



## **DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE** (nominato con deliberazione di Giunta Regionale n.1507 del 04/09/2018)

**OGGETTO: MODIFICA DELIBERAZIONE N. 1115 DEL 06/05/2021 "TRATTAMENTO PER LA CURA DELLE PERSONE CON MALATTIA DA COVID-19-AGGIORNAMENTO"**

### **IL DIRETTORE GENERALE**

sulla base della seguente proposta predisposta dal Dirigente apicale della struttura proponente che ne attesta la regolarità della istruttoria ed il rispetto della legalità

**Tenuto conto** che il Consiglio dei Ministri, nella seduta del 31 gennaio 2020, ha dichiarato lo stato di emergenza sul territorio nazionale relativo al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili, per la durata di mesi sei;

**Viste** le disposizioni della presidenza del Consiglio dei Ministri e le Circolari del Ministero della Salute in materia di emergenza sanitaria COVID-19 che si intendono tutte richiamate per le parti di competenza ;

**Viste** le disposizioni regionali, in particolare relative al "Piano Operativo d'Emergenza COVID-19-Regione Puglia" del 2 marzo 2020, al "Piano ospedaliero coronavirus della Regione Puglia" del 16 marzo, aggiornato all'1 aprile (Seconda Fase), alla Circolare "Monitoraggio attivazione ex novo posti letto Ospedali COVID" del 17 marzo e alla Circolare "Emergenza sanitaria COVID-19-Protocolli operativi e flow chart-Aggiornamento" del 21 marzo;

**Vista** la nota operativa emanata della Regione Puglia prot 3342 del 12/08/2020;

**Considerata** la situazione epidemiologica attuale e i possibili scenari evolutivi;

**Fermo restando** che la ASL di Taranto, fin dalle prime fasi dell'epidemia con casi italiani autoctoni, ha implementato misure di gestione e controllo definendo nuovi percorsi ed incrementando risorse umane, tecnologiche e strumentali in rapporto all'andamento epidemiologico e alle disposizioni ministeriali e regionali, in continuo aggiornamento;

**In considerazione** dell'evoluzione degli orientamenti terapeutici riportati nella recente letteratura scientifica internazionale, la presente revisione nasce dalla necessità di contestualizzare il percorso terapeutico già pubblicato.

## **D E L I B E R A**

TRATTAMENTO PER LA CURA DELLE PERSONE CON MALATTIA DA COVID-19-  
AGGIORNAMENTO.

*Il numero di registro e la data del presente provvedimento nonché i soggetti firmatari sono indicati nel frontespizio che, pertanto, deve essere stampato o registrato in uno con questo documento.*



**AZIENDA SANITARIA LOCALE TARANTO  
FRONTESPIZIO DELIBERAZIONE**

AOO: **ASL\_TA**

REGISTRO: **DELIBERAZIONI**

NUMERO: **1169**

DATA: **13/05/2021**

OGGETTO: **MODIFICA DELIBERAZIONE N. 1115 DEL 06/05/2021 "TRATTAMENTO PER LA CURA DELLE PERSONE CON MALATTIA DA COVID-19- AGGIORNAMENTO"**

SOTTOSCRITTO DIGITALMENTE DA:

Il presente atto è stato firmato digitalmente da Avv.to Stefano Rossi in qualità di Direttore Generale nominato con deliberazione di Giunta Regionale n. 1507 del 04/09/2018

Con il parere favorevole del Dr. Vito Gregorio Colacicco - Direttore Sanitario

Con il parere favorevole del Dott. Andrea Chiari - Direttore Amministrativo

**Su proposta della struttura: Rischio Clinico**

Estensore: Irene Friuli

Istruttore: Irene Friuli

Dirigente/Dirigente S.S./S.S.D.: MARCELLO CHIRONI

Dirigente Ufficio/Direttore S.C.:

Direttore di Dipartimento:

PROPOSTA:

NUMERO: **DEL-1310-2021**

DATA: **12/05/2021**

SEZIONE ALBERO TRASPARENZA:

CLASSIFICAZIONE:

DOCUMENTI:

*Documento*

*Impronta Hash*

**MOD DELIBERAZIONE ORIGINALE**

**49E838BE33E532C64F60B8D5C95CF9A1389B6DA68  
C3C0BBC84741E6A7593216D**

**TRATTAMENTO PER LA CURA DELLE   71195C7854D665C7D2F7689C66DC2CE24161CF68FA  
PERSONE CON MALATTIA DA COVID-19- 285B9512C360CA701C0A39  
AGGIORNAMENTO**

*L'originale del presente documento, redatto in formato elettronico e firmato digitalmente, è conservato a cura dell'Ente produttore secondo normativa vigente.*

*Il contenuto del provvedimento indicato nel presente frontespizio deve essere stampato o registrato in uno con questo documento.*



**AZIENDA SANITARIA LOCALE TARANTO**  
**REGISTRO DELIBERAZIONI DEL DIRETTORE GENERALE**

AOO: **ASL\_TA**


REGISTRO: **DELIBERAZIONI DEL DIRETTORE GENERALE**

NUMERO REGISTRO: **1169**

DATA REGISTRO: **13/05/2021**

NUMERO REPERTORIO: **1943**

OGGETTO: **MODIFICA DELIBERAZIONE N. 1115 DEL 06/05/2021**  
**"TRATTAMENTO PER LA CURA DELLE PERSONE CON**  
**MALATTIA DA COVID-19- AGGIORNAMENTO"**

	<b>TRATTAMENTO PER LA CURA DELLE PERSONE CON MALATTIA DA COVID-19</b>  <b>AGGIORNAMENTO</b>	Aggiornamento n.3 del 01.04.2021  S.S.D MEDICINA LEGALE RISCHIO CLINICO
---	---	---

<b>TRATTAMENTO PER LA CURA DELLE PERSONE CON MALATTIA DA COVID-19 AGGIORNAMENTO</b>
---

Data Redazione	Gruppo di lavoro	Verifica	Approvazione
<b>01/04/2021</b>	<p><b>Direttore S.C. Malattie Infettive</b> Dott. G. B. Buccoliero</p> <p><b>Direttore S.C. Anestesia e Rianimazione</b> Dott. M. Cacciapaglia</p> <p><b>Direttore S.C. Pneumologia</b> Dott. G. D'Alagni</p> <p><b>Direttore Dipartimento Farmaceutico</b> Dr.ssa Moscogiuri</p> <p><b>Direttore Cure Primarie e Integrazione Socio-Sanitaria</b> Dr.ssa G. Ronzino</p> <p><b>Dirigente SSD Direzione Amministrativa</b> Dr. G. Leone</p> <p><b>Referente ASL per le Cure Primarie</b> Dr. I. Aprile</p> <p><b>Dirigente Medico S.C. Pneumologia</b> Dott. A. Nico</p> <p><b>Referente Aziendale PDTA</b> Dott. G. Frascella</p> <p><b>Rischio Clinico</b> Dr.ssa L. Nardelli</p>	<p><b>Direttore Medico POC</b> Dott.ssa M. Leone</p> <p><b>Resp. U.O. Rischio Clinico</b> Dott. M. Chironi</p>	<p><b>Direttore Sanitario ASL Taranto</b> Dr. V.G. Colacicco</p> <p><b>Direttore Generale ASL Taranto</b> Avv. S. Rossi</p>

## SOMMARIO

PREMESSA.....	3
SCOPO/OBIETTIVO.....	4
CAMPO DI APPLICAZIONE .....	4
BIBLIOGRAFIA E RIFERIMENTI NORMATIVI .....	4
STRATEGIE TERAPEUTICHE .....	6
ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-SARS-CoV-2.....	6
PLASMA IPERIMMUNE .....	10
TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®).....	11
BARICITINIB (OLUMIANT®) .....	12
ALLEGATO A .....	16
MODULO REGIONALE PER MMG/PLS/USCA “PROPOSTA DI ELEGGIBILITÀ PAZIENTE AL TRATTAMENTO CON ANTICORPO MONOCLONALE ANTI- COVID 19” .....	16
ALLEGATO B .....	18
INDIRIZZI MAIL UTILI ALL’ATTIVAZIONE DEL PERCORSO AMBULATORIO IMMUNOLOGIA COVID .....	18
ALLEGATO C .....	19
RICHIESTA TOCILIZUMAB OFF-LABEL.....	19
ALLEGATO D .....	20
NIAID ORDINAL SCALE OF COVID-19 SEVERITY.....	20
ALLEGATO E .....	21
COVID 19: TERAPIA PAZIENTI OSPEDALIZZATI- TABELLA DI SINTESI.....	21

## PREMESSA

Il presente documento costituisce un aggiornamento della procedura *“Trattamento per la cura delle persone con Malattia da COVID-19”* redatta in data 14 novembre 2020 e consultabile sul portale ASL Taranto nella sezione *Procedure COVID* Medicina Legale e Rischio Clinico.

Fermo restando i principi di gestione clinica e terapeutica (uso dell'antivirale Remdesivir, cortisonici ed eparina a basso peso molecolare) del paziente Covid 19 nel setting ospedaliero definiti dalle Raccomandazioni AIFA sulla base delle evidenze scientifiche degli ultimi mesi, con tale documento si intende fornire uno strumento aggiornato di possibili opzioni terapeutiche anche in *“off-label”*, cioè al di fuori delle indicazioni per cui sono autorizzati, in base alle recenti evidenze scientifiche in assenza di terapie eziologiche specifiche.

Proprio in considerazione dell'alto livello di incertezza con cui queste terapie sono messe a disposizione e del particolare stato di emergenza rispetto alla attuale pandemia, si ritiene importante aggiornare continuamente le informazioni relative alle prove di efficacia e sicurezza che si renderanno a mano a mano disponibili, al fine di omogeneizzare gli standard terapeutici rendendoli aderenti al contesto clinico.

Allo stato attuale, l'utilizzo di tutta la terapia farmacologica nella CoViD-19, in particolare la terapia antivirale o con farmaci ad attività antivirale e immunoterapia, ma anche per altre terapie eziopatogenetiche (es. infusione di plasma da soggetti convalescenti) o di supporto (es. terapia anti-trombotica), non è supportata da dati di evidenza scientifica robusti, essendo carenti nella maggior parte dei casi studi randomizzati controllati contro placebo, comparativi con lo standard-of-care.

Gran parte delle evidenze a supporto delle decisioni cliniche vengono da studi in vitro, da modelli patogenetici, da evidenze indirette da altre malattie virali (SARS, MERS), da studi non controllati e da casi aneddotici. Per tale motivo la forza delle raccomandazioni sulla terapia non può essere al momento di grado elevato, ma solo debole/condizionale. In tale ottica è **auspicabile, laddove possibile, che si inserisca il paziente con CoViD-19 all'interno di studi clinici controllati** che avvalorino l'efficacia e la sicurezza di farmaci e strategie terapeutiche.

Si allega alla presente Procedura uno schema sinottico delle attuali strategie terapeutiche disponibili per il paziente Covid positivo ospedalizzato (ALLEGATO E).



## **SCOPO/OBIETTIVO**

Considerando che la mortalità per CoViD-19 è elevata, appare quanto mai utile ed opportuno definire nelle varie fasi di malattia, i target terapeutici più corretti. Pertanto, lo scopo del presente documento è quello di:

- delineare gli aspetti principali della gestione terapeutica del paziente affetto da CoViD in ambito ospedaliero;
- definire uno schema condiviso di standard terapeutico che possa essere modulato in funzione della criticità della patologia da SARS CoV2 e dunque del setting assistenziale.

## **CAMPO DI APPLICAZIONE**

Il presente percorso assistenziale si applica a tutti i pazienti affetti da CoViD-19 di grado moderato-severo afferenti alle strutture ospedaliere della ASL Taranto.

## **BIBLIOGRAFIA E RIFERIMENTI NORMATIVI**

- Therapeutic strategies for severe COVID 19: a position paper from the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT). Guidelines <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.011>

## **ANTICORPI MONOCLONALI**

- Determina AIFA n. DG 274/2021 - Definizione delle modalità e delle condizioni d'impiego dell'anticorpo monoclonale Banlanivimab ai sensi del decreto 6 febbraio 2021. (G.U. serie generale n.58 del 9/3/2021).
- Determina AIFA n. DG 318/2021 - Definizione delle modalità e delle condizioni d'impiego dell'anticorpo monoclonale Banlanivimab-Etesevimab ai sensi del decreto 6 febbraio 2021. (G.U. serie generale n.66 del 17/3/2021).
- Determina AIFA n. DG 340/2021 - Definizione delle modalità e delle condizioni d'impiego dell'anticorpo monoclonale Casirivibam-Imdevimab ai sensi del decreto 6 febbraio 2021. (G.U. serie generale n.71 del 22/3/2021).
- Nota Regione Puglia n. AOO/081/1916 del 22/03/2019 - Determinazioni AIFA n. DG 274/2021 e n. 318/2021 in merito ai farmaci a base di anticorpi monoclonali anti COVID-19 di cui al decreto del Ministero della Salute del 6 febbraio 2021. Disposizioni attuative.

## PLASMA IPERIMMUNE

- [https://www.iss.it/primo-piano/-/asset\\_publisher/3f4aIMwzN1Z7/content/id/5690185](https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/3f4aIMwzN1Z7/content/id/5690185)

## TOCILIZUMAB

- Inserimento in LEGGE n. 648 DEL 23/12/1996 dei farmaci per il trattamento del COVID 19. Parere CTS: la CTS esprime parere favorevole all'inserimento in LEGGE n. 648 DEL 23/12/1996 dei farmaci Tocilizumab e corticosteroidi come da schede AIFA. 15 aprile 2021 come da POS AIFA n.273 Rev 0.
- <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-e-istituto-nazionale-per-lo-studio-e-la-cura-dei-tumeri-di-napoli-avviano-uno-studio-per-l-utilizzo-di-tocilizumab-nella-malattia-covid-19>
- REMAP-CAP Investigators; Anthony C Gordon et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 N Engl J Med. 2021 Feb 25.
- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1> Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial.
- <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19> ANTICIPANT Study - AOU Modena A multicenter randomized trial to evaluate the efficacy of tocilizumab in patients with severe Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pneumonia failing glucocorticoids (Anticipant Study)
- <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>

## BARICITINIB

- Olumiant (Baricitinib) Scheda tecnica - RCP  
[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001230\\_045260\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001230_045260_RCP.pdf&sys=m0b113)
- Studio Clinico I4V-MC-KHAA (aut. AIFA 17/08/2020) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with COVID-19 Infection (studio COV-BARRIER)
- Seif F, Aazami H, Khoshmirsafa M, Kamali M, Mohsenzadegan M, Pornour M, Mansouri D. JAK Inhibition as a New Treatment Strategy for Patients with COVID-19. Int Arch Allergy Immunol. 2020;181(6):467-475. doi: 10.1159/000508247. Epub 2020 May 11. PMID: 32392562; PMCID: PMC7270061.

- <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>
- FDA. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of Baricitinib <https://www.fda.gov/media/143823/download>.
- Kalil AC et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33306283; PMCID: PMC7745180.
- <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/kinase-inhibitors/>
- D. Goletti et al. Baricitinib Therapy in Covid-19 Pneumonia - An Unmet Need Fulfilled - N Engl J Med. 2021 Mar 4;384(9):867-869

## STRATEGIE TERAPEUTICHE

### ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-SARS-CoV-2

*Casirivimab/Imdevimab (1200mg/1200mg): azienda Regeneron*

*Bamlanivimab/Etesevimab (700mg/1200mg): azienda Eli Lilly*

Sono anticorpi monoclonali diretti contro la proteina spike del virus SARS-CoV-2-19. Il legame dell'anticorpo alla proteina spike impedisce al virus di penetrare nelle cellule dell'organismo.

Ciascun anticorpo si lega a un sito specifico della proteina spike, diverso per ciascun anticorpo per cui il loro utilizzo in associazione, si è visto avere un'efficacia maggiore rispetto all'uso in monoterapia.

La Commissione Tecnico Scientifica di AIFA ha stabilito che il setting è quello dei **soggetti ambulatoriali con sintomi lievi/moderati**. I monoclonali, infatti, non si sono rivelati efficaci nei pazienti più gravi o sotto ossigeno.

Le modalità procedurali e logistiche di somministrazione di tali farmaci sono oggetto di una procedura specifica "*PERCORSO AMBULATORIO IMMUNOLOGIA COVID*", redatta da questa Azienda in data 31.03.21.

I criteri di eleggibilità al trattamento sono valutati dal medico proponente (MMG, PLS, USCA, Medici che entrano in contatto con pazienti affetti da COVID) che invia tramite mail la "*Proposta di eleggibilità paziente al trattamento con anticorpo monoclonale anti-COVID 19*" (ALLEGATO A Modulo Regionale per MMG/PLS/USCA) all'Ambulatorio di Immunologia CoViD (A.I.C) del DSS di competenza.

Relativamente al timing, la somministrazione della terapia deve avvenire il più precocemente possibile e comunque **non oltre 10 gg dall'insorgenza dei sintomi**.

Nella rete ospedaliera della ASL Taranto sono stati individuati n.3 Ambulatori Immunologia COVID (A.I.C.) in setting che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi:

- A.I.C. HUB Moscati-Taranto;
- A.I.C. PO San Pio-Castellaneta;
- A.I.C. PO Giannuzzi-Manduria

L'accesso ai suddetti ambulatori è subordinato alla verifica della eleggibilità al trattamento infusionale, compilando la scheda paziente, nella quale sono registrati i parametri pre/post infusione e post-osservazione.

**L'infusione endovenosa dei farmaci** deve essere effettuata in un tempo di 60 minuti, seguiti da altri 60 minuti di osservazione.

<b>PERCORSO ACCESSO AMBULATORIO IMMUNOLOGIA</b>
---

1. Il MMG/PLS segnala il caso, a mezzo mail, allegando il **“Modulo regionale – Proposta di eleggibilità paziente al trattamento con anticorpo monoclonale anti-Covid 19”**, a:

- I. Ambulatorio di immunologia COVID
- II. USCA distrettuale territorialmente competente
- III. Distretto di riferimento indicando la eventuale necessità di trasporto protetto
- IV. Laboratorio di Patologia Clinica del POC “SS Annunziata”

**NOTA BENE:**

la mail deve riportare il seguente oggetto:

**COD FISC PZ (prime 6 LETTERE) RICHIESTA TRATTAMENTO ANTICORPI MONOCLONALI**

2. L'USCA distrettuale competente tempestivamente:
  - Effettua il tampone molecolare previa valutazione della sede ove effettuarlo, ovvero in setting domiciliare o in tensostruttura/container
  - Attiva il servizio di riferimento territoriale per l'invio del tampone presso il Laboratorio di Patologia Clinica del POC “SS. Annunziata” con indicazione di procedura di **urgenza** come concordata

*La visualizzazione del referto e la trasmissione dello stesso all'Ambulatorio di Immunologia COVID deve avvenire tempestivamente, onde consentire la richiesta del farmaco alla Farmacia dell'Ospedale*

*Di Venere e la pronta somministrazione dello stesso (entro 72 h). La possibilità di visualizzazione del referto tramite sistema OpenLIS è attualmente consentita solo ed esclusivamente alla Struttura richiedente (nel caso in questione il Distretto).*

*Allo stato attuale il referto può essere visionato dal personale referente dell'Ambulatorio di Immunologia solo quando caricato su piattaforma GIAVA Covid.*

*Nelle more della definizione di questo passaggio, il personale del Laboratorio di Patologia Clinica provvederà ad inviare il suddetto referto agli ambulatori di Immunologia Covid di riferimento territoriale (ovvero indirizzo presente nella mail che ha generato l'attivazione del percorso)*

3. L'ambulatorio di Immunologia Covid:

- valuta l'eleggibilità
- programma il trattamento
- comunica telefonicamente al paziente la data e l'ora
- invia mail di conferma al MMG/PLS, all'USCA e al DSS per l'eventuale attivazione del trasporto protetto, se indicato dal MMG/PLS/USCA.

Nei giorni prefestivi e festivi la Continuità Assistenziale provvederà a segnalare gli eventuali casi alla USCA distrettuale di competenza territoriale che effettuerà la valutazione dei pazienti e in caso eleggibilità invierà, a mezzo mail, il **“Modulo regionale – Proposta di eleggibilità paziente al trattamento con anticorpo monoclonale anti-Covid 19”** a:

- I. MMG/PLS del paziente
- II. Ambulatorio di immunologia COVID
- III. Distretto di riferimento indicando la eventuale necessità di trasporto protetto.
- IV. Laboratorio di Patologia Clinica del POC “SS Annunziata”

**NOTA BENE:**

la mail deve riportare il seguente oggetto:

**COD FISC PZ (prime 6 LETTERE) RICHIESTA TRATTAMENTO ANTICORPI  
MONOCLONALI**

4. L'USCA distrettuale competente tempestivamente:

- Effettua il tampone molecolare presso il domicilio del paziente
- Attiva il servizio di riferimento territoriale per l'invio del tampone presso il Laboratorio di Patologia Clinica del POC “SS. Annunziata” con indicazione di procedura di **urgenza** come concordata

**IN TUTTI CASI IL TAMPONE SARA' EFFETTUATO IN GIORNATA  
PER LE SEGNALAZIONI PERVENUTE ENTRO LE ORE 14,00**

## AVVERTENZE

⇒ L'attivazione del servizio trasporto è in corso di regolamentazione, ancorché già garantito quando richiesto, pertanto, questo documento, a breve, **sarà implementato** con le procedure specifiche. Al fine della corretta individuazione dei vettori deputati al trasporto di Pazienti Covid positivi avviati a terapia con anticorpi monoclonali, si è proceduto in tal senso. È stata predisposta una "Dichiarazione di Disponibilità" pubblicata sul sito Web Aziendale aperta a tutte le Associazioni in possesso dei seguenti requisiti:

- Attestato di frequenza al corso: "Autisti trasporto: lavaggio mani/ vestizione svestizione/uso DPI sanificazione";
- Garanzia di trasporto unico ed esclusivo riservato al paziente in trattamento;
- Attestato di sanificazione giornaliera del mezzo utilizzato

Tali requisiti minimi si sono desunte dalla nota del *Ministero della Salute prot. 0005652 del 24/02/2020* e relative al paragrafo "*Trasferimento di casi*";

A seguito delle acquisizioni di disponibilità si è formato un elenco di due Associazioni.

Tale elenco è suscettibile di eventuale successiva integrazione qualora altre associazioni presentino dichiarazione di disponibilità.

L'elenco, contenente tutti i riferimenti anagrafici delle Associazioni è messo a disposizione dei Distretti o, eventualmente di altro soggetto attivo nel percorso.

Il delegato distrettuale, sulla scorta della segnalazione prodotta dal MMG/PLS, nonché a seguito del ricevimento della mail dell'ambulatorio di immunologia (con la quale si darà certezza della data e dell'ora relativa alla somministrazione della terapia), contatterà a rotazione le associazioni.

Acquisita la disponibilità al trasporto contatterà il paziente per informarlo circa le modalità.

Le richieste di attivazione di trasporto protetto dovranno inoltre essere opportunamente rendicontate al coordinamento amministrativo dei distretti ai fini delle successive verifiche, propedeutiche alla liquidazione del dovuto.

- ⇒ In caso di pazienti autonomi, per i quali il MMG/PLS/USCA non ha indicato la necessità di trasporto protetto verrà suggerito di recarsi con mezzo proprio all'Ambulatorio di Immunologia Covid di riferimento e, pertanto, dovrà essere indicato il percorso esatto da seguire per l'arrivo presso il setting di somministrazione, allorquando viene convocato per l'appuntamento.
- ⇒ Il Direttore di Distretto o suo delegato stabilirà le procedure organizzative di dettaglio finalizzate agli adempimenti previsti dal presente percorso di presa in carico e condivisione del percorso con i MMG/PLS, USCA e Continuità Assistenziale
- ⇒ Si raccomanda di dare continuità alle comunicazioni utilizzando la comunicazione mail che ha generato l'attivazione del percorso (in tal modo tutti i servizi coinvolti saranno informati sullo "stato" della richiesta di trattamento)
- ⇒ Il documento sarà implementato con le procedure del trasporto e con i riferimenti dell'ambulatorio di immunologia in corso di attivazione presso il PO di Manduria.

Si riportano in allegato alla presente procedura (ALLEGATO B) gli indirizzi mail di riferimento per l'attivazione delle procedure già dettagliate.

### **SOMMINISTRAZIONE INTRAOSPEDALIERA**

Laddove il medico che ha in carico il paziente valuti la sussistenza dei criteri di eleggibilità (così come definito dall'Allegato A), la somministrazione degli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2-19 potrà avvenire anche in quei pazienti in regime di ricovero per patologia differente dalla CoViD-19, che si siano contagiati e abbiano sviluppato la CoViD-19 durante la degenza.

Il trattamento dovrà avvenire tempestivamente (considerando i tempi di prescrizione del piano terapeutico AIFA e dell'approvvigionamento dei farmaci) e rigorosamente presso il reparto di degenza, prima del trasferimento in reparto Covid.

### **PLASMA IPERIMMUNE**

#### **RAZIONALE**

L'8/4/2021 l'Istituto Superiore di Sanità ha diramato con una nota ufficiale la conclusione dell'analisi dei dati dello studio clinico sperimentale randomizzato controllato "TSUNAMI", da cui non è emersa una differenza statisticamente significativa nell'end-point primario "necessità di ventilazione meccanica invasiva definita da un rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F) <150 mmHg o decesso entro 30 gg dalla randomizzazione" tra il gruppo trattato con plasma e quello trattato con terapia standard. Solo nel caso di pazienti con una compromissione respiratoria meno grave, con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F) >300 mmHg, è emerso un segnale a favore del plasma che però non ha raggiunto la significatività statistica.

Pertanto, in considerazione dell'attuale assenza di dati scientifici a supporto di reali benefici nell'uso del plasma iperimmune, con decorrenza immediata ne viene sospesa la somministrazione nei pazienti affetti da CoViD-19. Tuttavia, saranno soddisfatte le richieste già pervenute presso il Centro Trasfusionale della ASL TA che in ogni caso continuerà la raccolta del plasma iperimmune. Sarà inoltre presa in considerazione l'opportunità di sottoporre al Comitato Etico locale un protocollo di studio per l'impiego precoce del plasma iperimmune in quelle categorie di pazienti affetti da CoViD-19, a prognosi migliore che meglio potrebbero beneficiare dell'uso di questo emocomponente.

## **TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®)**

Tocilizumab (TCZ) è un anticorpo monoclonale della classe IgG1, diretto sia contro il recettore IL-6 solubile sia contro il recettore IL-6 legato alla membrana, ottenuto mediante la tecnologia del DNA ricombinante e indicato per il trattamento di alcune patologie reumatologiche (Artrite Reumatoide) e della sindrome da rilascio delle citochine indotta dalle terapie con linfociti CAR-T.

Una revisione sistematica e una metanalisi di 10 studi osservazionali comprendenti 1358 pazienti hanno dimostrato che la mortalità era inferiore del 12% per i pazienti COVID-19 trattati con tocilizumab rispetto ai pazienti che non trattati.

L'impiego del Tocilizumab nei pazienti con Polmonite da CoVID-19 è stato approvato da AIFA in Italia il 18/03/2020 nell'ambito dello studio TOCIVID-19 concluso a maggio 2020 per miglioramento della situazione epidemiologica nazionale.

Il 5/3/2021, in considerazione del lavoro dei REMAP-CAP investigators pubblicato sul NEJM e dei risultati preliminari del RECOVERY collaborative group, il Tocilizumab viene inserito nelle linee guida di trattamento della CoViD-19 del National Institutes of Health Americano.

In data 03/02/21 è stato avviato presso l'AOU di Modena uno studio prospettico di fase 3 multicentrico, randomizzato, in aperto, che valuta l'efficacia di tocilizumab in pazienti con polmonite COVID-19 in fallimento ai glucocorticoidi (studio ANTICIPANT). La S.C. di Pneumologia dell'Ospedale Moscati di Taranto ha richiesto ed ottenuto formale adesione al citato protocollo.

Il 15/04/2021 il CTS di AIFA ha espresso parere favorevole all'inserimento del Tocilizumab nell'elenco dei farmaci per uso in "off label" a carico del S.S.N. ai sensi della Legge n.648/96.

Nelle more della pubblicazione del decreto attuativo si procederà alla richiesta e somministrazione del Tocilizumab con la modalità "off-label", utilizzando l'apposita modulistica di richiesta per i farmaci ai sensi della Legge 648/96, scaricabile presso la sezione modulistica di NSIA.

Preliminarmente alla somministrazione del farmaco occorre informare il paziente dell'uso in *off-label*.

Il paziente che accetta tale somministrazione deve sottoscrivere il consenso informato su apposita modulistica predisposta dal Dipartimento Farmaceutico della ASL di Taranto con nota 67536 del 18/03/202.

### **Preliminarmente alla somministrazione:**

dosaggio marcatori epatitici: HBsAg, anti HBs, anti HBc (IgM e IgG), antiHCV.



**Standard di somministrazione:**

Tocilizumab è somministrato alla dose di 8mg/Kg peso corporeo (max 800mg) in infusione EV. Una seconda somministrazione della stessa dose può essere ripetuta a 12 ore dal termine della prima se la funzione respiratoria non è completamente recuperata.

**Criteri d'inclusione:**

Pazienti affetti da insufficienza respiratoria da polmonite COVID-19 **in fase precoce di malattia** che nonostante il trattamento di prima linea (Desametasone ed Enoxaparina) posseggano almeno uno dei seguenti requisiti:

- richiedano ventilazione con HFNC, NIV o IMV;
- presentino un rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in rapida riduzione di oltre il 20% (con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250 in aria ambiente) e/o distress respiratorio (RR>30 atti respiratori al minuto e/o uso dei muscoli respiratori accessori);
- presentino incremento degli indici di flogosi con PCR > di 75 mg/l e/o IL6 > di 40 ng/l;

**Criteri di esclusione:**

- Valori di AST-ALT aumentati di 5 volte oltre il valore massimo.
- Neutrofili < 500 cell. /μl
- Piastrine < 50 x10<sup>3</sup>/μl
- Infezioni attive acute e gravi (ad esclusione del COVID 19).

**BARICITINIB (OLUMIANT®)**

Il Baricitinib appartiene alla classe dei farmaci inibitori della Janus chinasi (JAK). Questi farmaci agiscono attraverso l'inibizione selettiva della via pro-infiammatoria mediata da JAK-STAT e pertanto hanno azione immunosoppressiva e antinfiammatoria. In Italia il farmaco è approvato per il trattamento dell'Artrite Reumatoide moderata-grave in fase attiva.

Il Baricitinib è stato proposto nel trattamento della CoViD-19 per la sua potente azione antinfiammatoria, poiché in grado di inibire numerose citochine (IL-6, IFN-γ, IP-10, GM-CSF, ecc.) coinvolte nell'ARDS associata alla CoViD-19 e per la potenziale attività antivirale perché in grado di inibire le chinasi NAK, di regolazione del recettore ACE-2, tra cui AAK-1 espresse dalle cellule del rene, dei vasi sanguigni, del cuore e soprattutto delle cellule epiteliali alveolari AT2 polmonari, che attivano la proteina AP2 essenziale per l'ingresso e la propagazione del virus nelle cellule. Inoltre l'inibizione di AAK-1 potrebbe bloccare anche l'assemblaggio intracellulare delle particelle virali.

A partire da aprile 2020, AIFA ha autorizzato una serie di studi clinici per l'impiego di Baricitinib nel trattamento della CoViD-19:

- 22/04/2020 BARICIVID-19 STUDY: MultiCentre, randomised, Phase IIa clinical trial evaluating efficacy and tolerability of Baricitinib as add-on treatment of patients with COVID-19 compared to standard therapy
- 01/05/2020 BREATH A proof-of concept study of the use of Janus Kinase 1 and 2 Inhibitor, Baricitinib, in the treatment of COVID-19-related pneumonia: a two-step phase II clinical trial. Baricitinib for corona virus pneumonia: a Therapeutic trial (BREATH trial)
- 17/08/2020 COV-BARRIER A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with COVID-19 Infection (studio COV-BARRIER).

Il 19/11/2020 la FDA (Food and Drug Administration) Americana ha autorizzato l'impiego del farmaco in combinazione con Remdesivir in pazienti adulti e pediatrici ospedalizzati di età pari o superiore a due anni con Covid-19 sospetto o confermato con test di laboratorio che richiedono ossigeno supplementare, ventilazione meccanica invasiva o ossigenazione extracorporea a membrana.

Il 05/01/2021 viene pubblicato lo studio clinico ACTT-2 (Adaptive CoViD-19 Treatment Trial 2) randomizzato controllato contro placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Baricitinib in combinazione con Remdesivir che giunge alle seguenti conclusioni:

- I pazienti trattati con Baricitinib in combinazione con Remdesivir hanno avuto una significativa riduzione del tempo mediano al recupero rispetto al solo Remdesivir;
- I pazienti trattati con Baricitinib in combinazione con Remdesivir avevano maggiori probabilità di avere uno quadro clinico migliore al giorno 15 rispetto ai pazienti trattati con solo Remdesivir;
- La percentuale di pazienti che sono passati alla ventilazione (non invasiva o invasiva) o sono morti entro il giorno 29 è stata inferiore con Baricitinib in combinazione con Remdesivir rispetto al solo Remdesivir;

Il 5/1/2021 vengono inoltre pubblicati i risultati di uno studio osservazionale dell'Università di Oxford e della Società Britannica di Reumatologia che giunge alle conclusioni che nei pazienti con polmonite da SARS-CoV-2-19 moderata-severa l'impiego dell'associazione di Baricitinib con Corticosteroidi è associata ad un netto miglioramento della funzione polmonare rispetto ai soli corticosteroidi.

L'11/02/2021 il Baricitinib viene inserito nelle linee guida di trattamento della COVID-19 del *National Institutes of Health (NIH)* Americano. Il panel di esperti raccomanda **l'uso solo in associazione con Remdesivir** ma non ne controindica l'impiego con lo standard di cura (Corticosteroidi ed Eparina a basso peso molecolare), considerando, nel rapporto rischio-beneficio, il potenziale rischio aggiuntivo di infezione in quanto sono entrambi immunosoppressori.

Lo schema di trattamento prevede la somministrazione orale di Baricitinib 4mg die fino a 14 gg o alla dimissione dall'ospedale in associazione a Remdesivir fino a 10 gg. Gli esperti ne raccomandano altresì l'impiego in quelle circostanze in cui non si possono utilizzare i corticosteroidi (es diabete mellito non controllato farmacologicamente).

Il 01/04/2021 l'UOC di Pneumologia è stata invitata a partecipare al Trial Clinico Europeo: **Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of severe COVID-19 (Bari-SolidAct)** sponsorizzato dall'Università di Oslo, nell'ambito del progetto EU-RESPONSE, finanziato dalla Commissione Europea (Horizon 2020) EudraCT: 2021-000541-41. L'1/4/2021 è stata inviata richiesta formale di adesione che è stata accettata il 2/4/2021.

**L'8/4/2021 Lilly e Incyte hanno annunciato i risultati dello studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco contro placebo, "COV-BARRIER" su Baricitinib 4 mg una volta al giorno più lo standard di cura (SoC) rispetto a placebo più SoC in 1525 pazienti COVID 19 ospedalizzati.** Lo studio non ha raggiunto la significatività statistica sull'end-point primario, definito come progressione verso la ventilazione non invasiva (incluso l'ossigeno ad alto flusso), la ventilazione meccanica invasiva (incluso ECMO) o la morte entro il 28° giorno. Nei pazienti trattati con Baricitinib si è registrata una probabilità inferiore del 2.7% rispetto a quelli che ricevevano lo standard di cura di progredire verso la ventilazione (non invasiva o meccanica) o il decesso, una differenza statisticamente non significativa (odds ratio [OR]:0,85; IC 95% 0.67, 1,08 p=0,1800).

**I dati hanno comunque mostrato una riduzione della mortalità del 38% entro il giorno 28 nei pazienti trattati con Baricitinib in aggiunta allo standard di cura, inclusi i Corticosteroidi e Remdesivir**

(<https://www.lilly.it/news/comunicati-stampa-recenti/lilly-e-Incyte-annunciano-i-risultati-dello-studio-di-fase-3-COV-BARRIER-su-baricitinib-in-pazienti-COVID-19-ospedalizzati>).

Nelle more dell'attivazione dello studio "Bari-SolidAct" e/o eventuali indicazioni AIFA alla luce dei risultati dello studio COV-BARRIER si provvederà alla somministrazione del Baricitinib con la modalità "off-label", utilizzando l'apposita modulistica di richiesta e consenso informato predisposta

dal Dipartimento Farmaceutico della ASL di Taranto e scaricabile presso la sezione modulistica di NSIA.

Preliminarmente alla somministrazione del farmaco occorre informare il paziente dell'uso off-label. Il paziente che accetta tale somministrazione deve sottoscrivere il consenso informato.

**Preliminarmente alla somministrazione:**

dosaggio marcatori epatitici: HBsAg, anti HBs, anti HBc (IgM e IgG), antiHCV.

**Standard di somministrazione\*:**

Baricitinib è somministrato per via orale alla dose di 4 mg/die fino a 14 gg, in associazione a Remdesivir somministrato in infusione E.V. alla dose di 200 mg il 1°gg e di 100 mg dal 2° al 5° gg. anche in associazione allo standard di cura con corticosteroidi ed eparina a basso peso molecolare.

**Criteri d'inclusione\***

Pazienti affetti da insufficienza respiratoria da polmonite COVID-19 **in fase precoce di malattia** (entro 10 giorni dall'esordio dei sintomi):

- In cui l'impiego di corticosteroidi è controindicato (es. pazienti con diabete scompensato) oppure che nonostante il trattamento standard ottimale di prima linea (Desametasone ed Enoxaparina) abbiano:
- Insufficienza respiratoria che richieda supplemento di Ossigeno con o senza ventilazione non invasiva (grado 5 e 6 del NIAID Ordinal scale of Covid-19 Severity) (ALLEGATO C)

**Criteri di esclusione\*:**

- Insufficienza renale con eGFR < 30 l/m.
- Valori di AST-ALT aumentati di 5 volte oltre il valore massimo.
- Neutrofili < 500 cell. / $\mu$ l
- Linfociti < 200 cell. / $\mu$ l
- Infezioni attive, acute e gravi (ad esclusione del COVID 19).

(\*) Lo standard di somministrazione, i criteri di inclusione ed esclusione potrebbero variare nel caso di utilizzo del farmaco nell'ambito di trial clinici randomizzati o nuove indicazioni AIFA.

## ALLEGATO A

### MODULO REGIONALE PER MMG/PLS/USCA “PROPOSTA DI ELEGGIBILITÀ PAZIENTE AL TRATTAMENTO CON ANTICORPO MONOCLONALE ANTI-COVID 19”

<b>Criteria stabiliti dalla CTS dell’AIFA per la selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVID-19 inclusi nel DM del 6 febbraio 2021 (GU n. 32 del 8-2-2021).</b>
• BMI $\geq$ 35
• Soggetti cronicamente sottoposti a dialisi peritoneale o emodialisi
• Diabete mellito non controllato (HbA1c $\geq$ 9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
• Immunodeficienze primitive
• Immunodeficienze secondarie con particolare riguardo ai pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure.
• $\geq$ 65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio)
• $\geq$ 55 anni con <ul style="list-style-type: none"><li>○ malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d’organo)</li><li>○ BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di O<sub>2</sub>-terapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)</li></ul>
12-17 anni con: <ul style="list-style-type: none"><li>• BMI <math>\geq</math> 85esimo percentile per età e genere;</li><li>• anemia falciforme;</li><li>• malattie cardiache congenite o acquisite;</li><li>• malattia del neurosviluppo,</li><li>• dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc);</li><li>• asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.</li></ul>
Sono esclusi soggetti ricoverati per COVID-19, o che ricevono ossigenoterapia per COVID-19

#### **Compilazione dati a cura del MMG/PLS/USCA proponente l’eleggibilità paziente.**

Il paziente risulta potenzialmente candidabile al trattamento con anticorpi monoclonali anti COVID-19 inclusi nel DM del 6 febbraio 2021 (GU n. 32 del 8-2-2021) in quanto rientra nei criteri di arruolamento definiti dalla CTS dell’AIFA. La valutazione finale in merito all’eleggibilità al trattamento è demandata al Centro specialistico autorizzato dalla Regione alla prescrizione e somministrazione di anticorpi monoclonali anti-COVID

#### **Dati del MMG/PLS/USCA proponente:**

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Codice regionale \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_ Email \_\_\_\_\_

**Dati del paziente:**

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Sesso M  F

Indirizzo \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

ASL di residenza \_\_\_\_\_

Riferimenti del Centro Prescrittore proposto dal MMG/PLS/USCA (individuato in base a residenza assistito tra quelli di cui alla Tab. 1 di cui alla Nota prot. AOO\_081/1916 del 22/03/2021) per conferma arruolamento, prescrizione e somministrazione anticorpo monoclonale anti-Covid 19:

ASL Territorialmente competente

\_\_\_\_\_

Presidio Ospedaliero (P.O.):

\_\_\_\_\_

Unità Operativa (U.O.):

\_\_\_\_\_

Codice Edotto U.O.

\_\_\_\_\_

Il MMG/PLS/USCA proponente l'arruolamento del paziente, nelle more dell'implementazione informatizzata tramite il sistema Edotto, provvede a trasmettere il presente modulo al Centro Ospedaliero autorizzato dalla regione (ai recapiti di cui alla Tab. 1 della Nota prot. AOO\_081/1916 del 22/03/2021) e contatta lo stesso per la conferma della eleggibilità al trattamento, la prescrizione e somministrazione dell'anticorpo monoclonale anti-Covid 19 di cui al DM del 6 febbraio 2021 (GU n. 32 del 8-2-2021).

Firma del MMG/PLS/USCA \_\_\_\_\_

## ALLEGATO B

### INDIRIZZI MAIL UTILI ALL'ATTIVAZIONE DEL PERCORSO AMBULATORIO IMMUNOLOGIA COVID

AREA OCCIDENTALE DSS 1 (indirizzi mail)	
Ambulatorio di Immunologia Covid	<a href="mailto:pocastellaneta.immunologiacovid@asl.taranto.it">pocastellaneta.immunologiacovid@asl.taranto.it</a>
Laboratorio Patologia Clinica	<a href="mailto:poc.patologiaclinica@asl.taranto.it">poc.patologiaclinica@asl.taranto.it</a>
DSS 1	<a href="mailto:distretto1@asl.taranto.it">distretto1@asl.taranto.it</a>
USCA	<a href="mailto:distretto1.usca@asl.taranto.it">distretto1.usca@asl.taranto.it</a>

AREA OCCIDENTALE DSS 2 (indirizzi mail)	
Ambulatorio di Immunologia Covid	<a href="mailto:pocastellaneta.immunologiacovid@asl.taranto.it">pocastellaneta.immunologiacovid@asl.taranto.it</a>
Laboratorio Patologia Clinica	<a href="mailto:poc.patologiaclinica@asl.taranto.it">poc.patologiaclinica@asl.taranto.it</a>
DSS 2	<a href="mailto:distretto2@asl.taranto.it">distretto2@asl.taranto.it</a>
USCA	<a href="mailto:distretto2.usca@asl.taranto.it">distretto2.usca@asl.taranto.it</a>

AREA CENTRALE DSS UNICO (indirizzi mail)	
Ambulatorio di Immunologia Covid	<a href="mailto:pomoscati.immunologiacovid@asl.taranto.it">pomosciati.immunologiacovid@asl.taranto.it</a>
Laboratorio Patologia Clinica	<a href="mailto:poc.patologiaclinica@asl.taranto.it">poc.patologiaclinica@asl.taranto.it</a>
DSS Unico	<a href="mailto:distrettounico@asl.taranto.it">distrettounico@asl.taranto.it</a>
USCA	<a href="mailto:distrettounico.usca@asl.taranto.it">distrettounico.usca@asl.taranto.it</a>

AREA CENTRALE DSS 5 (indirizzi mail)	
Ambulatorio di Immunologia Covid	<a href="mailto:pomoscati.immunologiacovid@asl.taranto.it">pomosciati.immunologiacovid@asl.taranto.it</a>
Laboratorio Patologia Clinica	<a href="mailto:poc.patologiaclinica@asl.taranto.it">poc.patologiaclinica@asl.taranto.it</a>
DSS 5	<a href="mailto:distretto5@asl.taranto.it">distretto5@asl.taranto.it</a>
USCA	<a href="mailto:distretto5.usca@asl.taranto.it">distretto5.usca@asl.taranto.it</a>

AREA ORIENTALE DSS 6 (indirizzi mail) *	
Ambulatorio di Immunologia Covid	<a href="mailto:pomoscati.immunologiacovid@asl.taranto.it">pomosciati.immunologiacovid@asl.taranto.it</a>
Laboratorio Patologia Clinica	<a href="mailto:poc.patologiaclinica@asl.taranto.it">poc.patologiaclinica@asl.taranto.it</a>
DSS 6	<a href="mailto:distretto6@asl.taranto.it">distretto6@asl.taranto.it</a>
USCA	<a href="mailto:distretto6.usca@asl.taranto.it">distretto6.usca@asl.taranto.it</a>

AREA ORIENTALE DSS 7 (indirizzi mail) *	
Ambulatorio di Immunologia Covid	<a href="mailto:pomoscati.immunologiacovid@asl.taranto.it">pomosciati.immunologiacovid@asl.taranto.it</a>
Laboratorio Patologia Clinica	<a href="mailto:poc.patologiaclinica@asl.taranto.it">poc.patologiaclinica@asl.taranto.it</a>
DSS 7	<a href="mailto:distretto7@asl.taranto.it">distretto7@asl.taranto.it</a>
USCA	<a href="mailto:distretto7.usca@asl.taranto.it">distretto7.usca@asl.taranto.it</a>

\* nelle more dell'attivazione dell'Ambulatorio di Immunologia COVID di Manduria

**ALLEGATO C**

**RICHIESTA TOCILIZUMAB OFF-LABEL**

STRUTTURA COMPLESSA \_\_\_\_\_

Taranto \_\_/\_\_/\_\_

Al Direttore di Farmacia

.....

**RICHIESTA FORNITURA DI MEDICINALI A TOTALE CARICO DEL S.S.N. AI SENSI DELLA LEGGE n. 648 DEL 23/12/1996 E SUCCESSIVE INDICAZIONI**

Il sottoscritto Dr \_\_\_\_\_ chiede la fornitura del seguente farmaco \_\_\_\_\_ che sarà impiegato alla dose di \_\_\_\_\_/die con la via di somministrazione \_\_\_\_\_ per n. giorni \_\_\_\_\_ per il paziente Sig. \_\_\_\_\_ (iniziali) con la seguente patologia:

.....  
.....  
.....  
.....

Dichiara inoltre di aver ottenuto il consenso informato del paziente al trattamento.

<p>Il Dirigente Medico della Struttura (firma per esteso e timbro)</p> <p>.....</p> <p>..</p>	<p>Il Direttore della Struttura (firma per esteso e timbro)</p> <p>.....</p> <p>..</p>
---	--

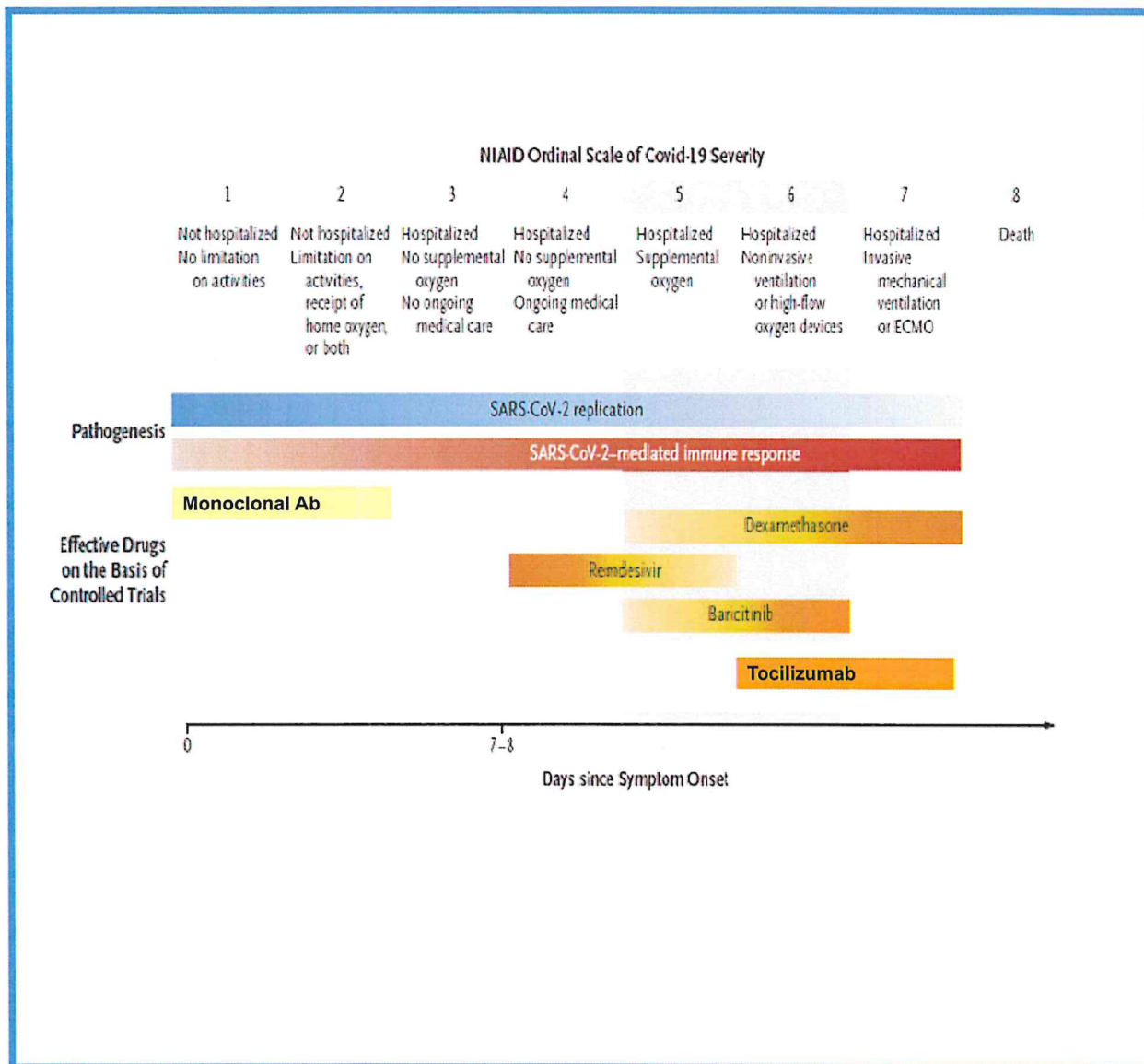
**Il Direttore della Farmacia** \_\_\_\_\_

**Il Direttore Sanitario** \_\_\_\_\_



# ALLEGATO D

## NIAID ORDINAL SCALE OF COVID-19 SEVERITY



# ALLEGATO E

## COVID 19: TERAPIA PAZIENTI OSPEDALIZZATI- TABELLA DI SINTESI

FARMACO	DOSAGGIO	CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
<b>ENOXAPARINA</b> Anti-aggregante, azione antinfiammatoria con soppressione di IL-6 e IL-8	Per via sottocutanea. Fase iniziale di trattamento: dosaggio profilattico (4000 UI/die per almeno 14 gg).  Se incremento del D-Dimero sensibile o superiore di 6 volte i valori normali dosaggio terapeutico (4000 o 6000 x2 die in base al peso o alla funzionalità renale per almeno 14 gg).  Se diagnosi radiologica di embolia polmonare dosaggio anticoagulante terapeutico (100 UI/kg peso corporeo x 2 vv die oppure Fondaparina in base al peso corporeo per almeno 6 mesi).  In ogni caso si consiglia il monitoraggio del D-Dimero.	Pazienti con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilitazione	Piastrinopenia, coagulopatia, insufficienza renale severa, allergia all'eparina
<b>TERAPIA STEROIDEA</b> Azione antinfiammatoria	Per via endovenosa: <u>Desametasone</u> 6 mg/die, oppure <u>Metilprednisolone</u> 1-2 mg/kg/die (anche per via orale) Durata 10 giorni.	Pazienti che richiedono ossigenoterapia di supporto	- Concomitante o latente infezione batterica/fungina. - Controindicazioni preesistenti a terapia steroidea
<b>REMDESIVIR</b> Antivirale (classe degli analoghi nucleotidici).	Per via endovenosa: 200 mg il primo giorno, poi 100 mg al giorno per ulteriori 4 giorni (durata totale: <u>5 giorni</u> )	Pazienti che richiedono supporto respiratorio convenzionale ed <u>entro 10 gg</u> dalla comparsa dei sintomi	- Insufficienza renale (eGFR <30) - Aumento AST-ALT di 5 volte oltre il valore massimo. - Necessità di ventilazione con HFNC/NIV/IMV
<b>TOCILIZUMAB*</b> Anticorpo monoclonale anti IL-6; azione antinfiammatoria	Per via endovenosa: 8 mg/kg (max 800mg)	Pazienti con insufficienza respiratoria che nonostante trattamento di prima linea (Desametasone ed Enoxaparina per 72 ore a dosaggio ottimale) posseggano almeno uno tra:	- Aumento AST-ALT di 5 volte oltre il valore massimo. - Neutrofili < 500 cell. /µl - Piastrine < 50 x103/µl - Infezioni attive, gravi - concomitanti

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Necessità di ventilazione con HFNC/NIV/IMV;</li> <li>- Rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in rapida riduzione di oltre il 20% (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;250 in aria ambiente) e/o distress respiratorio (RR&gt;30 atti respiratori al minuto e/o uso dei muscoli respiratori accessori);</li> <li>- Incremento degli indici di flogosi (PCR&gt;75 mg/l e/o IL6 &gt;40 ng/l)</li> </ul>	
<p><b>BARICITINIB*</b></p> <p>Anticorpo monoclonale anti-JAK1 / JAK2, riduce il rilascio di citochine (azione antinfiammatoria) e l'ingresso di SARS-CoV-2</p>	<p>Per via orale: 4 mg una volta al giorno per 10-14 gg</p>	<p>Pazienti che richiedono supporto respiratorio ed <u>entro 10 gg</u> dalla comparsa dei sintomi. e sempre in combinazione con Remdesivir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quando il cortisone è controindicato</li> </ul> <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in caso di peggioramento respiratorio in corso di cortisone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insufficienza renale con eGFR &lt; 30 l/m.</li> <li>- Valori di AST-ALT aumentati di 5 volte oltre il valore massimo.</li> <li>- Neutrofili &lt; 500 cell. /μl</li> <li>- Linfociti &lt; 200 cell./μl</li> <li>- Infezioni attive, gravi concomitanti</li> </ul>

**\* PREVIA ACQUISIZIONE DEL CONSENSO INFORMATO**