

Ai Direttori Generali  
Ai Direttori delle Farmacie Ospedaliere  
Ai Direttori Assistenza Farmaceutica Territoriale  
Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate

Ai Referenti Centri di Riferimento per la Prescrizione (CRP) delle Aziende ULSS e Aziende Ospedaliere

Agli Ordini Provinciali dei Medici  
Agli Ordini Provinciali dei Farmacisti

Alle Organizzazioni sindacali dei Medici di Assistenza Primaria  
Alle Organizzazioni sindacali dei medici Pediatri di Libera Scelta

A Federfarma Veneto  
A Farmacieunite  
Ad Assofarm

e p.c.

Al Direttore Generale Area Sanità e Sociale  
All'U.O. Cure primarie e strutture socio-sanitarie territoriali  
Regione del Veneto

Al Coordinamento Comitato Tecnico-Scientifico

Al Direttore Generale Azienda Zero

Gent.mi,

per opportuna informazione si trasmettono - in allegato- le "Raccomandazioni AIFA sui farmaci per la gestione domiciliare di COVID-19", aggiornate al 4.10.2021 e il documento revisionato AIFA sui "Trattamenti utilizzabili nei pazienti Covid-19 nel setting ospedaliero", disponibili al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>.

In sintesi, ai farmaci da utilizzare nella gestione domiciliare dei pazienti con Covid-19 sono stati aggiunti gli anticorpi monoclonali bamlanivimab-etesevimab, casirivimab-imdevimab (al dosaggio di 1200 mg + 1200 mg) e sotrovimab.

Per quanto riguarda il setting ospedaliero, sono stati inseriti l'anticorpo monoclonale casirivimab-imdevimab (al dosaggio di 4000 mg + 4000 mg), tocilizumab, anakinra, baricitinib e sarilumab.

Si invitano le SS.LL. in indirizzo ad informare tutti i soggetti interessati.

Distinti saluti.

Il Direttore  
Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi Medici  
Dott.ssa Giovanna Scroccaro

Referente:

dott.ssa Paola Deambrosis  
Tel. 041 2791380 mail: [paola.deambrosis@regione.veneto.it](mailto:paola.deambrosis@regione.veneto.it)

**REGIONE del VENETO**  
Area Sanità e Sociale  
Segreteria Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici  
Rio Novo, Dorsoduro 3493 - 30123 Venezia  
Tel. 041.2793412 - 3415 - 3406 fax 041-279 3468  
e-mail: [assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it](mailto:assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it)  
PEC: [area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it](mailto:area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it)

**RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI**  
**per la gestione domiciliare di COVID-19**  
**Vers. 3 – Agg. 04/10/2021**

**FARMACI SINTOMATICI**

**Terapia sintomatica**

**Paracetamolo o FANS** possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati su giudizio clinico.

**FARMACI DA UTILIZZARE SOLO IN SPECIFICHE FASI DELLA MALATTIA**

**Anticorpi Monoclonali**

bamlanivimab/etesevimab  
informazioni per gli operatori  
sanitari

[https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/Informativa%20hcp\\_combo.pdf](https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/Informativa%20hcp_combo.pdf)

casirivimab/imdevimab  
(1200/1200 mg)  
informazioni per gli operatori  
sanitari

[https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/Informativa\\_hcp.pdf](https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/Informativa_hcp.pdf)

sotrovimab  
informazioni per gli operatori  
sanitari

[https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/sotrovimab\\_Allegato1\\_Informativa\\_hcp.pdf](https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307084/sotrovimab_Allegato1_Informativa_hcp.pdf)

Gli anticorpi monoclonali bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab sono stati resi disponibili ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021).

La popolazione candidabile al trattamento è rappresentata da soggetti di età >12 anni, positivi al SARS-CoV-2, **non ospedalizzati** per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato e che sono ad alto rischio di COVID-19 severa. Come principali possibili fattori di rischio sono stati identificati i seguenti:

- avere un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI)  $\geq 30$ , oppure >95% percentile per età e per genere;
- insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi;
- diabete mellito non controllato (HbA1c  $\geq 9.0\%$  o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche;
- immunodeficienza primitiva o secondaria;
- età >65 anni;
- malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)
- broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2);
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.

COVID-19 deve essere di recente insorgenza (e comunque da non oltre dieci giorni) e confermata da positività di esame virologico diretto per SARS-CoV-2. Il trattamento è possibile oltre i dieci giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.

Nessun beneficio clinico è stato osservato con l'utilizzo degli anticorpi monoclonali bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab al dosaggio di 1200/1200 mg, e sotrovimab nei pazienti ospedalizzati per COVID-19. Pertanto, tali farmaci non devono essere usati in pazienti che:

- sono ospedalizzati per COVID-19;
- ricevono ossigenoterapia per COVID-19;
- sono già in ossigenoterapia cronica a causa di una comorbidità sottostante non correlata al COVID-19 e che richiedono un aumento della velocità di flusso di ossigeno a causa del COVID-19.

I dati di efficacia ad oggi disponibili, seppur limitati, depongono per una riduzione dei ricoveri e della mortalità nei pazienti trattati; tale dato è più evidente nei pazienti che presentano un elevato rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19. L'efficacia di questi farmaci potrebbe essere ridotta nei pazienti che presentano anticorpi anti SARS-COV 2 o per alcune varianti virali. In particolare, tutti gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 disponibili in Italia (bamlanivamb/etesevimab, casirivimab/imdevimab e sotrovimab) mantengono una adeguata attività antivirale nei confronti delle varianti alfa (lignaggio B.1.1.7) e delta (lignaggio B.1.617.2), mentre l'attività neutralizzante della combinazione bamlanivamb/etesevimab, diversamente dagli altri anticorpi monoclonali disponibili in Italia (casirivimab/imdevimab e sotrovimab), è assente nei confronti delle varianti beta (B.1.351) e gamma (P.1).

La terapia consiste in un'unica somministrazione per via EV (per le modalità e la durata si vedano le informazioni per gli operatori sanitari). La somministrazione deve essere monitorata fino ad un'ora dopo il termine dell'infusione da parte di un medico adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro AIFA. È inoltre prevista la firma del consenso da parte del paziente.

#### **Corticosteroidi**

Scheda Informativa AIFA:

<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento->

L'uso dei **corticosteroidi** è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno. Tale raccomandazione si basa sul fatto che attualmente esistono evidenze di un beneficio clinico di tali farmaci solo in questo setting di pazienti/fase di malattia. Si sottolinea, inoltre, che nella fase iniziale della malattia (nella quale prevalgono i fenomeni connessi alla replicazione virale) l'utilizzo del cortisone potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria sviluppata.

[della-malattia-covid19](#)

**L'uso dei corticosteroidi a domicilio può essere considerato nei pazienti che presentano fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia e qualora non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere.**

Lo studio che ha dimostrato la riduzione di mortalità con basse dosi di corticosteroidi ha utilizzato il desametasone al dosaggio di 6 mg per un massimo di 10 giorni. Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti (metilprednisolone 32 mg, prednisone 40mg, idrocortisone 160mg).

È importante, infine, ricordare che in molti soggetti con malattie croniche l'utilizzo del cortisone può determinare importanti eventi avversi che rischiano di complicare il decorso della malattia virale. Valga come esempio a tutti noto, quello dei soggetti diabetici in cui sia la presenza di un'infezione, sia l'uso del cortisone possono gravemente destabilizzare il controllo glicemico.

**Eparine**

L'uso delle **eparine (solitamente le eparine a basso peso molecolare)** nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.

L'utilizzo routinario delle eparine **non è raccomandato** nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'episodio infettivo, in quanto non esistono evidenze di un benefico clinico in questo setting di pazienti / fase di malattia. Nel caso di soggetto allettato possono essere usati i dosaggi profilattici dei vari composti eparinici disponibili.

È importante ricordare che l'infezione da SARS-CoV-2 non rappresenta una controindicazione a continuare la terapia anticoagulante orale (con AVK o NAO) o la terapia antiaggregante anche doppia già in corso.

Scheda Informativa AIFA:

<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

## FARMACI NON RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19

**Antibiotici**

**L'utilizzo routinario di antibiotici non è raccomandato.**

**Oltre ai casi nei quali** l'infezione batterica è stata dimostrata da un esame colturale, l'uso di tali farmaci può essere considerato solo se il quadro clinico fa sospettare la presenza di una sovrapposizione batterica.

La mancanza di un solido rationale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti con la sola infezione virale da SARS-CoV-2 non consentono di raccomandare l'utilizzo degli antibiotici, da soli o associati ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossiclorochina.

Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.

Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina):

<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci->

<a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a>	
<p><b>Idrossiclorochina</b></p> <p>Scheda Informativa AIFA:  <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a></p>	<p><b>L'utilizzo di cloroquina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.</b></p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono per una sostanziale inefficacia del farmaco a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppure non gravi. Ciò rende negativo il rapporto fra i benefici e i rischi dell'uso di questo farmaco.</p>
<p><b>Lopinavir / ritonavir Darunavir / ritonavir o cobicistat</b></p> <p>Scheda Informativa AIFA:  <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a></p>	<p><b>L'utilizzo di lopinavir / ritonavir o darunavir / ritonavir o cobicistat non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.</b></p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.</p>
<p>Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti e verranno aggiornate in relazione alla rapida evoluzione delle evidenze scientifiche. Per un maggiore dettaglio sulle singole schede è possibile consultare il sito istituzionale dell'AIFA al seguente link: <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a>.</p> <p>Dalle linee di indirizzo fornite è esclusa l'ossigenoterapia che rappresenta un presidio terapeutico essenziale in presenza di insufficienza respiratoria e per il cui corretto utilizzo si rimanda alle raccomandazioni specifiche. In aggiunta a tali raccomandazioni occorre precisare che i soggetti in trattamento cronico (ad esempio con antipertensivi, ACE-inibitori o statine) è raccomandato che proseguano il loro trattamento fino a differenti disposizioni del proprio medico. I soggetti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante.</p>	



## 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](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](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](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](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 pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>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](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](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](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"> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> </ul>

Anakinra	●	<p>Uso da considerare per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con <math>pO_2/FiO_2 &gt; 150</math>, e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) <math>\geq 6ng/ml</math>.</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 <math>\geq 75</math> 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"> <li>• 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 <math>\geq 75</math> mg/L).</li> <li>• 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 <math>\geq 75</math> mg/L).</li> </ul>
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>		