REPUBBLICA ITALIANA

Regione Siciliana

ASSESSORATO DELLA SALUTE

Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica

Prot. 14867 del 16.03.2021

OGGETTO: Anticorpi monoclonali per il trattamento dell'infezione da Sars-Cov-2

Ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie

Agli Ordini provinciali dei Medici

Ai Direttori dei Dipartimenti di Cure Primarie delle Aziende Sanitarie Provinciali

Ai Direttori dei Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende Sanitarie Provinciale

Alla SEUS

Ai Responsabili Aziendali di Farmacovigilanza

Ai Servizi di Farmacia delle Aziende Sanitarie

Ai Referenti Aziendali per il *Risk Sharing*
LORO SEDI

Con la Determina 9 marzo 2021, che ad ogni buon fine si allega alla presente, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha definito le modalità e le condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale *bamlanivimab*, ai sensi del Decreto 6 febbraio 2021.

Nello specifico, l'AIFA ha stabilito che la selezione dei pazienti candidabili al trattamento è affidata ai "*medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta, ai medici delle USCA e, più in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da infezione da Sars-Cov-2 di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare il trattamento*".

La prescrizione del farmaco deve essere effettuata sul Registro di monitoraggio AIFA mediante compilazione della scheda raccolta dati informatizzata, secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia e allegate alla presente, da parte dei Centri attualmente individuati dalla

Ordine dei Medici e Odontoiatri Provincia di Ragusa
Cod. IPA: opdmc_rg, Cod. AOO: AOO_01, Id Registro: RP, Nr. Protocollo: 0001216 del 19/03/2021 -E-

Regione, il cui elenco viene allegato alla presente e potrà essere aggiornato con l'inclusione di nuove Strutture.

La prescrizione e il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi e comunque non oltre i dieci giorni dall'inizio degli stessi. La somministrazione del farmaco deve essere effettuata in un *setting* assistenziale che consenta una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi.

La struttura sanitaria responsabile dell'impiego dei medicinali a base di anticorpi monoclonali è tenuta ad acquisire il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dall'art. 1, comma 4, della legge n. 2019/2017.

Si riportano di seguito i criteri di selezione dei pazienti stabiliti dall'AIFA.

Criteri di selezione dei pazienti

Tabella 1. Criteri di selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVD-19 inclusi nel DM del 6 febbraio 2021 (GU n. 32 del 8-2-2021).
• BMI≥35
• Soggetti cronicamente sottoposti a dialisi peritoneale o emodialisi
• Diabete mellito non controllato (HbA1c≥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.
• ≥65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio)
• ≥ 55 anni con o malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo) o BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di O2-terapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
12-17 anni con: • BMI ≥ 85esimo percentile per età e genere; • anemia falciforme; • malattie cardiache congenite o acquisite; • malattia del neurosviluppo, • dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc); • asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.
Sono esclusi soggetti ricoverati per COVID-19, o che ricevono ossigenoterapia per COVID-19

Per una più chiara definizione del percorso assistenziale, finalizzato al trattamento con anticorpi monoclonali dei pazienti con infezione da Sars-Cov-2, si riporta di seguito quanto definito a livello regionale per l'accesso alla terapia.

1. Il medico di medicina generale, il pediatra di libera scelta, il medico delle USCA o qualunque altro medico che sia entrato in contatto con pazienti affetti da infezione da Sars-Cov-2, identifica il paziente candidabile al trattamento e prende contatti con il Centro abilitato alla prescrizione più vicino al domicilio del paziente, al fine di pianificare l'accesso alla terapia.
2. Il Centro abilitato al trattamento comunica al medico che ha identificato il paziente la data prevista per la somministrazione della terapia.
3. Il medico del Centro abilitato alla prescrizione provvede a compilare la *Scheda Registrazione Paziente* (RP) esclusivamente attraverso la *Scheda Richiesta Farmaco* (RF) selezionando il Servizio di Farmacia della propria struttura di appartenenza ai fini dell'erogazione del farmaco.
4. Il Centro somministra la terapia con le modalità e nei tempi definiti dall'AIFA.
5. Il servizio di farmacia che riceve la prescrizione provvede all'erogazione del farmaco, compilando immediatamente la *Scheda di Dispensazione* (DF) sulla piattaforma web.
6. Il medico del Centro abilitato compila la *Scheda di Fine Trattamento* (FT) dopo un mese dalla somministrazione dell'anticorpo monoclonale attraverso un contatto a distanza con il paziente (es. per via telefonica) con il paziente.
7. I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attività, sono tenuti a segnalare, entro e non oltre le 36 ore, le sospette reazioni avverse dei medicinali utilizzati ai sensi della determina 9 marzo 2021.

La presente nota e i relativi allegati sono pubblicati sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute alla sezione Servizio 7 – Corona Virus - News e Avvisi.

Si invita a dare massima diffusione della presente comunicazione a tutti gli operatori sanitari interessati.

Il Responsabile dell'U.O. 7.1
Dr. Alessandro Oteri

Il Responsabile del Servizio 7
Dr. Pasquale Cananzi

Il Dirigente Generale
Ing. Mario La Rocca

ALLEGATO *3*

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Questo medicinale non è stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministro della salute del 6 febbraio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'8 febbraio 2021, n. 32

Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è bamlanivimab e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato bamlanivimab
3. Come è somministrato bamlanivimab
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare bamlanivimab
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è bamlanivimab e a cosa serve

Bamlanivimab è un medicinale in fase di studio per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa.

Ordine dei Medici e Odontoiatri Provincia di Ragusa
Cod. IPA: opdmc_rg, Cod. AOO: AOO_01, Id Registro: RP, Nr. Protocollo: 0001216 del 19/03/2021 -E-

Bamlanivimab contribuisce a ridurre la quantità di virus presente nell'organismo; questo può aiutarla a stare meglio più velocemente. Il trattamento con bamlanivimab ha ridotto il numero di persone che sono state ricoverate in ospedale o che si sono recate al pronto soccorso per motivi legati a COVID-19. Le informazioni sulla sicurezza o l'efficacia (quanto bene funziona bamlanivimab) dell'uso di bamlanivimab per il trattamento di COVID-19 sono limitate.

2. Cosa deve sapere prima che le sia somministrato bamlanivimab

Non le deve essere somministrato bamlanivimab
Di solito non le sarà somministrato bamlanivimab:

- se è allergico a bamlanivimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

➔ Parli con il medico o l'infermiere il prima possibile, se questo è il suo caso

Avvertenze e precauzioni
Bamlanivimab può causare reazioni allergiche o reazioni durante o dopo l'infusione (vedere paragrafo 4).

Bambini e adolescenti
Bamlanivimab non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 12 anni.

Altri medicinali e bamlanivimab
Può continuare a prendere le sue solite medicine. Informi il medico o l'infermiere in caso di dubbi.

Contraccezione, gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno informi il medico o l'infermiere. Bamlanivimab non è stato studiato in donne in gravidanza o in allattamento. Per la madre e il nascituro, il beneficio di ricevere bamlanivimab può essere maggiore del rischio derivante dal trattamento.

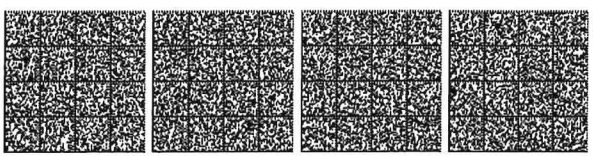
Guida di veicoli, andare in bicicletta e utilizzo di macchinari
Non si prevede che bamlanivimab abbia alcun effetto sulla capacità di guidare, andare in bicicletta o usare macchinari.

3. Come è somministrato bamlanivimab

Bamlanivimab viene somministrato per infusione endovenosa (EV) in un tempo che può variare da 16 a 60 minuti. Sarà il medico a stabilire la durata dell'infusione.

Riceverà una singola dose di bamlanivimab 700 mg.

Durante la somministrazione sarà tenuto in osservazione da un medico qualificato per almeno 1 ora dopo la fine dell'infusione.



4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Bamlanivimab è stato somministrato a un numero limitato di persone, per cui la frequenza degli effetti indesiderati è ancora non nota. Possono verificarsi effetti indesiderati gravi e inaspettati. L'effetto indesiderato segnalato con maggiore frequenza è stato la nausea.

Reazioni durante o dopo l'infusione
Bamlanivimab può causare reazioni allergiche o reazioni durante o dopo l'infusione. I sintomi possono includere:

- modifiche alla pressione sanguigna o alla frequenza cardiaca
- febbre
- mancanza di respiro, respiro sibilante
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola (angioedema)
- eruzione cutanea
- sensazione di malessere (nausea)
- vomito
- sudorazione
- brividi
- prurito
- diarrea
- mal di testa
- dolori muscolari

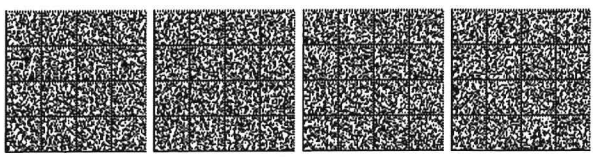
Gli effetti indesiderati della somministrazione di qualsiasi medicinale in vena possono includere breve dolore al sito di iniezione, sanguinamento, lividi della pelle, indolenzimento, gonfiore e possibile infezione nel sito di infusione.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://www.vigifarmaco.it/. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare bamlanivimab

Prima dell'uso, bamlanivimab sarà conservato in frigorifero.

Una volta diluito, bamlanivimab deve essere utilizzato immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate fino a 7 ore a temperatura ambiente (inferiore a 30 °C) o fino a 24 ore in frigorifero.



6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene bamlanivimab
Il principio attivo è bamlanivimab. Ogni flaconcino da 20 mL contiene 700 mg.

Gli eccipienti sono: L-istidina, L-istidina cloruro monoidrato, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di bamlanivimab e contenuto della confezione
Bamlanivimab concentrato per soluzione per infusione è una soluzione acquosa concentrata da limpida a leggermente opalescente e da incolore a leggermente gialla o leggermente marrone, da diluire in una soluzione di cloruro di sodio prima della somministrazione per infusione endovenosa. È fornito in un flaconcino di vetro trasparente monouso con un tappo in clorobutile, un sigillo in alluminio e un cappuccio in polipropilene.

Bamlanivimab è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione e produttore

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:
Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI) - Italia

Produttore:
Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, Stati Uniti

Jubilant HollisterStier 3525 North Regal St., Spokane, Washington 99207-5788 Stati Uniti

Lilly France Fegersheim, Zone industrielle, 2 rue du Colonel Lilly 67640 Fegersheim, Francia

BSP PHARMACEUTICALS S.p.A., Via Appia Km. 65,561, 04013 Latina Scalo (LT), Italia

Eli Lilly European Clinical Trial Services SA, Site Axis Parc-Rue E. Francqui 3, Mont-Saint-Gubert, 1435, Belgio

21A01534

UNIVERSITÀ DI FERRARA

DECRETO RETTORALE 25 febbraio 2021.

Emanazione dello statuto.

IL RETTORE

Vista la legge 9 maggio 1989, n. 168, istitutiva del Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, ed in particolare gli articoli 6, 16 e 21;

Vista la legge 30 dicembre 2010, n. 240, e successive modifiche e integrazioni, recante «Norme in materia di organizzazione delle università, di personale accademico e reclutamento, nonché delega al Governo per incentivare la qualità e l'efficienza del sistema universitario»;

Visto lo statuto dell'Università degli studi di Ferrara emanato con decreto rettorale rep. n. 1476/2016, prot. n. 91916 del 3 ottobre 2016 e pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 242 del 15 ottobre 2016;

Vista la delibera del 22 dicembre 2020, con la quale il senato accademico ha approvato, subordinatamente al parere favorevole espresso dal consiglio di amministrazione, reso nella seduta del 23 dicembre 2020, la proposta di modifiche allo statuto dell'Università degli studi di Ferrara;

Vista la nota prot. n. 232009 del 23 dicembre 2020 con la quale è stato trasmesso tramite pec (posta elettronica certificata) al Ministero dell'università e della ricerca lo statuto come modificato per il controllo di legittimità e di merito di cui all'art. 6, comma 9 della legge 9 maggio 1989, n. 168;

ALLEGATO *2*

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

Informazioni per gli operatori sanitari

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.**

Questo medicinale non è stato ancora completamente studiato e non ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'8 febbraio 2021, n. 32.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 700 mg di bamlanivimab in 20 mL (35 mg/mL).

Bamlanivimab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato è da limpido a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo o leggermente marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bamlanivimab è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa.

Ordine dei Medici e Odontoiatri Provincia di Ragusa
Cod. IPA: opdmc_rg, Cod. AOO: AOO_01, Id Registro: RP, Nr. Protocollo: 0001216 del 19/03/2021 -E-

Si definiscono ad alto rischio i pazienti che soddisfano almeno uno dei seguenti criteri:

- avere un indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) ≥35
- essere sottoposti cronicamente a dialisi peritoneale o emodialisi
- avere il diabete mellito non controllato (HbA1c>9,0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- avere una immunodeficienza primitiva
- avere una immunodeficienza secondaria con particolare riguardo ai pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressori o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure
- avere un'età >65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio)
- avere un'età ≥55 anni E:
    - una malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo), O
    - broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- avere 12-17 anni E:
    - BMI ≥ 85esimo percentile per età e genere
    - anemia falciforme
    - malattie cardiache congenite o acquisite
    - malattia del neurosviluppo
    - dipendenza da dispositivo tecnologico (per es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, ecc.)
    - asma o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.

COVID-19 deve essere di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e confermata da positività di esame virologico diretto per SARS-CoV-2.

Nessun beneficio clinico è stato osservato con bamlanivimab nei pazienti ospedalizzati per COVID-19. Pertanto, bamlanivimab non deve essere usato in pazienti che:

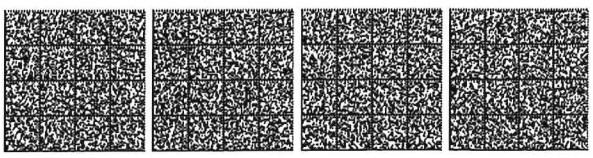
- sono ospedalizzati per COVID-19
- ricevono ossigenoterapia per COVID-19
- necessitano, a causa di COVID-19, di un aumento del flusso di ossigenoterapia cronica già in atto per comorbilità preesistente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un medico adeguatamente formato. L'utilizzo di bamlanivimab è limitato alle strutture sanitarie che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse severe (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose raccomandata di bamlanivimab è una singola infusione di 700 mg somministrata nel più breve tempo possibile dall'esito positivo del test per SARS-CoV-2 e comunque entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi.



Uso pediatrico
La sicurezza e l'efficacia di bamlanivimab in bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni.

Uso geriatrico
Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti di età ≥65 anni.

Compromissione renale
Non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica
Non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. Bamlanivimab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Modo di somministrazione
Preparazione
Bamlanivimab soluzione per infusione deve essere preparato da un operatore sanitario qualificato utilizzando una tecnica asettica, come di seguito indicato:

- reperire i materiali necessari per la preparazione:
  - sacca per infusione sterile preriempita in polivinilcloruro (PVC) o in PVC rivestito in polietilene (PE). Scegliere una delle seguenti dimensioni:
    - sacca per infusione preriempita da 50 mL, 100 mL, 150 mL o 250 mL contenente cloruro di sodio per preparazioni iniettabili allo 0,9% (vedere **Tabella 1**);
  - un flaconcino di bamlanivimab (700 mg/20 mL);
- rimuovere un flaconcino di bamlanivimab dal frigorifero dove è stato conservato e lasciarlo stabilizzare a temperatura ambiente per circa 20 minuti prima della preparazione. **Non esporre a fonti di calore dirette. Non agitare il flaconcino;**
- ispezionare visivamente bamlanivimab per rilevare la presenza di particelle e alterazioni del colore;
  - bamlanivimab è una soluzione da limpida a opalescente e da incolore a leggermente gialla o leggermente marrone;
- prelevare 20 mL di bamlanivimab da un flaconcino da 20 mL e iniettarlo in una sacca preriempita di cloruro di sodio per preparazioni iniettabili allo 0,9% per infusione endovenosa (vedere **Tabella 1**);
- scartare l'eventuale prodotto rimasto nel flaconcino;
- capovolgere delicatamente la sacca per infusione endovenosa manualmente per circa 10 volte per miscelare. **Non agitare;**
- questo prodotto è privo di conservanti e pertanto la soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente;
  - se non è possibile la somministrazione immediata, conservare la soluzione diluita di bamlanivimab per un massimo di 24 ore a temperatura refrigerata (2 °C - 8 °C) o fino a 7 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C), incluso il tempo di infusione. Se la soluzione viene conservata in frigorifero, lasciarla stabilizzare a temperatura ambiente per circa 20 minuti prima della somministrazione.

Somministrazione

La soluzione per infusione di bamlanivimab deve essere somministrata da un operatore sanitario qualificato.

- Reperire i materiali per l'infusione:
  - set per infusione in polivinilcloruro (PVC) o in PVC rivestito in polietilene (PE)
  - è fortemente raccomandato l'utilizzo di un filtro in linea o aggiuntivo da 0,2/0,22 micron in polietersulfone (PES)
- collegare il set per infusione alla sacca per infusione endovenosa;
- effettuare il priming del set di infusione;
- somministrare l'intera soluzione per infusione presente nella sacca mediante pompa o per gravità in base alla dimensione della sacca per infusione utilizzata (vedere **Tabella 1)**. Vista la possibilità di un riempimento in eccesso delle sacche preriempite con soluzione fisiologica, è necessario somministrare per intero la soluzione contenuta nella sacca per evitare un sottodosaggio;
- la soluzione per infusione preparata non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali. La compatibilità dell'iniezione di bamlanivimab con soluzioni per infusione endovenosa e medicinali diversi da cloruro di sodio allo 0,9% non è nota;
- una volta completata l'infusione, **effettuare il flush del set di infusione** con cloruro di sodio allo 0,9% per garantire l'erogazione della dose richiesta;
- durante la somministrazione, sottoporre i pazienti a monitoraggio clinico e tenerli in osservazione per almeno 1 ora dopo il completamento dell'infusione;
- se si rende necessario sospendere l'infusione per una reazione correlata all'infusione, scartare l'eventuale prodotto residuo;
- l'uso di dispositivi di trasferimento a sistema chiuso (CSTD), pompe elastomeriche e trasporto pneumatico con bamlanivimab non è stato studiato.

Tabella 1. Istruzioni per la diluizione e la somministrazione raccomandate di bamlanivimab

Medicinale:[a] aggiungere 20 mL di bamlanivimab (1 flaconcino) a una sacca per infusione preriempita e somministrare attenendosi alle istruzioni che seguono		
Dimensione della sacca per infusione preriempita con cloruro di sodio allo 0,9%	**Velocità di infusione massima**	**Tempo di infusione minimo**
50 mL	270 mL/ora	16 minuti
100 mL	270 mL/ora	27 minuti
150 mL	270 mL/ora	38 minuti
250 mL	270 mL/ora	60 minuti

[a]700 mg di bamlanivimab (20 mL) vengono aggiunti alla stessa sacca per infusione e somministrati mediante singola infusione endovenosa

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità
Con bamlanivimab si sono verificate gravi reazioni di ipersensibilità. Se si verificano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa, interrompere immediatamente la somministrazione e iniziare una terapia appropriata.

Reazioni correlate all'infusione
Con la somministrazione di bamlanivimab sono state osservate reazioni correlate all'infusione. Queste reazioni possono essere severe o potenzialmente letali.
In caso di reazione correlata all'infusione, considerare di rallentare o interrompere l'infusione e somministrare cure di supporto.

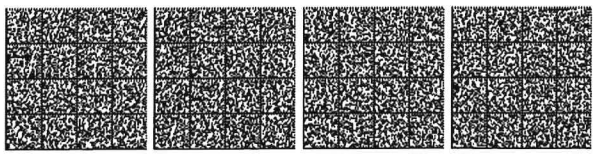
Peggioramento clinico dopo la somministrazione di bamlanivimab
È stato riferito un peggioramento clinico di COVID-19 dopo la somministrazione di bamlanivimab. I segni o sintomi possono includere febbre, ipossia o aumento della difficoltà respiratoria, aritmia (per es. fibrillazione atriale, tachicardia sinusale, bradicardia), stanchezza e alterazione dello stato mentale. Alcuni di questi eventi hanno richiesto il ricovero in ospedale. Non è noto se questi eventi fossero correlati all'uso di bamlanivimab o se siano dipesi dalla progressione di COVID-19..

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non note. Non sono stati condotti studi sull'interazione.

È improbabile che bamlanivimab abbia un effetto diretto o indiretto sugli enzimi che metabolizzano i farmaci. Non sono attese interazioni farmacocinetiche con farmaci principalmente eliminati per via renale o metabolizzati dagli enzimi CYP450.

Bamlanivimab è un anticorpo monoclonale che ci si attende sia eliminato tramite degradazione proteolitica ad amminoacidi. Non è previsto che venga eliminato intatto nelle urine né metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450 nel fegato. Non si prevede che la compromissione renale ed epatica influenzi la farmacocinetica di bamlanivimab. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale o epatica.



4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati relativi all'uso di bamlanivimab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali sulla tossicità riproduttiva non sono disponibili, tuttavia in uno studio di reattività crociata nei tessuti condotto con bamlanivimab su tessuti fetali umani, non sono emersi legami di interesse clinico. È noto che gli anticorpi umani del tipo immunoglobuline G1 (IgG1) attraversano la barriera placentare; pertanto, è possibile che bamlanivimab sia trasmesso dalla madre al feto in fase di sviluppo. Non è noto se il potenziale trasferimento di bamlanivimab determini un qualche vantaggio o rischio legato al trattamento per il feto in fase di sviluppo. Bamlanivimab deve essere somministrato in gravidanza solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto tenendo conto di tutti i fattori di salute associati.

Allattamento
Non sono disponibili dati sulla presenza di bamlanivimab nel latte materno umano o animale, né sui loro effetti in bambini allattati con latte materno o sulla produzione di latte. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita e diminuiscono a basse concentrazioni subito dopo. Si devono valutare i benefici dell'allattamento al seno per lo sviluppo e la salute del bambino unitamente alla necessità clinica della madre di ricevere bamlanivimab, oltre ad eventuali effetti avversi potenziali sul bambino allattato al seno derivanti da bamlanivimab o dalla patologia materna sottostante. Le donne affette da COVID-19 che allattano con latte materno devono seguire le procedure indicate dalle linee guida cliniche per evitare di esporre il neonato a COVID-19.

Fertilità
Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono in corso studi clinici per valutare la sicurezza di bamlanivimab. Per le precauzioni d'uso vedere paragrafo 4.4.

Riassunto del profilo di sicurezza di bamlanivimab
Negli studi clinici condotti in pazienti sia ospedalizzati che non ospedalizzati sono stati esposti a bamlanivimab oltre 1350 soggetti.

La sicurezza di bamlanivimab si basa sui dati ad interim dello studio di Fase 2 BLAZE-1* (NCT04427501) randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 465 soggetti ambulatoriali (non ospedalizzati) con COVID-19 con sintomi da lievi a moderati.
I pazienti erano trattati entro 3 giorni dall'effettuazione del test per la determinazione della prima positività per infezione da SARS-CoV-2.

I soggetti sono stati trattati con una singola infusione di bamlanivimab alle dosi di 700 mg (N = 101), 2.800 mg (N = 107) o 7.000 mg (N = 101) o placebo (N = 156).
Sulla base dei dati di 309 soggetti trattati con bamlanivimab seguiti per almeno 28 giorni dopo il trattamento, gli eventi avversi si sono verificati nel 26% dei soggetti trattati con bamlanivimab e nel 28% dei soggetti trattati con placebo. Eventi avversi gravi si sono verificati in 1 soggetto trattato con placebo (1%) e in 1 soggetto trattato con bamlanivimab (1%).
L'evento avverso più comunemente segnalato è stata la nausea. La Tabella 2 mostra gli eventi avversi segnalati in almeno l'1% dei pazienti in qualsiasi gruppo di trattamento.

Tabella 2. Eventi avversi verificatisi durante il trattamento segnalati in almeno l'1% di tutti i soggetti nello studio BLAZE-1

Termine preferito	Placebo (N=156) %	Bamlanivimab			
		700 mg N=101 %	2.800 mg N=107 %	7.000 mg N=101 %	700 mg N=309 %
Nausea	4%	3%	4%	4%	4%
Diarrea	5%	1%	2%	5%	3%
Capogiro	2%	3%	3%	3%	3%
Cefalea	2%	3%	2%	1%	2%
Prurito	1%	2%	3%	0%	2%
Vomito	3%	1%	3%	1%	2%

Ipersensibilità, incluse anafilassi e reazioni correlate all'infusione
Negli studi clinici in cieco attualmente in corso, con l'infusione di bamlanivimab sono stati segnalati un caso di anafilassi e altri casi di gravi reazioni correlate all'infusione. In questi casi le infusioni sono state interrotte. Tutte le reazioni hanno richiesto un trattamento, un caso ha richiesto adrenalina. Tutti gli eventi si sono risolti.
Eventi di ipersensibilità non gravi immediati sono stati osservati nel 2% dei soggetti trattati con bamlanivimab e nell'1% dei soggetti trattati con placebo nello studio BLAZE-1. Gli eventi segnalati di prurito, arrossamento e ipersensibilità sono stati lievi; un caso di tumefazione del viso è stato moderato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: https://www.vigifarmaco.it/

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 7000 mg (10 volte la dose raccomandata) senza tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, avviare una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Meccanismo d'azione
Bamlanivimab è un potente anticorpo monoclonale umano IgG1 neutralizzante la proteina spike del SARS-CoV-2, che blocca il legame della proteina spike ai recettori umani ACE2, prevenendo così il successivo ingresso virale nelle cellule umane e la replicazione virale.

Attività neutralizzante *in vitro*
La potenza in vitro di bamlanivimab su SARS-CoV-2 è stata misurata rilevando la neutralizzazione del virus infettivo in un modello dose-risposta utilizzando colture di cellule Vero E6. Bamlanivimab ha dimostrato di inibire la replicazione del virus con una IC_{50} stimata = 0,03 µg/mL e una IC_{90} stimata = 0,09 µg/mL.

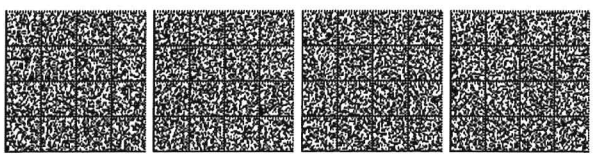
Resistenza antivirale
Esiste un potenziale rischio di fallimento del trattamento dovuto all'emergere di varianti virali resistenti a bamlanivimab.

Studi in vitro sulla resistenza agli anticorpi monoclonali hanno identificato sei sostituzioni di amminoacidi in quattro posizioni (E484D/K/Q, F490S, Q493R e S494P) nel dominio di legame del recettore spike con fenotipo resistente a bamlanivimab, come determinato utilizzando test di neutralizzazione con SARS-CoV-2 autentico, test di neutralizzazione con pseudovirus o valutazione del legame.

Gli studi su pseudovirus con sostituzioni concomitanti nella proteina spike presenti nella linea della variante B.1.351 di origine sudafricana (K417N + E484K + N501Y) e nella linea variante P.1 di origine brasiliana (K417T + E484K + N501Y) hanno mostrato una suscettibilità significativamente ridotta a bamlanivimab. Bamlanivimab ha mantenuto l'attività contro lo pseudovirus che esprime le sostituzioni nella proteina spike del69-70 + N501Y trovata nella variante B.1.1.7 (di origine inglese).

Sono in corso test genotipici e fenotipici per monitorare le potenziali variazioni della proteina spike associate alla resistenza a bamlanivimab negli studi clinici. Ad oggi, varianti note resistenti a bamlanivimab al basale sono state osservate raramente. L'emergere di varianti dovute al trattamento con bamlanivimab è stato osservato in tutti i gruppi di trattamento, compreso il placebo, sebbene la frequenza di osservazione sia stata più elevata nei bracci di trattamento con bamlanivimab in monoterapia rispetto al placebo. La rilevanza clinica di tali risultati non è nota.

Attenuazione della risposta immunitaria
Esiste il rischio teorico che la somministrazione di anticorpi possa attenuare la risposta immunitaria endogena a SARS-CoV-2 e rendere i pazienti più suscettibili alla reinfezione.



Dati degli studi clinici a supporto dell'indicazione

I dati clinici a supporto dell'uso di bamlanivimab provengono da una analisi ad interim della porzione di Fase 2 dello studio BLAZE-1* (NCT04427501), effettuata quando tutti i soggetti dei bracci di trattamento da 1 a 4 avevano completato almeno il Giorno 29 dello studio.

BLAZE-1 è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che studia bamlanivimab per il trattamento dei soggetti affetti da COVID-19 da lieve a moderata (soggetti con sintomi da COVID-19 non ospedalizzati). La porzione di Fase 2 dello studio ha arruolato pazienti non ospedalizzati che presentavano almeno uno o più sintomi di COVID-19 con severità almeno di grado lieve. Il trattamento veniva avviato entro 3 giorni dall'effettuazione del test per la determinazione della prima positività per infezione da SARS-CoV-2. I soggetti venivano trattati con una singola infusione endovenosa di bamlanivimab (ai dosaggi di 700 mg [N=101], 2800 mg [N=107] o 7000 mg [N=101]) o placebo (N=156). Le caratteristiche demografiche e di severità di malattia al basale erano bilanciate nei gruppi di trattamento con bamlanivimab e placebo.

La durata media dei sintomi era di 5 giorni. La carica virale media al basale secondo *cycle threshold* (CT) era di 24.

Nonostante la carica virale sia stata utilizzata per definire l'endpoint primario in questo studio di Fase 2 (Figura 1), indicazioni che bamlanivimab possa essere un trattamento efficace sono emerse dall'endpoint secondario prespecificato degli eventi di ospedalizzazione, accessi al pronto soccorso o morte correlati a COVID-19 entro 28 giorni dopo il trattamento. Una percentuale inferiore di soggetti trattati con bamlanivimab è andata incontro a ospedalizzazione o accessi al pronto soccorso correlati a COVID-19 rispetto ai soggetti trattati con placebo (Tabella 3). I risultati per questo endpoint erano indicativi di una relazione dose-risposta abbastanza lineare.

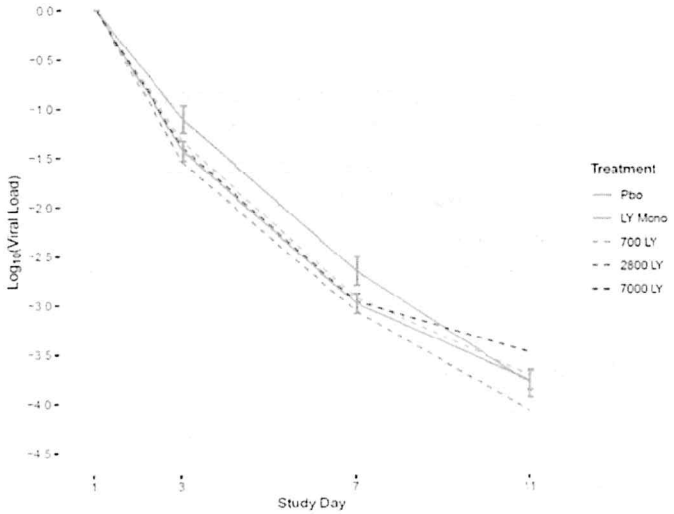


Figura 1. Cambiamento della carica virale di SARS-CoV2 dal basale per visita

Tabella 3. Percentuale di soggetti con eventi di ospedalizzazione o accessi al pronto soccorso entro 28 giorni dopo il trattamento

Trattamento	N[a]	Eventi	Percentuale
Placebo	156	9	5,8%
bamlanivimab 700 mg	101	1	1,0%
bamlanivimab 2800 mg	107	2	1,9%
bamlanivimab 7000 mg	101	2	2,0%
Bamlanivimab tutte le dosi	309	5	1,6%

[a] Abbreviazioni: N = numero di pazienti trattati inclusi nell'analisi

La riduzione del rischio assoluto per bamlanivimab rispetto a placebo è maggiore nei soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione secondo i criteri di alto rischio (Tabella 4). Questi dati sono stati generati da una analisi post-hoc.

Tabella 4. Percentuale di soggetti con eventi di ospedalizzazione o accesso al pronto soccorso per i soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione[a]

Trattamento	N[b]	Eventi	Percentuale
Placebo	68	7	10,3%
bamlanivimab 700 mg	46	1	2,2%
bamlanivimab 2800 mg	45	1	2,2%
bamlanivimab 7000 mg	44	2	4,5%
bamlanivimab tutte le dosi	135	4	3,0%

[a]Questi dati sono stati generati da una analisi post-hoc non prespecificata nel protocollo dello studio
[b]N= numero dei pazienti trattati inclusi nell'analisi

Il tempo mediano al miglioramento dei sintomi, come registrato nel diario dei sintomi specifico dello studio, è stato di 6 giorni per i soggetti trattati con bamlanivimab rispetto a 8 giorni per i soggetti trattati con placebo. I sintomi valutati erano tosse, respiro affannoso, sensazione di febbre, stanchezza, indolenzimento e dolori muscolari, mal di gola, brividi e cefalea. Il miglioramento dei sintomi era definito come sintomi con punteggi moderati o severi al basale che venivano valutati come lievi o assenti, e sintomi con punteggi lievi o assenti al basale che venivano valutati come assenti.

*Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. *Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial.* JAMA. 2021 Feb 16;325(7):632-644.
Chen P, Nirula A, Heller B, et al; BLAZE-1 Investigators. *SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19.* N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):229-237.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

La soluzione di bamlanivimab contiene:

- L-istidina
- L-istidina cloridrato monoidrato
- sodio cloruro
- saccarosio
- polisorbato 80
- acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non note

6.3 Periodo di validità

La validità è di 12 mesi quando i flaconcini sono conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

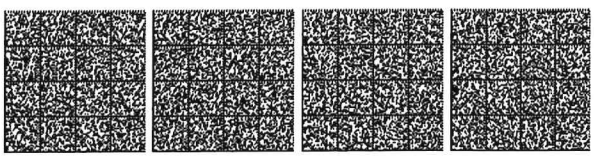
6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Medicinale

- I flaconcini non aperti devono essere conservati in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C fino al momento dell'uso.
- Conservare i flaconcini nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- NON CONGELARE e NON AGITARE.

Manipolazione della soluzione preparata per la somministrazione della dose

- Questo medicinale è privo di conservanti e pertanto la soluzione preparata per la somministrazione deve essere utilizzata immediatamente.
- Se non è utilizzata immediatamente, conservare la soluzione diluita fino a 24 ore in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e fino a 7 ore a temperatura ambiente (inferiore a 30°C) supponendo che la diluizione sia avvenuta utilizzando tecniche asettiche accettabili.
- Se refrigerata, lasciare che la soluzione per la somministrazione raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.
- I tempi di conservazione includono la durata dell'infusione.
- NON CONGELARE e NON AGITARE la soluzione per infusione di bamlanivimab.



6.5 Natura e contenuto del contenitore

20 mL di soluzione in un flaconcino (vetro Tipo I) con un tappo in clorobutile, un sigillo in alluminio e un cappuccio in polipropilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per la diluizione sono fornite nel paragrafo 4.2.
Non ci sono precauzioni particolari per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA DISTRIBUZIONE E PRODUTTORE

Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:
Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI) - Italia

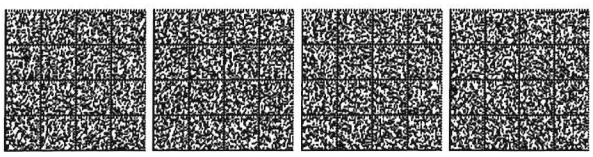
Produttore:
Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, Stati Uniti

Jubilant HollisterStier 3525 North Regal St., Spokane, Washington 99207-5788, Stati Uniti

Lilly France Fegersheim, Zone industrielle, 2 rue du Colonel Lilly 67640 Fegersheim, Francia

BSP PHARMACEUTICALS S.p.A., Via Appia Km. 65,561, 04013 Latina Scalo (LT), Italia

Eli Lilly European Clinical Trial Services SA, Site Axis Parc-Rue E. Francqui 3, Mont-Saint-Gubert, 1435, Belgio



ALLEGATO *1*

Criteri di selezione dei pazienti

Tabella 1. Criteri di selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVD-19 inclusi nel DM del 6 febbraio 2021 (GU n. 32 del 8-2-2021).
• BMI≥35
• Soggetti cronicamente sottoposti a dialisi peritoneale o emodialisi
• Diabete mellito non controllato (HbA1c≥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.
• ≥65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio)
• ≥ 55 anni con o malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo) o BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di O2-terapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
12-17 anni con: • BMI ≥ 85esimo percentile per età e genere; • anemia falciforme; • malattie cardiache congenite o acquisite; • malattia del neurosviluppo, • dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc); • asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.
Sono esclusi soggetti ricoverati per COVID-19, o che ricevono ossigenoterapia per COVID-19

Ordine dei Medici e Odontoiatri Provincia di Ragusa
Cod. IPA: opdmc_rg, Cod. AOO: AOO_01, Id Registro: RP, Nr. Protocollo: 0001216 del 19/03/2021 -E-

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 9 marzo 2021

Definizione delle modalita' e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale bamlanivimab, ai sensi del decreto 6 febbraio 2021. (Determina DG n. 274/2021). (21A01534)

(GU n.58 del 9-3-2021)

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante «Riforma dell'organizzazione del Governo a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59»;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, concernente il «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 28 settembre 2004, n. 228;

Visto il «Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco», pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA e di cui e' stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini e' stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano» e, in particolare, l'art. 5, comma 2, ai sensi del quale «In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute puo' autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non e' autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza»;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, recante «Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'art. 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilita' 2013)», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 23 giugno 2015, n. 143;

Vista la legge 22 dicembre 2017, n. 219, recante «Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento» e, in particolare, l'art. 1, comma 4;

Visto il decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021, recante «Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'8 febbraio 2021, n. 32;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto del Ministro della salute succitato, ai sensi del quale «Con successivi provvedimenti,

Ordine dei Medici e Odontoiatri Provincia di Ragusa
Cod. IPA: opdmc_rg, Cod. AOO: AOO_01, Id Registro: RP, Nr. Protocollo: 0001216 del 19/03/2021 -E-

l'Agenzia italiana del farmaco definisce modalita' e condizioni d'impiego dei medicinali di cui al comma 2, in coerenza con la scheda informativa dei prodotti approvata dalla medesima Agenzia»;

Visto l'art. 2, comma 1, del decreto ministeriale di cui sopra, ai sensi del quale «L'Agenzia italiana del farmaco istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali di cui all'art. 1 e, sulla base della valutazione dei dati di farmacovigilanza, comunica tempestivamente al Ministro della salute la sussistenza delle condizioni per la sospensione o la revoca immediata del presente decreto»;

Visti i pareri della Commissione tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco resi in data 10 e 17 febbraio 2021, che ha approvato il Registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19;

Visto il parere reso dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) in data 5 marzo 2021, che, con riferimento all'uso del solo anticorpo monoclonale bamlanivimab ha concluso che, nonostante le incertezze sui benefici della monoterapia, puo' essere considerato un'opzione di trattamento;

Visto il parere favorevole della Commissione tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco reso in data 8 marzo 2021, sulle modalita' e le condizioni di impiego del bamlanivimab in monoterapia, che rappresenta l'unico anticorpo di pronta disponibilita' in attesa delle combinazioni;

Considerata la necessita' di definire le modalita' e le condizioni d'impiego dell'anticorpo monoclonale bamlanivimab prodotto dall'azienda farmaceutica Eli Lilly S.p.a.;

Determina:

Art. 1

Modalita' e condizioni di impiego

1. L'anticorpo monoclonale bamlanivimab, prodotto dall'azienda farmaceutica Eli Lilly, e' impiegato nel rispetto delle seguenti modalita':

a) la selezione del paziente e' affidata ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunita' di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare il trattamento e deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS, di cui all'allegato 1;

b) la prescrivibilita' del prodotto e' limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione;

c) e' raccomandato il trattamento nell'ambito di una struttura ospedaliera o comunque in setting che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi;

d) la prescrizione ed il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il piu' precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i dieci giorni dall'inizio degli stessi.

2. La definizione del percorso attraverso il quale vengono identificati i pazienti eleggibili al trattamento e' rimessa ai provvedimenti delle regioni e delle province autonome.

Art. 2

Registro di monitoraggio

1. E' istituito un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dei medicinali a base di anticorpi monoclonali di cui all'art. 1, comma 2, del decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021.

Ai fini della prescrizione degli anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19, i centri utilizzatori specificatamente

individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA, piattaforma web - all'indirizzo https://servizionline.aifa.gov.it

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio web-based, onde garantire la disponibilita' del trattamento ai pazienti, le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilita' e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA: https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1

I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della presente determina, tramite la modalita' temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalita' che saranno indicate nel sito:
https://www.aifa.gov.it/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio.7

Art. 3

Sistema di farmacovigilanza

1. Per le reazioni avverse riguardanti il medicinale di cui alla presente determina si applica quanto previsto dal decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015 citato in premessa.

2. I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attivita', sono tenuti a segnalare, entro e non oltre le trentasei ore, le sospette reazioni avverse dei medicinali utilizzati ai sensi della presente determina, in modo completo e secondo le modalita' pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA.

3. I medici, gli altri operatori sanitari e i pazienti trasmettono le segnalazioni di sospette reazioni avverse o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA. Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruita' dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete nazionale di farmacovigilanza. Per le segnalazioni inviate direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore, provvederanno alla validazione di tali segnalazioni, entro e non oltre sette giorni dalla data di inserimento della stessa nella rete nazionale di farmacovigilanza. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni, ove necessario.

4. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono all'inoltro di tali segnalazioni all'Azienda che ha fornito il medicinale utilizzato ai sensi della presente determina.

Art. 4

Oneri a carico dell'azienda

1. L'azienda e' tenuta ad aggiornare le informazioni per gli operatori sanitari e le informazioni per il paziente, contenute, rispettivamente, negli allegati 2 e 3, che costituiscono parte integrante della presente determina.

2. In caso di modifiche della documentazione, l'azienda ne da' tempestiva comunicazione ad AIFA, al fine di concordarne il contenuto.

Art. 5

Consenso informato

1. La struttura sanitaria responsabile dell'impiego dei medicinali a base di anticorpi monoclonali, e' tenuta ad acquisire il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dall'art. 1, comma 4, della legge n. 219/2017.

Art. 6

Disposizioni finali

1. La presente determina e' pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana e ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, ed e' altresi' pubblicata sul sito istituzionale dell'Agenzia italiana del farmaco.

Roma, 9 marzo 2021

Il direttore generale: Magrini

Allegato 1

Criteri di selezione dei pazienti

Parte di provvedimento in formato grafico

Allegato 2

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

Parte di provvedimento in formato grafico

Allegato 3

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

Parte di provvedimento in formato grafico

Centri individuati per la somministrazione degli anticorpi monoclonali per i pazienti Covid-19

Provincia	Azienda sanitaria	Servizi	Responsabile	Recapito telefonico	Indirizzo posta elettronica
Catania	A.O.U. Policlinico P.O. San Marco	UO Malattie Infettive	Dr. A. Montineri	095/4794202 095/4794191	malinfsanmarco@gmail.com
	A.O. Cannizzaro	UOC Pneumologia	Dr.ssa Francesca Gibellino	Dott. Carmelo Iacobello Direttore UOC Malattie Infettive 392/7393605 Dott. Francesco Licciardello Coordinatore Infermieristico UOC Malattie Infettive 095/7262639 346/8497639	carmelo.iacobello@gmail.com licciardellofranco@tiscali.it
		UOC Anestesia e Rianimazione	Dr.ssa Maria Francesca Monea		
		UOC Malattie Infettive	Dr. Carmelo Iacobello		
		UOC Medicina	Prof. Lorenzo Malatino		
		UOC MCAU	Dr. Salvatore Mazza		
		UOSD UTIR	Dr. Sandro Maria Di Stefano		
		UOS PS e OBI	Dr. Antonio Massimo Di Mauro		
	P.O. S. Marta e S. Venera di Acireale	UOC Rianimazione	Dr. Giuseppe Rapisarda	095/7677401 335/6031961	rapisarda.giuseppe@aspct.it
	P.O. Maria SS. Addolorata di Biancavilla	Reparto COVID	Dr. Maurizio Platania	095/7716027	maurizio.platania@aspct.it
Palermo	A.O.O.R. Villa Sofia-Cervello	UO Nefrologia e Dialisi P.O. Cervello	Dr. Epifanio Di Natale	Direttore 091/7803148 Caposala 091/7803154 Medicheria 091/7803160	nefrologia@ospedaliriunitipalermoi.it
		MCAU P.O. Cervello	Dr. Tiziana Maniscalchi	Direttore 091/6802441 Stanza medici 091/6802657-2683 Bed manager 091/6802009 Capo sala 091/6802677 Medicheria 091/6802679	mcau.cervello@ospedaliriunitipalermo.it
	ARNAS Civico - Di Cristina Benefratelli di Palermo	UOC malattie infettive	Dr. Francesco Di Lorenzo	334/7338897	francesco.dilorenzo@arnascivico.it
Ragusa	P.O. Giovanni Paolo II di Ragusa	UOSD Malattie Infettive	Dr. Francesca Marino	329/8506396	francesca.marino@asp.rg.it
Trapani	P.O. Paolo Borsellino di Marsala	UOC Malattie Infettive	Dr. Pietro Colletti (Responsabile UO) Dr. Piermauro Miraglia (Referente Anticorpi monoclonali)	0923/753208 0923/7543180 0923/7543183 340/3410964	malattieinfettive.pomarsala@asptrapani.it pmmiraglia@libero.it pietro.colletti@asptrapani.it

E	*Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità*	**mAbs_COVID-19**
O	*Campo obbligatorio*	

L'uso degli anticorpi monoclonali è autorizzato in soggetti di età >12 anni, positivi per SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e presenza di almeno un fattore di rischio (o almeno 2 se uno di essi è l'età >65 anni).

Se il paziente è già inserito, o in procinto di esserlo, in una sperimentazioni clinica e/o in un programma di uso compassionevole (anche nominale) non deve essere inserito nel presente registro AIFA.

	1- Scheda Registrazione paziente (RP)	
E	Età (anni)	>12
O	Genere	F/M

	2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)		
E	Positività tramite test molecolare o test antigenico di terza generazione per SARS-CoV-2	SI	
		No	*blocca*
O	Data del test	../../....	*formato calendarietto*
E	Data esordio dei sintomi da COVID-19	../../....	*blocca se [data valutazione - data esordio sintomi] >10 gg*
E	Sintomi da COVID-19 di grado lieve-moderato?	SI	
		No	blocca
O	Selezionare almeno uno di questi sintomi da COVID-19	Febbre	*selezione multipla*
		Tosse	
		Ageusia/disgeusia	
		Anosmia	
		Faringodinia	
		Astenia	
		Cefalea	
		Mialgie	
		Sintomi gastrointestinali	
		Dispnea	
		Tachipnea	
O	Saturazione O_2 ($Sp0_2$) in aria ambiente		
O	Paziente già sottoposto a vaccinazione per SARS-CoV-2	SI	
		No	

Ordine dei Medici e Odontoiatri Provincia di Ragusa
Cod. IPA: opdmc_rg, Cod. AOO: AOO_0 Id Registro: RP, Nr. protocollo: 0001216 del 19/03/2021 -E-

O	*Se SI,* specificare il vaccino somministrato	Comirnaty (Pfizer-BioNTech)	combobox
		Moderna	
		Astra-Zeneca	
		altro	
O	*Se SI,* effettuate entrambe le dosi previste	SI	
		No	
O	*Se SI,* Indicare la data di somministrazione del vaccino (se effettuate entrambe le somministrazioni, indicare la data della seconda)	../../....	
E	Paziente ospedalizzato per COVID-19	SI	*blocca*
		No	
O	Il paziente necessita di ossigenoterapia cronica per sottostanti comorbidità non correlate al COVID-19	SI	
		No	
E	*Se SI alla domanda sopra,* ha avuto bisogno di un incremento di ossigeno a seguito dell'insorgenza del COVID-19	SI	*blocca*
		No	
E	Paziente in ossigenoterapia e/o soggetto a procedure di ventilazione meccanica per condizione correlata al COVID-19	SI	*blocca*
		No	
Se età <18 anni, si apre il campo sottostante			
E	Presenza di almeno una delle seguenti comorbilità	BMI ≥85° percentile per età e genere	*selezione multipla*
		soggetto cronicamente sottoposto a dialisi peritoneale o emodialisi	
		diabete mellito non controllato (HbA1c ≥9.0% o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche	
		immunodeficienza primitiva	
		immunodeficienza secondaria (con particolare riguardo a paziente onco-ematologico in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure)	
		anemia falciforme	
		malattia cardiaca congenita o acquisita	
		malattia del neurosviluppo	
		dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetto con tracheotomia, gastrostomia, etc.)	
		asma o altra malattia respiratoria che richiede medicazioni giornaliere per il suo controllo	

Se età ≥18 anni, si apre il campo sottostante			
E	**Presenza di almeno una delle seguenti comorbilità** *(selezione multipla)*	**BMI ≥35 Kg/m^2**	
		soggetto cronicamente sottoposto a dialisi peritoneale o emodialisi	
		diabete mellito non controllato (HbA1c ≥9.0% o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche	
		immunodeficienza primitiva	
		immunodeficienza secondaria (con particolare riguardo a paziente onco-ematologico in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure)	
		malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione arteriosa con danno d'organo)	*criteri di eleggibilità solo se età ≥55 aa*
		BPCO e/o altra malattia respiratoria cronica (fibrosi polmonare o paziente che necessita di O_2-terapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)	
E	**E' stato consegnato il modulo informativo al paziente**	**SI**	
		No	*blocca*

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)	
La somministrazione dell'anticorpo monoclonale scelto deve avvenire per infusione endovenosa, effettuata seconda la tempistica stabilita dal documento CTS incluso un periodo di almeno 60 minuti di osservazione dal termine dell'infusione.	*testo fisso*
Il medico è consapevole che l'infusione avverrà in un ambiente ospedaliero che consente una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi (es. shock anafilattico).	
La Richiesta Farmaco è unica.	

O	Data richiesta farmaco	../../....	
E	Peso corporeo (Kg)		*≥40*
O	Selezionare il mAb	bamlanivimab (Eli-Lilly)	*combobox*
		bamlanivimab e etesevimab (Eli-Lilly)	
		casirivimab e imdevimab (Regeneron/Roche)	
O	Posologia	700 mg ev in un'unica infusione	*per bamlanivimab*
		2100 mg (700 + 1400 mg) ev in un'unica infusione	*per bamlanivimab/etesemivab*
		2400 mg (1200 + 1200 mg) ev in un'unica infusione	*per casirivimab/imdevimab*

4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)			
O	Data dispensazione	../../....	
O	**Lista AIC**	**Numero di confezioni**	
	fiala contenente 700 mg di bamlanivimab		*se in RF selezionato bamlanivimab*
	confezione combinata (combopack) contenente 2 flaconcini: 1 fiala di bamlanivimab da 700 mg + 1 fiala di etesemivab da 1400 mg		*se in RF selezionato bamlanivimab/etesemivab*
	confezione combinata (combopack) contenente 2 flaconcini: 1 flaconcino da 20 mL di casirivimab contenente 1332 mg di casirivimab per 11.1 mL (120 mg/mL) + 1 flaconcino da 20 mL di imdevimab contenente 1332 mg di imdevimab per 11.1 mL (120 mg/mL)		*se in RF selezionato casirivimab/imdevimab*

5- Scheda Fine Trattamento (FT)			
La scheda di fine trattamento è da intendersi come scheda di follow up da eseguire a circa 1 mese dalla somministrazione degli anticorpi monoclonali attraverso un contatto a distanza (per es. per via telefonica) con il paziente.			
La data di fine trattamento deve intendersi come data di compilazione di questa scheda di monitoraggio.			
O	Data fine trattamento	../../....	
O	Causa del FT	Guarigione	*combobox*
		Ricovero ospedaliero o accesso al PS	
		Decesso	
Se selezionato Ricovero ospedaliero o accesso al PS			
O	Data ospedalizzazione/accesso al PS	../../....	
O	Causa dell'ospedalizzazione/accesso al PS	causa correlata al Covid-19	*combobox*
		causa non correlata al Covid-19	
Se selezionato Decesso			
O	Data del decesso	../../....	
O	Causa del decesso	causa correlata al Covid-19	*combobox*
		causa non correlata al Covid-19	
O	Esito test molecolare o test antigenico di terza generazione	Positivo	
		Negativo	
O	Data del test	../../....	*formato calendarietto*
O	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale?	Si	*link alla RNFV*
		No	
O	*Se Si,* specificare il tipo di reazione avversa	reazione da ipersensibilità	*selezione multipla*
		reazione da infusione	
		rash cutaneo	
		prurito	
		nausea	
		vomito	
		diarrea	
		vertigini	
		cefalea	
		altro	
	Se altro, specificare altra reazione avversa		*testo libero*
O	*Se SI*, ha avuto una reazione avversa grave	Si	
		No	