

	Direzione sanitaria	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Gestione dei pazienti sottoposti a somministrazione di anticorpi monoclonali per il trattamento di Covid-19	IO.DS.24	0	1 di 7

Gestione dei pazienti sottoposti a somministrazione di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID19

Data	Redazione	Verifica	Approvazione
22/03/2021	Referente gruppo di redazione: Direzione Sanitaria Presidio Ospedaliero Santo Stefano Elettra Pellegrino	Processo Direttore Area Medicina Grazia Panigada	Direttore Sanitario Presidio Ospedaliero Santo Stefano Daniela Matarrese
		Coordinatore Aziendale Malattie Infettive Massimo Di Pietro	Direttore Dipartimento delle Specialistiche Mediche Giancarlo Landini
		Direttore SOS di Gestione Prato Daniela Ammazini	Direttore Dipartimento Assistenza Infermieristica e Ostetrica Paolo Zoppi
		SGQ Direttore SOSD Governance Clinico Assistenziale Mauro Romilio	Direttore Rete Sanitaria Territoriale Daniele Mannelli

Gruppo di redazione:

- Donatella Aquilini, Direttore UOSD Malattie Infettive
- Filippo Risaliti, Medico SOC Medicina Interna 2
- Alessandro Farsi, Direttore SOS Allergologia e Immunologia Clinica
- Massimo Di Natale, Direttore SOC Medicina Interna 2
- Federico Mannocci, Medico Direzione Sanitaria
- Francesco Errichello, Coordinatore Infermieristico Pegaso 2 e Pegaso 3
- Erez James Cohen, Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva
- Fabrizio Chiesi, Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva
- Ismaele Fusco, Dipartimento Medicina di laboratorio, Direttore f.f. SOC Patologia Clinica
- Guglielmo Consales, Direttore Area Anestesia e Rianimazione
- Alberto Anichini, Direttore SOC Farmacia Ospedaliera
- Marco Bonini, Direttore Zona Distretto Val di Nievole

Supporto metodologico:

- SOSD Governance Clinico Assistenziale

Parole chiave: anticorpi monoclonali, percorsi, terapie

	Direzione sanitaria	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Gestione dei pazienti sottoposti a somministrazione di anticorpi monoclonali per il trattamento di Covid-19	IO.DS.24	0	2 di 7

Indice

1.	Premessa	2
2.	Scopo/ Obiettivi	2
3.	Campo di applicazione	2
4.	Glossario e Definizioni.....	2
5.	Responsabilità e descrizione delle attività.....	3
6.	Diffusione/conservazione/consultazione/archiviazione	6
7.	Monitoraggio e controllo	6
8.	Strumenti / Registrazioni.....	6
9.	Allegati.....	6
10.	Revisione	7
11.	Riferimenti.....	7
12.	Indice revisioni.....	7
13.	Lista di diffusione.....	7

1. Premessa

I recenti progressi della ricerca scientifica hanno reso disponibili nuovi strumenti terapeutici per il trattamento dei pazienti affetti da COVID19.

Negli Stati Uniti FDA già a novembre 2020 aveva approvato utilizzo di due coppie di anticorpi monoclonali (*casirivimab/imdevimab* sviluppato e prodotto da REGENERON-ROCHE e *bamlanivimab/etesevimab* sviluppato e prodotto da ELI-LILLY) da somministrare insieme per il trattamento di adulti e bambini oltre i 12 anni positivi per SARS COV2 e ad alto rischio di sviluppare una grave sindrome clinica.

Il 04 febbraio 2021 anche EMA procede alla revisione dei dati sull'uso degli anticorpi monoclonali contro COVID-19, attraverso il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP).

Sempre in data 04 febbraio 2021, AIFA, attraverso una CTS, rende disponibili con procedura straordinaria i suddetti farmaci.

In data 08 febbraio 2021, il Ministero della Salute recepisce le indicazioni degli organi tecnici competenti e dispone Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19, come da pubblicazione in Gazzetta Ufficiale ("Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di Covid-19", Gazzetta Ufficiale febbraio 2021).

2. Scopo/ Obiettivi

Lo scopo della presente Istruzione Operativa è quello di definire un percorso per la gestione dei pazienti selezionati per la somministrazione di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID19.

I criteri di elezione e il percorso vengono definiti nei punti successivi.

3. Campo di applicazione

Pazienti selezionati dai medici di medicina generale, medici USCA e in generale tutti quei medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da Covid di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati, nel rispetto dei criteri fissati e di seguito condivisi.

4. Glossario e Definizioni

USCA: Unità Speciali di Continuità Assistenziale.

Day Service: modello per attività specialistica ambulatoriale programmabile che comporta l'attivazione di interventi articolati e interdisciplinari.

EMA: Agenzia Europea per i medicinali

	Direzione sanitaria	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Gestione dei pazienti sottoposti a somministrazione di anticorpi monoclonali per il trattamento di Covid-19	IO.DS.24	0	3 di 7

5. Responsabilità e descrizione delle attività

La selezione dei pazienti è affidata ai medici di medicina generale (MMG), ed ai medici delle USCA (o comunque qualsiasi medico che abbia l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati) secondo quanto descritto nella determina del 09 marzo 2021 e confermato dalle "Linee di indirizzo per il trattamento di pazienti Covid-19 con anticorpi monoclonali", marzo 2021. L'individuazione precoce dei soggetti eleggibili può avvenire inoltre anche da parte del medico del PS, se il Presidio Ospedaliero è in grado di garantire l'attesa del paziente presso i propri locali "bolla" fino all'arrivo del referto di conferma del test diagnostico.

I referenti clinici ospedalieri vengono definiti da ogni Presidio, in relazione al team che si costituisce per la gestione del presente percorso.

Viene definito in ogni presidio il luogo designato al trattamento dei pazienti selezionati.

Vengono definite le sedute settimanali e il personale previsto.

Criteri per l'arruolamento dei pazienti:

Al momento, ed in attesa di nuove indicazioni basate su ulteriori e più precisi dati scientifici, l'utilizzo degli anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID19 è limitato alle seguenti indicazioni:

- soggetti > 12 anni
- positivi per SARS COV-2
- non ospedalizzati per Covid-19
- non in ossigenoterapia per Covid-19
- con sintomatologia lieve-moderata e di recente insorgenza (entro 10 gg)

Con **almeno 1 dei seguenti fattori di rischio** (2 se soggetti > 65 anni) (riportiamo l'allegato della Gazzetta Ufficiale, determina del 9.3.21):

	Direzione sanitaria	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Gestione dei pazienti sottoposti a somministrazione di anticorpi monoclonali per il trattamento di Covid-19	IO.DS.24	0	4 di 7

Criteri di selezione dei pazienti

Tabella 1. Criteri di 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).
• 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 ○ malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo) ○ 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 $\geq$ 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

Selezione pazienti:

I MMG/USCA o altro medico propone il paziente da arruolare a uno dei referenti ospedalieri che viene contattato per mezzo di telefono cellulare. Il medico effettua tempestivamente la prescrizione di un tampone molecolare o antigenico rapido per ottenere la conferma diagnostica. I medici MMG/USCA o medico proponente vengono dotati di scheda di pre-arruolamento (allegato, "Linee di indirizzo per il trattamento di pazienti Covid-19 con anticorpi monoclonali", marzo 2021) e informativa (che verrà aggiornata con la nota EMA e rivalutata dai medici ospedalieri di volta in volta) da valutare preventivamente con i pazienti da proporre; i medici proponenti acquisiscono al primo contatto il consenso. I medici proponenti contattano il centro di riferimento per la prescrizione; i medici ospedalieri, se ritenuto necessario, potranno effettuare una televisita con il paziente sulla piattaforma regionale <https://televisita.sanita.toscana.it> e acquisiranno la documentazione compilata dal medico proponente.

I referenti ospedalieri (dopo rivalutazione, se necessario, dei casi proposti) passano i nominativi al Coordinatore Infermieristico (o delegato) del reparto o del setting predisposto alla gestione del percorso; l'infermiere tiene una lista unica di tutti i pazienti suggeriti e organizza il calendario delle sedute. La lista completa poi passa al medico prescrittore delle malattie infettive per la selezione e compilazione delle schede AIFA. Il Coordinatore infermieristico (o delegato), avuto conferma dei nominativi da chiamare e del giorno previsto, si accerta delle condizioni di trasporto del paziente. Secondo le "Linee di indirizzo per il trattamento di pazienti Covid-19 con anticorpi monoclonali", marzo 2021, in caso di pazienti autonomi verrà suggerito loro di recarsi con un mezzo proprio al

	Direzione sanitaria	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Gestione dei pazienti sottoposti a somministrazione di anticorpi monoclonali per il trattamento di Covid-19	IO.DS.24	0	5 di 7

Presidio ospedaliero di riferimento e dovrà essere indicato il percorso esatto da seguire per l'arrivo presso il setting di somministrazione (è necessario dare indicazioni precise ai pazienti sui percorsi da seguire). Qualora il paziente non sia autosufficiente il centro di riferimento potrà prendere contatti con la centrale operativa territorialmente competente al fine di organizzare il trasporto con mezzo idoneo.

Procedura (il giorno della convocazione presso la sede dell'Ospedale):

L'infermiere:

- si presenta;
- aiuta la persona a raggiungere il proprio letto;
- illustra il funzionamento del campanello e del punto luce;
- garantisce la privacy;
- informa e tranquillizza il paziente;
- comunica con il paziente utilizzando termini comprensibili e chiari;
- raccoglie e registra i dati del paziente sull'applicativo informatizzato (accettazione);
- effettua l'accertamento infermieristico, rileva i parametri vitali e registra il tutto sugli applicativi ADT-Argos;
- reperisce un accesso venoso valido;
- effettua gli eventuali esami ematici prescritti* ed effettua il tampone molecolare nasofaringeo per la ricerca della SARS – COVID19 ed invia il tutto in Laboratorio Analisi;
- registra data e ora di inizio e fine trattamento
- controlla i parametri vitali prima dell'inizio, durante ed a fine trattamento e dopo 60 minuti dalla fine del trattamento.

Il medico:

- effettua l'anamnesi
- verifica eventuali condizioni cliniche che possono controindicare l'ammissione alla terapia;
- acquisisce il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti;
- autorizza l'infermiere alla somministrazione del farmaco;
- effettua la sorveglianza clinica del paziente insieme all'infermiere

La somministrazione deve essere effettuata entro un massimo di 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

La prenotazione sarà utilizzata come dichiarazione per poter interrompere l'isolamento fiduciario del paziente. Il paziente dovrà rimanere in isolamento fiduciario anche dopo la somministrazione degli anticorpi monoclonali ed eseguire i tamponi prescritti dal medico proponente secondo le tempistiche previste dalle normative vigenti.

Si specifica che:

1. Per ogni paziente arruolato viene stabilito se effettivamente abbia capito l'informativa, nello specifico lo stato del farmaco nella revisione EMA. Viene fatto compilare il consenso e verrà illustrata la procedura.
2. *Al paziente vengono effettuati, se necessario, accertamenti ematici.
3. Viene effettuata la procedura in presenza di un medico di riferimento. La modalità di somministrazione di questi farmaci è caratterizzata da infusione endovenosa diluita in soluzione fisiologica in tempo minimo di 60 (sessanta) minuti, seguito da almeno altri 60 (sessanta) minuti di osservazione clinica in ambiente protetto, in presenza di personale medico.

	Direzione sanitaria	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Gestione dei pazienti sottoposti a somministrazione di anticorpi monoclonali per il trattamento di Covid-19	IO.DS.24	0	6 di 7

4. Viene rilasciata una lettera di dimissione in cui viene specificato che è previsto un follow-up a circa 1 mese di distanza e viene ribadito che il paziente non può fare il vaccino per i successivi 3 mesi. Viene chiesto dal paziente di lasciare sia il suo contatto telefonico che del suo medico curante.

In caso di reazione alla somministrazione e di necessario intervento in emergenza, i medici presenti durante la seduta interverranno immediatamente usando il carrello di emergenza presente in sede e in contemporanea allenteranno il rianimatore perché possa intervenire. Si predispone eventuale trasferimento verso setting opportuno.

Si ricorda che tutte le sospette reazioni avverse devono essere opportunamente segnalate o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza o attraverso i canali ordinari della rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale web dell'AIFA (registrando nome e numero di lotto del medicinale somministrato).

Follow-up

Il medico proponente si accerta dei dati definiti nella scheda di follow up AIFA e comunica al referente prescrittore infettivologo tali dati per la chiusura del trattamento. La scheda di fine trattamento è intesa come scheda di follow up (allegato) da seguire da parte del medico proponente a circa 1 mese dalla somministrazione degli anticorpi monoclonali, attraverso un contatto a distanza (via telefono) con il paziente.

I pazienti che devono eseguire il follow up vengono inseriti dal Coordinatore infermieristico (o delegato) in un foglio Excel specificando i contatti forniti, al fine di verificare l'avvenuto follow-up.

Prima della conclusione del trattamento (che si conclude con la chiusura della scheda AIFA) il paziente arruolato deve ripetere il tampone (molecolare o antigenico, come definito in scheda AIFA).

6. Diffusione/conservazione/consultazione/archiviazione

Il Referente del Gruppo di Redazione:

- Conserva il frontespizio originale firmato con il pdf copia conforme del documento
- Con "Modalità a cascata" comunica agli operatori coinvolti indicati nella lista di diffusione, che il documento è consultabile sulla Repository del Sito Intranet Aziendale, conservando l'email.

7. Monitoraggio e controllo

Il monitoraggio delle situazioni che hanno i criteri per cui si pensa di applicare un percorso specifico e pensato viene effettuato periodicamente dalla DSPO con i clinici coinvolti e le figure di riferimento. La discussione delle singole problematiche viene effettuata anche con audit o M&M, al fine di identificare opportune azioni di miglioramento da prendere in carico sinergicamente.

Ogni 6 mesi viene valutato il numero di pazienti presi in carico con il percorso definito al fine di apportare azioni di miglioramento; ogni anno viene valutato il numero complessivo di procedure effettuate.

8. Strumenti / Registrazioni

- Cartella clinica;
- modulistica audit e M&M.

9. Allegati

- INF.DS.02 Modulo di consenso informato per Bamlanivimab

	Direzione sanitaria	Codice	Revisione	Pagina
	Istruzione Operativa Gestione dei pazienti sottoposti a somministrazione di anticorpi monoclonali per il trattamento di Covid-19	IO.DS.24	0	7 di 7

10. Revisione

Il presente documento sarà revisionato ogni volta che intervengano sostanziali modifiche organizzative o eventuali variazioni nella normativa cogente o di altri documenti ufficiali presi a riferimento e comunque entro 3 anni dalla data di applicazione.

11. Riferimenti

- <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035002>
- <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775647>
- <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2029849?articleTools=true>
- "Coronavirus (Covid-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of Covid-19", U.S. Food and Drug Administration, FDA News Release 21.11.2020
- "REGN-COV 2, A Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19", The New England Journal of Medicine 21.1.2021, vol 384, n. 3
- "SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19", The New England Journal of Medicine 21.1.2021, vol 384, n.3
- "EMA procede alla revisione dei dati sull'uso degli anticorpi monoclonali contro Covid-19", EMA 4.2.2021
- Parere CTS AIFA su anticorpi monoclonali del 4.2.2021
- "Coronavirus (Covid-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of Covid-19", U.S. Food and Drug Administration, FDA News Release 9.2.2021
- "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 16.2.2021, vol 325, n.7.

12. Indice revisioni

Revisione n°	Data emissione	Tipo modifica	Titolo
0	22/03/2021	PRIMA EMISSIONE	

13. Lista di diffusione

- Personale Specialistiche chirurgiche
- Personale Specialistiche mediche
- Personale Dipartimento Oncologico
- Personale Dipartimento Materno-Infantile
- Anestesisti SOC Anestesia e Rianimazione
- Coordinatori, Infermieri e OSS dei reparti