Forme di asma bronchiale particolarmente severe e non controllate
- Pneumopatie interstiziali / fibrosi polmonare
- Cancro attivo ai polmoni
- Ipertensione arteriosa polmonare
- Malattia vascolare polmonare
- Sarcoidosi attiva
- Fibrosi cistica
- Infezioni polmonari croniche (micobatteriosi atipiche, bronchiectasie ecc.)
- Pazienti sottoposti a respirazione artificiale
- Malattie che riducono gravemente la capacità polmonare

5. Malattie o terapie che indeboliscono il sistema immunitario

- Immunosoppressione grave (p. es. infezione da HIV con un numero di linfociti T CD4+ < 200/μl)
- Neutropenia (<1000 neutrofili/μl) durante ≥1 settimana
- Linfocitopenia (<200 linfociti/μl)
- Immunodeficienze ereditarie
- Assunzione di farmaci che sopprimono la risposta immunitaria (p. es. assunzione prolungata di glucocorticoidi (equivalente di prednisolone > 20 mg/giorno), anticorpi monoclonali, citostatici ecc.)
- Linfomi aggressivi (tutti i tipi)
- Leucemia linfatica acuta
- Leucemia mieloide acuta
- Leucemia promielocitica acuta
- Leucemia prolinfocitica a cellule T
- Linfomi primari del sistema nervoso centrale
- Trapianto di cellule staminali
- Amiloidosi (amiloidosi da catene leggere (AL))
- Leucemia linfatica cronica
- Mieloma multiplo
- Anemia falciforme
- Trapianto di midollo osseo
- Trapianto di organi
- Persone in lista d'attesa per un trapianto

6. Cancro

- Solamente se la terapia porta ad una condizione descritta al punto 5.

7. Obesità

- Pazienti con un indice di massa corporea (IMC) di almeno 35 kg/m²

8. Epatopatia

- Cirrosi epatica

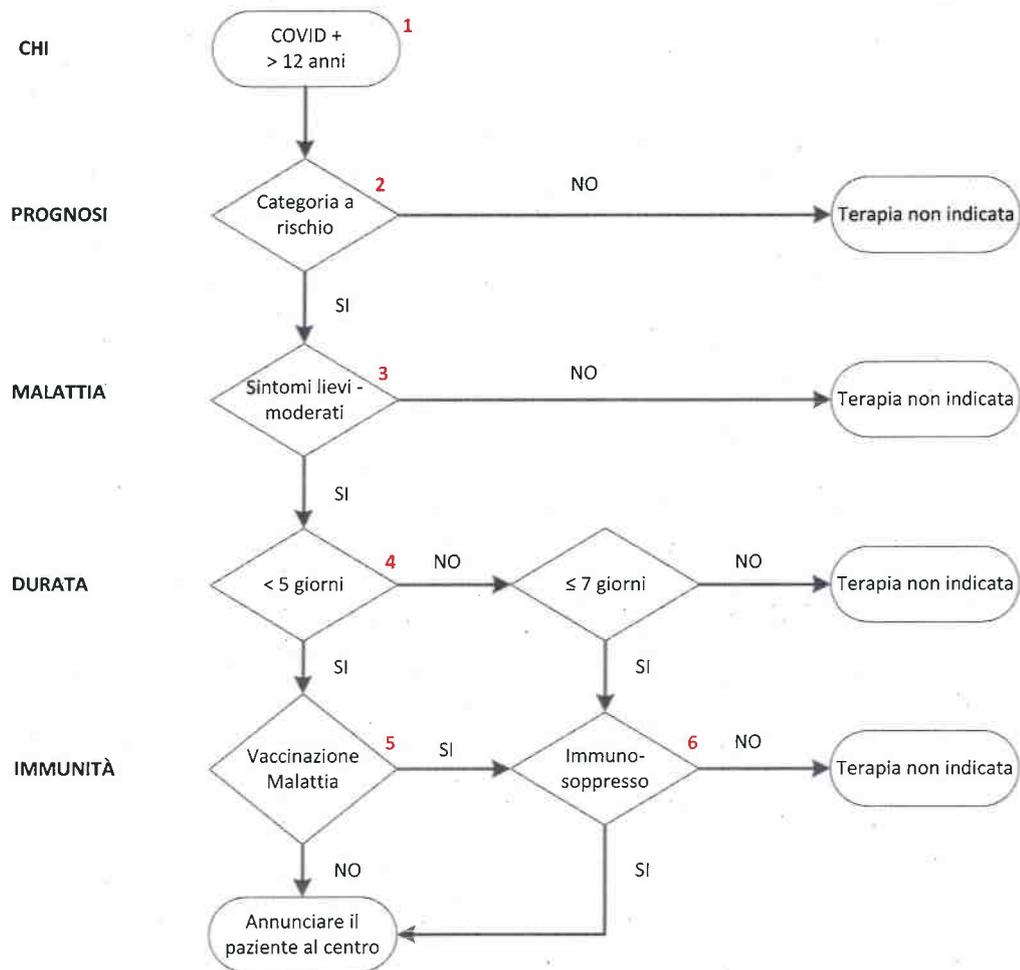
9. Nefropatia

- Insufficienza renale cronica, a partire da GFR < 30 ml/min o emodialisi/dialisi peritoneale

Checklist Terapia anticorpi Monoclonali COVID-19

- Il paziente è stato informato della possibilità di una terapia con anticorpi
- Il paziente ha più di 12 anni ed un test SARS-CoV-2 positivo
- Il paziente ha sintomi da massimo 5 giorni (per eccezioni fino 7 giorni)
- Soddisfa i criteri della CCG/SSI per le raccomandazioni per la terapia
- Non presenta controindicazioni o criteri di esclusione (vedi lettera)
- Il paziente è informato dell'impiego di un medicamento non omologato, che è riconosciuto tramite Ordinanza che lo rende disponibile
- Contattare il centro di competenza per discutere il caso:
 - Centro di Competenza EOC: Ospedale Civico di Lugano
 - Medico responsabile Prof. dr. med. Enos Bernasconi.
 - Chiamare 091 811 61 11

 - Centro di Competenza CLM: Clinica Luganese Moncucco
 - Medico responsabile PD Dr. med. Christian Garzoni.
 - Chiamare 091 960 85 12
- In caso di accettazione del paziente, indirizzarlo al centro con l'appuntamento per la terapia
 - Secondo istruzioni ricevute dal Centro di competenza
- Dare al paziente indirizzo e numero di contatto del centro
 - Secondo istruzioni ricevute dal Centro di competenza
- Istruire il paziente che il trasporto deve essere fatto in ossequio alle misure di isolamento.
- Se non altrimenti possibile organizzare trasporto tramite "protocollo Anticorpi Monoclonali" via 144 (costi a carico del paziente)



Legenda

1 Test PCR positivo oppure test rapido antigenico positivo con presenza di sintomi.

2 Vedi allegato 1.

3 Il paziente è stabile e non richiede ossigenoterapia.

4 I sintomi sono iniziati da meno di 5 giorni. Considerare che la terapia deve essere iniziata entro 5 giorni dall'apparizione dei sintomi con l'eccezione per i pazienti immunosoppressi o > 80 anni per i quali il limite è posto a 7 giorni. Nei pazienti immunodepressi o > 80 anni infettati di recente nonostante una vaccinazione adeguata COVID-19 nei 6 mesi precedenti, il trattamento può essere somministrato dopo una sierologia negativa.

5 Nei 6 mesi precedenti il paziente è stato vaccinato con 2 dosi oppure ha avuto la malattia.

6 Vedi allegato 1 punto 5.