

WEBINAR ON LINE
Saranno assegnati
3,9 Crediti ECM

POSTI DISPONIBILI: 100
L'evento è accreditato
per i Medici Chirurghi
(tutte le discipline)
e per gli Odontoiatri

INFO: OMCCO VENEZIA
Tel. 041.589479 e fax 041.589663
segreteria@ordinemediovenezial.it

COVID-19
SINDROME DEPRESSIVA CORRELATA
EVOLUZIONE DELLA MALATTIA E DELLE TERAPIE
LA NECESSITÀ DI UNA NUOVA ORGANIZZAZIONE SANITARIA

MARTEDÌ 19 APRILE 2022 - ORE 20.30

PROGRAMMA

ORE 20.30 - APERTURA DEI LAVORI
Giovanni Leoni, Presidente OMCCO Venezia e Vicepresidente FNOCCO

ORE 20.40 - COVID-19 E SINDROME DEPRESSIVA CORRELATA
Diego De Leo, Professore Emerito di Psichiatria
Griffith University di Brisbane, Australia

ORE 21.20 - COVID-19 E STATO DELL'ARTE - TERAPIE
Sandro Panese, Direttore UOC Malattie Infettive, ULSS 3 Serenissima

ORE 22.00 - LA NECESSITÀ DI UNA NUOVA ORGANIZZAZIONE SANITARIA
Guido Sartir, Direttore Sanitario OHSAS
Ospedale Riabilitativo di Alta Specializzazione, Motta di Livenza, Treviso

ORE 22.30 - DISCUSSIONE CON I RELATORI
ORE 23.00 - CHIUSURA DEI LAVORI

Responsabile scientifico: **Giovanni Leoni**

A BREVE DISPONIBILE QUI IL LINK
PER L'ISCRIZIONE OBBLIGATORIA ON LINE

COVID-19 e stato dell'arte - terapie



Sandro Panese
UOC Malattie Infettive
ULSS 3 Serenissima

La mortalità per COVID19 (10 aprile 2022)

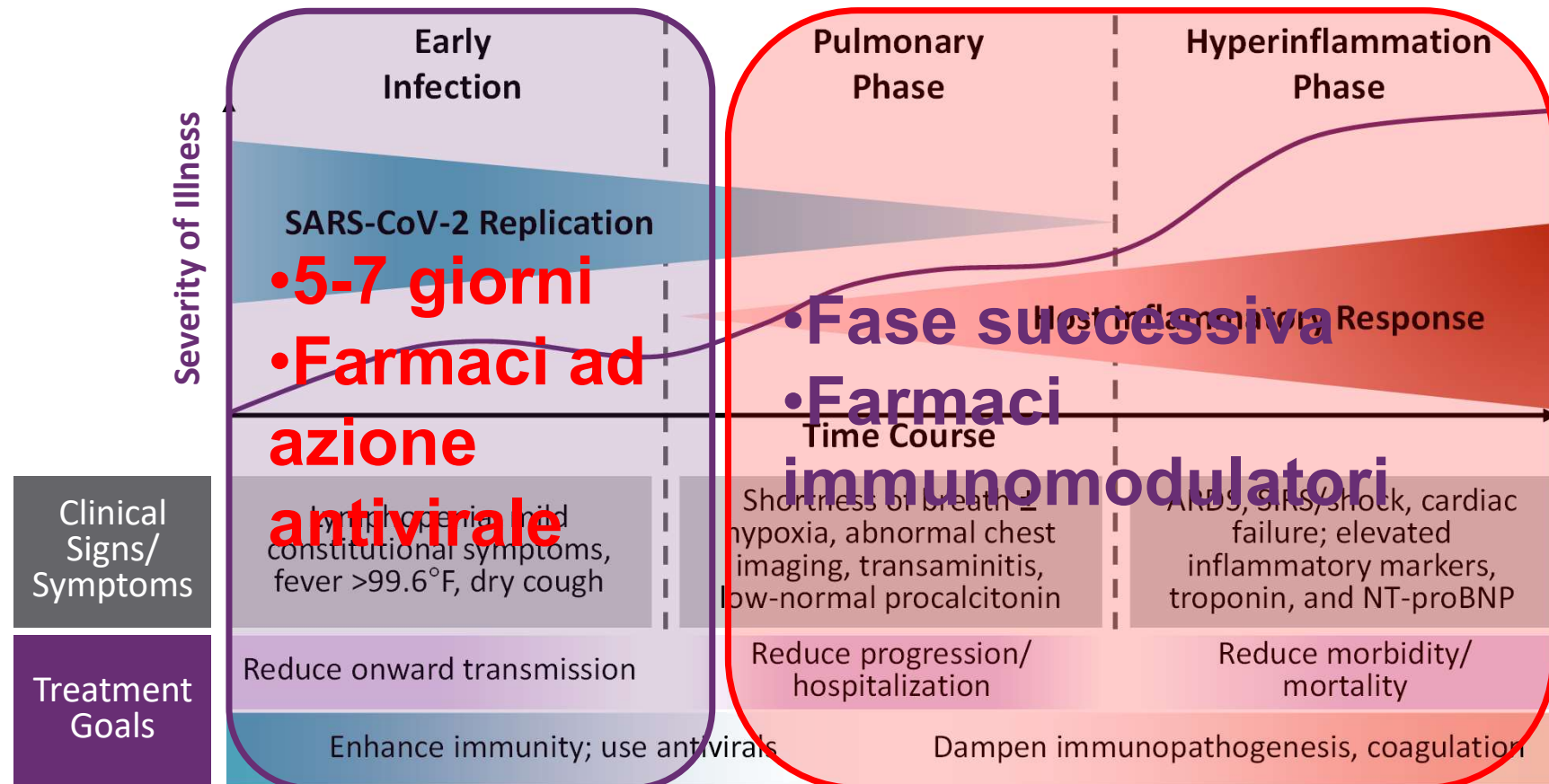
paese	casi	decessi	mortalità (%)
world	498.958.316	6.202.817	1,24
Italia	15.292.048	160.748	1,05
Francia			0,53
USA			1,23
UK			0,78
Germania			0,58
Russia			2,06
Mexico	5.722.541	323.720	5,65
India	43.035.271	521.695	1,21
Brasile	301.524.402	661.270	2,19

- vaccini
- mAbs e antivirali
- gestione clinica

← ~3%

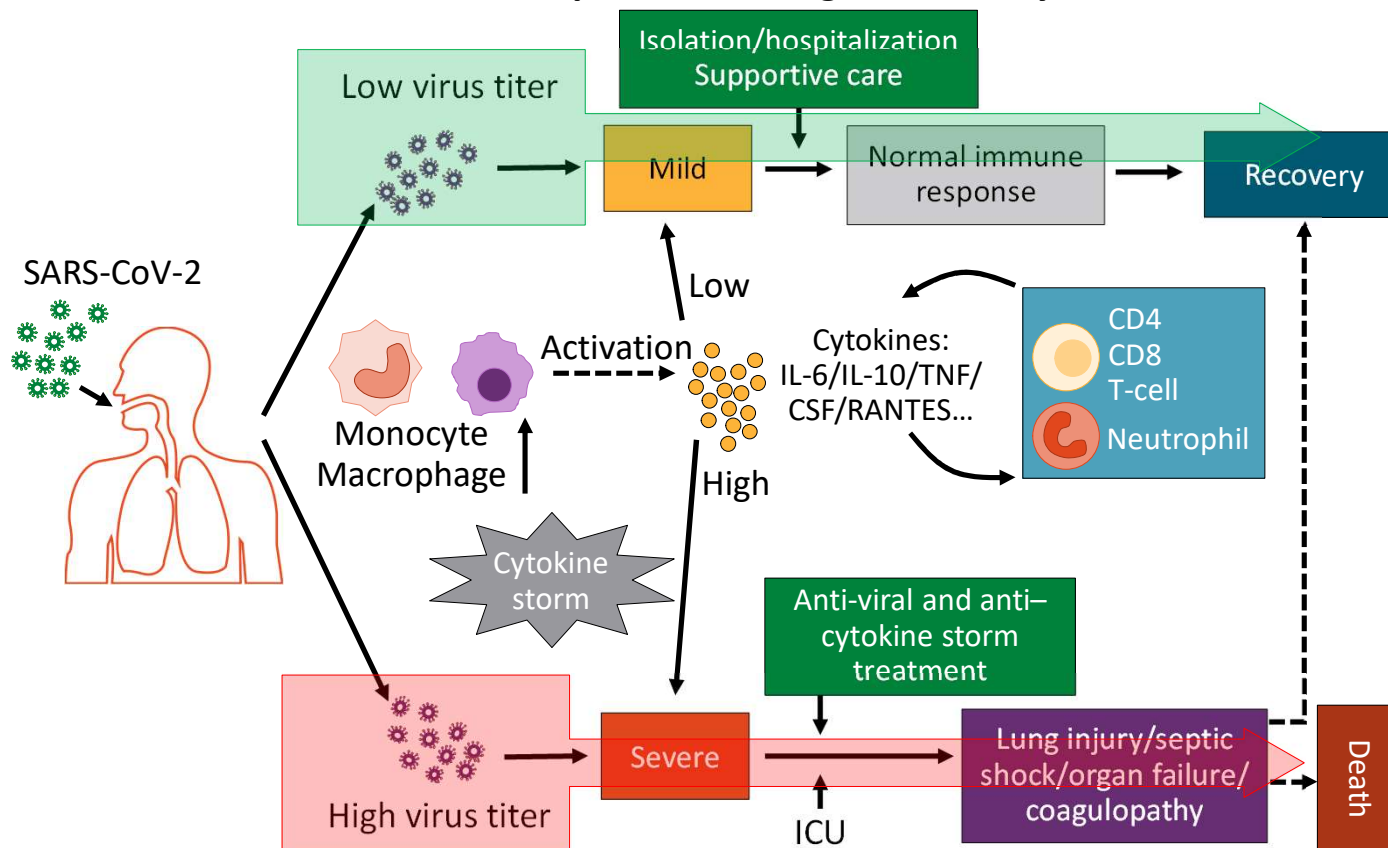
Influenza
0,08%
(>15 volte)

Benefit of Therapeutic Classes Dictated by SARS-CoV-2 Pathogenesis



Immune Response to SARS-CoV-2

Immune Responses Leading to Recovery or Death¹



Adequate immune responses²

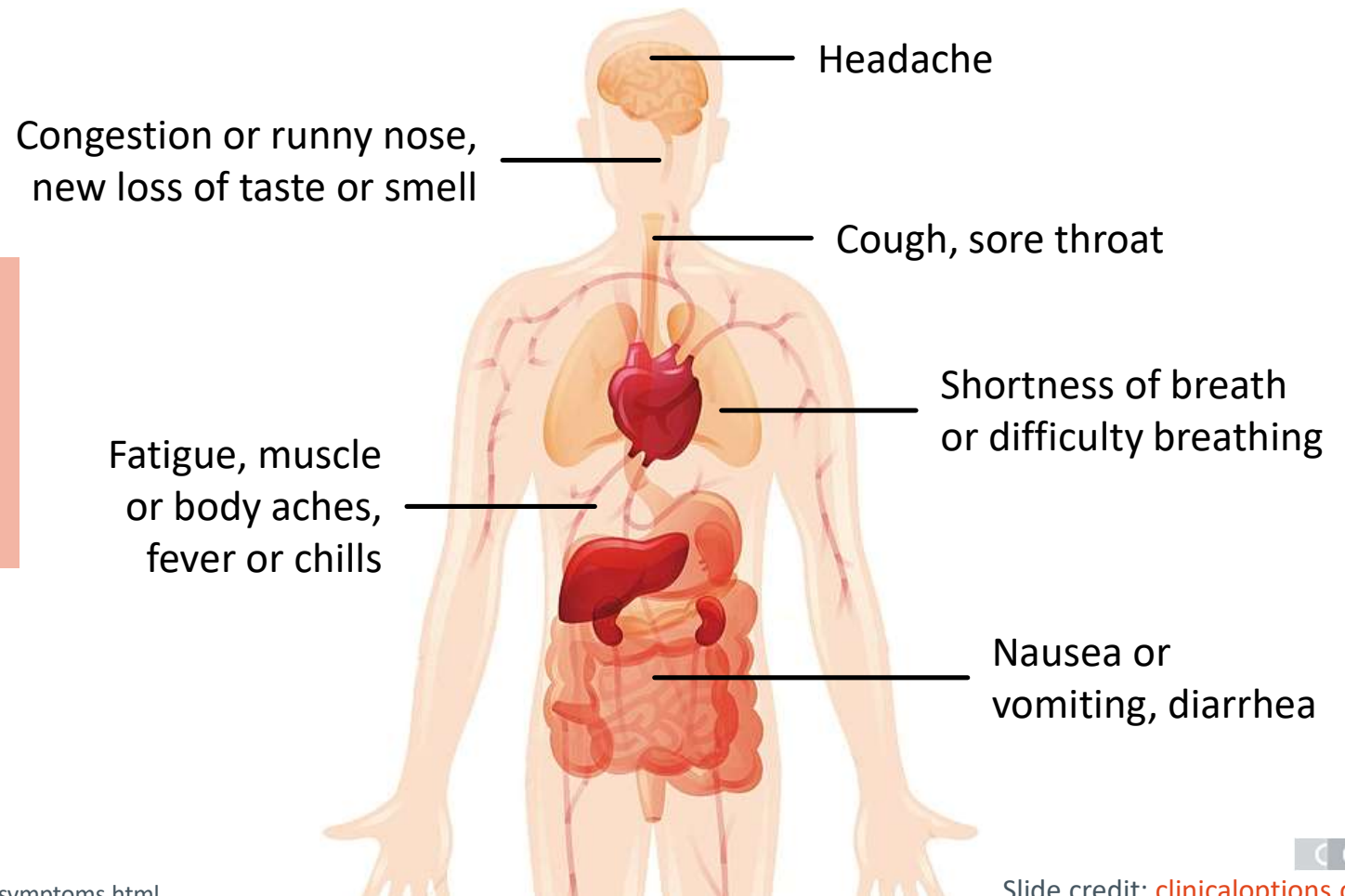
- Timely innate/adaptive responses
- Quick type 1 IFN response
- Activation of efficient antiviral response (clearance by macrophages)
- Activation of Th1 cells and B-cells for production of neutralizing antibodies

Inadequate immune responses²

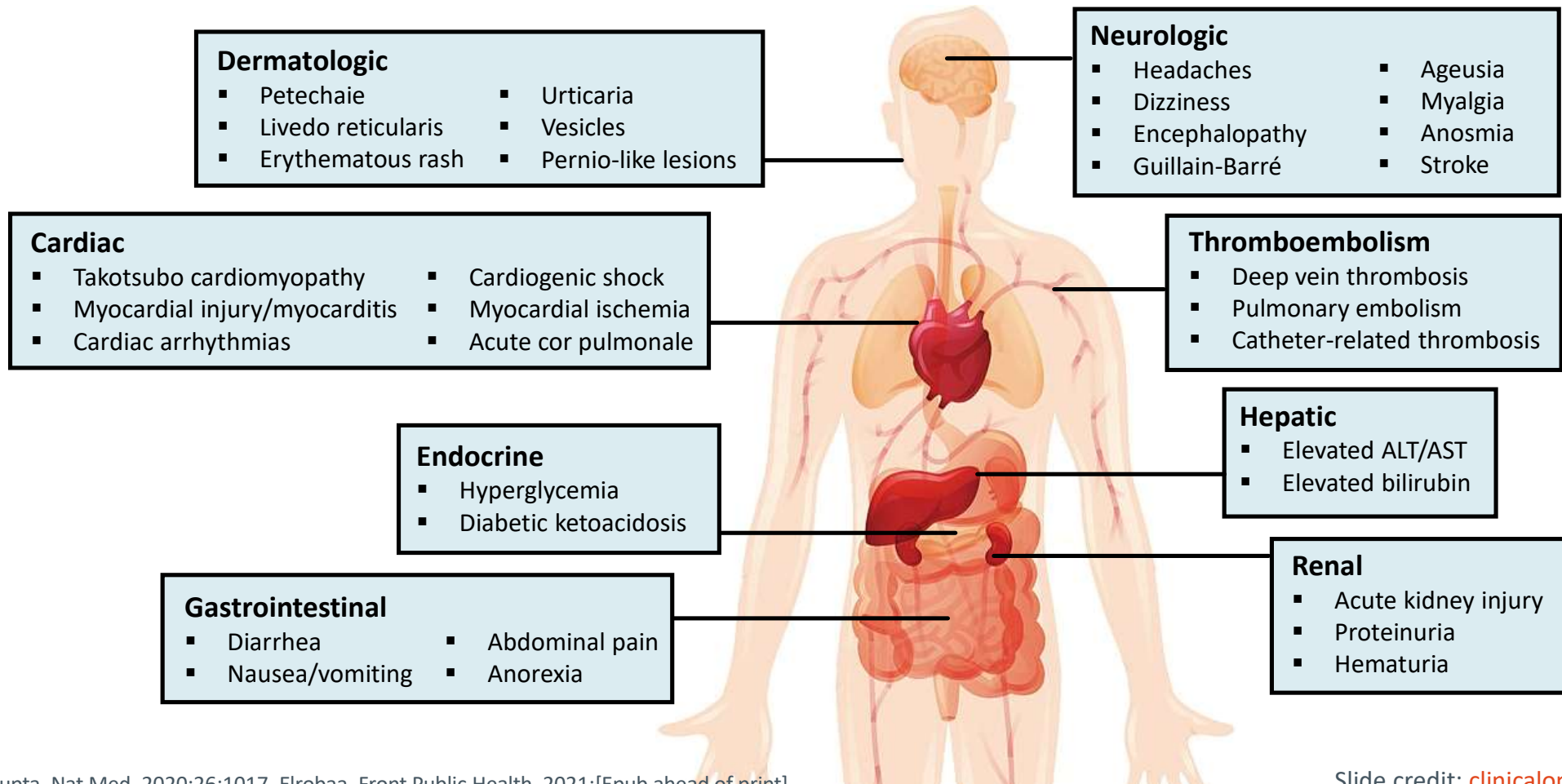
- Delayed/limited type 1 IFN
- Endothelial cell death
- Epithelial/endothelial leakage
- Overactivation/exhaustion T-cells and NK cells
- Accumulation of activated macrophages → cytokine storm

Primary Symptoms of COVID-19

“Symptoms may appear **2-14 days** after exposure to the virus”



Extrapulmonary Manifestations of COVID-19



Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

Joshua P. Metlay*, Grant W. Waterer*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley, Nathan C. Dean, Michael J. Fine, Scott A. Flanders, Marie R. Griffin, Mark L. Metersky, Daniel M. Musher, Marcos I. Restrepo, and Cynthia G. Whitney; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY MAY 2019 AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA AUGUST 2019

Table 3. Initial Treatment Strategies for Outpatients with Community-acquired Pneumonia

	Standard Regimen
No comorbidities or risk factors for MRSA or <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	Amoxicillin or doxycycline or macrolide (if local pneumococcal resistance is <25%) [†]
With comorbidities [‡]	Combination therapy with amoxicillin/clavulanate or cephalosporin AND macrolide or doxycycline [§] OR monotherapy with respiratory fluoroquinolone

Immune-Related Risk Factors for Susceptibility to Severe COVID-19

- Older persons have impaired B-cell and T-cell immune responses vs younger persons (eg, blunted antibody response to vaccination, excess sepsis risk)¹⁻³
- Impaired B-cell response: reduced ability to mount a neutralizing antibody response⁴
- Impaired T-cell response: role of T-cell response in control of ongoing SARS-CoV-2 uncertain^{5,6}
 - Likely contributing to control but not preventive/eradication
- Younger persons with impaired or dysregulated B-cell and T-cell immune responses may also be at risk

1. Mueller. Aging (Albany NY). 2020;12:9959. 2. Goodwin. Vaccine. 2006;24:1159.
3. Opal. Clin Infect Dis. 2005;41:S504. 4. Vabret. Immunity. 2020;52:910.
5. Diao. Front Immunol. 2020;11:827. 6. Oja. Eur J Immunol. 2020;50:1998.



CDC: COVID-19 and Immunocompromised Patients

- *“Many conditions and treatments can cause a person to be immunocompromised or have a weakened immune system”*
 - Solid organ transplantation, blood/bone marrow transplantation, immune deficiencies, HIV with a low CD4+ cell count or not on treatment, prolonged use of corticosteroids, or use of other immune-weakening medicines
- Having a weakened immune system may increase the risk of severe illness from COVID-19
- People with HIV may be at a higher risk of developing severe illness from COVID-19



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

OGGETTO: Circolare recante “Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2”
aggiornamento del 10 febbraio 2022.

Tabella 1: Stadi clinici della malattia COVID-19 in base alla classificazione NIH.

Stadio	Caratteristiche
Infezione asintomatica o presintomatica	Diagnosi d'infezione da SARS-CoV-2 in completa assenza di sintomi
Malattia lieve	Presenza di sintomatologia lieve (es. febbre, tosse, alterazione dei gusti, malessere, cefalea, mialgie), ma in assenza di dispnea e alterazioni radiologiche
Malattia moderata	$SpO_2 \geq 94\%$ e evidenza clinica o radiologica di polmonite
Malattia severa	$SpO_2 < 94\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$, frequenza respiratoria > 30 atti/min (nell'adulto), o infiltrati polmonari $> 50\%$
Malattia critica	Insufficienza respiratoria, shock settico, e/o insufficienza multiorgano

La Scala MEWS (Modified Early Warning Score)

	3	2	1	0	1	2	3	Punteggio
Pressione arteriosa sistolica (PAS)	≤70 mmHg	71-80 mmHg	81-100 mmHg	101-199 mmHg		≥200 mmHg		
Frequenza		<40	41/50	51/100	101-110	111-129	≥130	

Attraverso la scala MEWS, i pazienti vengono stratificati nei seguenti gruppi di rischio:

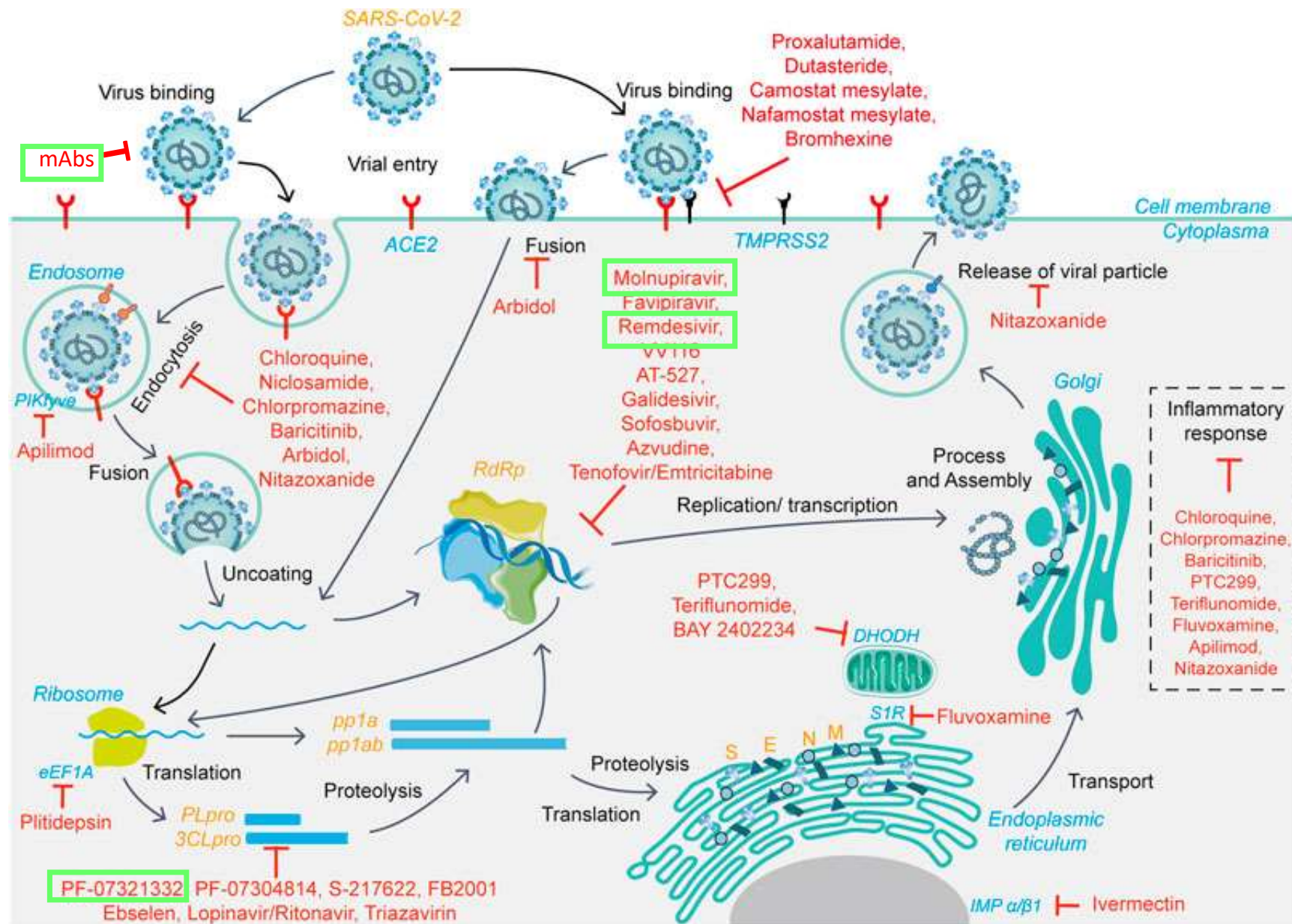
- rischio basso/stabile (score 0-2);
- rischio medio/instabile (score 3-4);
- rischio alto/critico (score 5).

AVPU Alert Verbal Pain Unresponsive				Alert - paziente sveglio	Verbal - Risponde allo stimolo verbale	Pain - risponde allo stimolo doloroso	Non risponde	
								Totale

Legenda: MEWS 0-2 paziente stabile; 3-4 Instabile; 5 Critico

I dati di letteratura attualmente disponibili hanno evidenziato un'associazione significativa tra l'incidenza di forme clinicamente severe d'infezione di COVID-19 e le seguenti condizioni:

- età > 65 anni
- sesso maschile
- abitudine tabagica
- patologie croniche (p.e. neoplasie in trattamento)
- stati di immunodepressione
- obesità (BMI ≥ 30 kg/m²)
- malattia cerebrovascolare
- demenze, disturbi psicotici, patologie neurodegenerative
- malattie cardiovascolari (come ipertensione arteriosa con danno d'organo, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, cardiomiopatie, malattia coronarica)
- diabete mellito di tipo I e di tipo II non stabilmente compensati
- insufficienza renale cronica
- pneumopatie croniche (BPCO in trattamento asma grave o moderata, fibrosi cistica, fibrosi polmonare, interstiziopatie, ipertensione polmonare).



Drugs	No. of clinical trials registered ^a	Phase	Molecular target	Development strategy	Approval status (for COVID-19)
→ Remdesivir	77	4	RdRp	Repurposing	Approval by FDA
Favipiravir	46	4	RdRp	Repurposing	EUA in several countries
→ Molnupiravir	5	3	RdRp	Novel	Approval by MHRA; EUA by FDA
AT-527	3	3	RdRp	Novel	Non-approved
Galidesivir	1	1	RdRp	Repurposing	Non-approved
Sofosbuvir	8	4	RdRp	Repurposing	Non-approved
Azvudine	3	3	RdRp	Repurposing	Non-approved
✗ Tenofovir/emtricitabine	5	3	RdRp	Repurposing	Non-approved
→ PF-07321332 Paxlovid	8	3	3CLpro	Novel	EUA by FDA
PF-07304814	3	1	3CLpro	Novel	Non-approved
s-217622	—	2/3	3CLpro	Novel	Non-approved
FB2001	1	2/3	3CLpro	Novel	Non-approved
Ebselen	2	2	3CLpro	Repurposing	Non-approved
✗ Lopinavir/ritonavir	24	4	3CLpro	Repurposing	Non-approved
Triazavirin	2	4	RNA synthesis/3CLpro	Repurposing	Non-approved
✗ Chloroquine/hydroxychloroquine	46/276	4	Endosomal entry	Repurposing	EUA by FDA at earlier outbreak (chloroquine)
Umifenovir/arbido	3	4	Endosomal entry	Repurposing	Non-approved
Niclosamide	11	3	Endosomal entry	Repurposing	Non-approved
Chlorpromazine	2	3	Endosomal entry	Repurposing	Non-approved
Baricitinib	20	4	Endosomal entry	Repurposing	EUA by FDA
Proxalutamide	5	3	Androgen receptor antagonist	Repurposing	Non-approved
Dutasteride	1	2	5-alpha-reductase inhibitor	Repurposing	Non-approved
Camostat mesylate	5	3	TMPRSS2 inhibitor	Repurposing	Non-approved
Nafamostat mesylate	2	2	TMPRSS2 inhibitor	Repurposing	Non-approved
PTC299	1	2	DHODH inhibitor	Repurposing	Non-approved
Teriflunomide	3	3	DHODH inhibitor	Repurposing	Non-approved
Nitazoxanide	23	4	Endosomal entry/Inflammatory response regulation	Repurposing	Non-approved
Fluvoxamine	1	3	Sigma-1 receptors agonist	Repurposing	Non-approved
Plitidepsin	3	3	eEF1A inhibitor	Repurposing	Non-approved
Ivermectin	69	4	IMPA/β1 inhibitor	Repurposing	Non-approved
Apilimod	1	2	PIKFYVE inhibitor	Repurposing	Non-approved

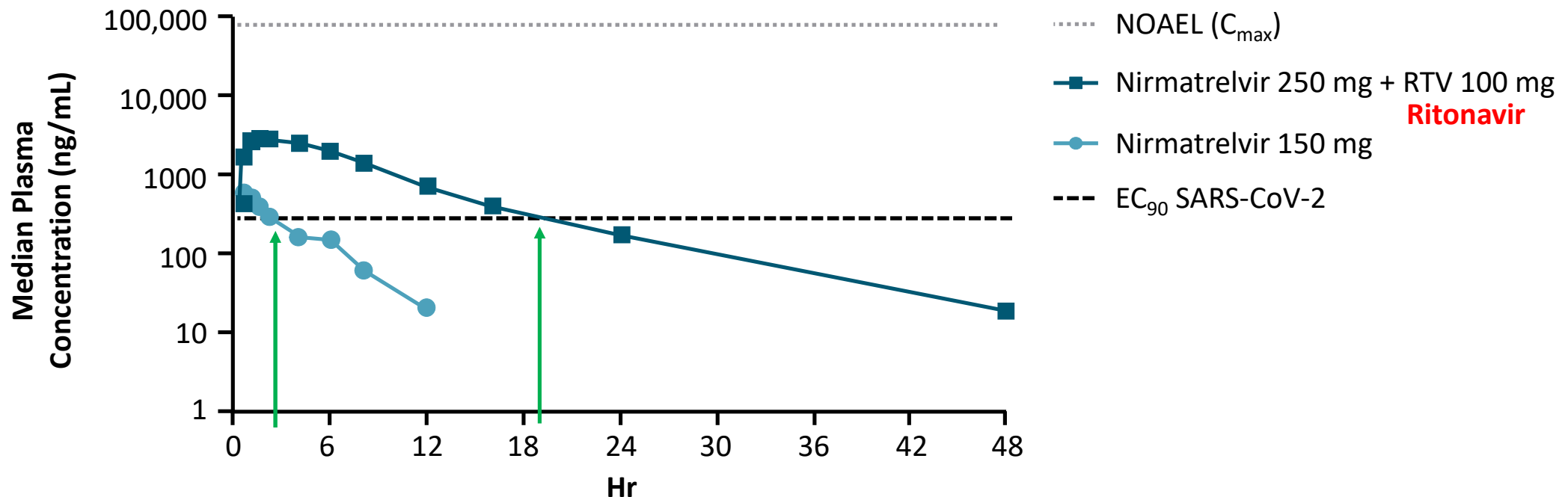
^aRegistered on ClinicalTrials.gov.

Novel Oral Antivirals: Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid)



Nirmatrelvir Data

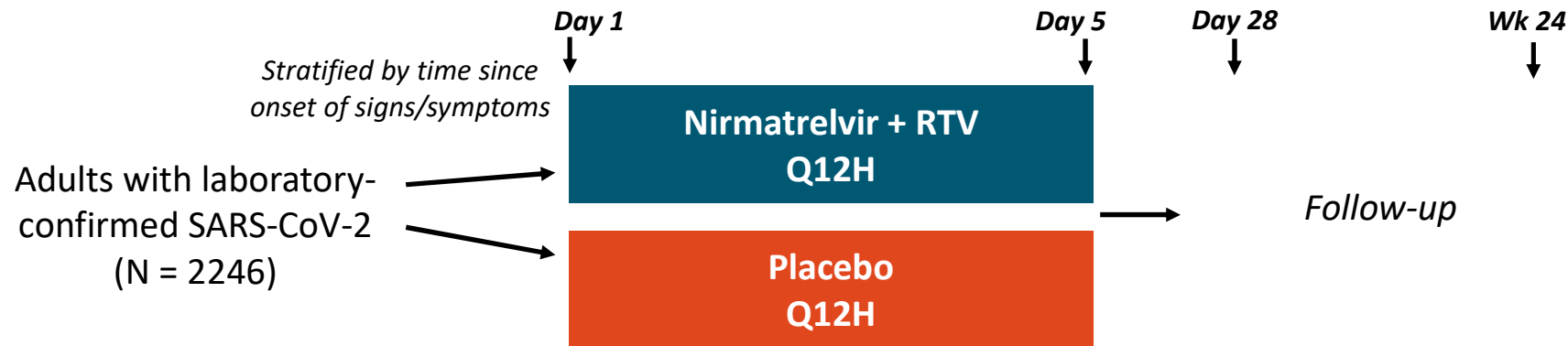
- RTV addition provides **PK boost** in **phase I** study of healthy volunteers



EPIC-HR: Nirmatrelvir + RTV for Nonhospitalized Patients With COVID-19



- Randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial



- **Inclusion criteria:** age 18-59 yr must have ≥ 1 characteristic or comorbidity associated with increased risk of developing severe illness from COVID-19; age ≥ 60 yr was a risk factor
- **Primary endpoints:** percentage of hospitalizations and/or deaths by Day 28
- **Secondary endpoints:** adverse events

EPIC-HR: Day 28 Final Efficacy Analysis



- In nonhospitalized, at-risk patients with mild to moderate COVID-19, nirmatrelvir + RTV dosed every 12 hr for 5 days **reduced risk of hospitalization or death by 89%** ($P = .001$) when started within 3 days of symptom onset (88% when started within 5 days)

Outcome, n (%)	Started by Day 3			Started by Day 5		
	Nirmatrelvir + RTV (n = 697)	Placebo (n = 682)	P Value	Nirmatrelvir + RTV (n = 1039)	Placebo (n = 1046)	P Value
Hospitalization or death	5 (0.7)	44 (6.5)	<.0001	8 (0.8)	66 (6.3)	<.0001
Deaths	0	9 (1.3)	<.0001	0	12 (1.1)	<.0001

- Safety analysis: fewer serious AEs and study drug discontinuations with nirmatrelvir + RTV vs placebo (1.6% vs 6.6% and 2.1% vs 4.2%, respectively)
- Owing to positive results, DSMB stopped recruitment early
- EUA issued by the FDA on December 22, 2021

FDA EUA for Nirmatrelvir + Ritonavir

*“... authorized the emergency use of . . . nirmatrelvir [PF-07321332] tablets and ritonavir tablets . . . for the **treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults and pediatric patients** (12 years of age and older weighing at least 40 kg [88 lbs]) with **positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing**, and **who are at high risk for progression to severe COVID-19**, including hospitalization or death.”*

- Nirmatrelvir must be coadministered with ritonavir
- Initiate nirmatrelvir + ritonavir treatment as soon as possible after diagnosis of COVID-19 and within 5 days of symptom onset
- **Dosing:**
 - 300 mg nirmatrelvir (two 150 mg tablets) with 100 mg ritonavir (one 100 mg tablet), with all 3 tablets taken together twice daily for 5 days
 - Dose reductions must be made for patients with moderate renal impairment

Novel Oral Antivirals: Molnupiravir (Lagevrio)



Human Data for Molnupiravir

- Well-tolerated in randomized, double-blind, placebo-controlled **phase I** study of healthy volunteers (N = 130)¹
- Double-blind **phase IIa** study of COVID-19 outpatients randomized within 7 days of symptom onset (N = 202)²
 - **Day 3: Infectious virus isolation** in 1.9% (1/53) of patients receiving molnupiravir 800 mg BID vs 16.7% (9/54) receiving placebo; $P = .02$
 - Among those seronegative at baseline, median **time to viral RNA clearance** significantly shorter with molnupiravir 800 mg BID (14 days) vs placebo (27 days); $P = .001$

1. Painter. Antimicrob Agents Chemother. 2021;[Epub].

2. Fischer. Sci Transl Med. 2022;14(628):eabl7430.



Phase III MOVe-OUT: Day 29 Interim Efficacy Analysis

- In nonhospitalized, at-risk patients with mild to moderate COVID-19, molnupiravir 800 mg every 12 hr for 5 days **reduced risk of hospitalization or death by 50% ($P = .001$)**

Outcome	Molnupiravir 800 mg Q12H (n = 385)	Placebo (n = 377)
Hospitalization or death, n (%)	28 (7.3)*	53 (14.1)
Deaths, n (%)	0	8
Any AE, %	35	40
Drug-related AE, %	12	11
Discontinuation due to AE, %	1.3	3.4

*Reduction in risk of hospitalization and/or death was consistent across key subgroups.

- Based on available viral sequencing data (40% of participants), molnupiravir efficacy appears consistent across SARS-CoV-2 variants gamma, delta, and mu
- Due to positive results, DSMB stopped recruitment early

MOVE-OUT: Final Analysis

- In nonhospitalized, at-risk patients with mild to moderate COVID-19, molnupiravir 800 mg every 12 hr for 5 days **reduced risk of hospitalization or death by 30%** ($P = .0218$)

Outcome	Molnupiravir 800 mg Q12H (n = 709)	Placebo (n = 699)
Hospitalization or death, n (%)	48 (6.8)	68 (9.7)
Deaths, n	1	9

- Safety analysis (N = 1411): fewer serious AEs and study drug discontinuations due to an AE with molnupiravir vs placebo (6.9% vs 9.6% and 1.4% vs 2.9%, respectively)
- These additional data were presented to FDA's Antimicrobial Advisory Committee, and committee voted 13-10 that the known benefits outweigh potential risks
- EUA issued by the FDA on December 23, 2021, for use **when alternative COVID-19 treatment options authorized by FDA are *not* accessible or clinically appropriate**

Bernal. NEJM. 2021;[Epub]. Merck press release. November 30, 2021. Data not peer reviewed.

[gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra](https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra)

[fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain)



Slide credit: clinicaloptions.com

FDA EUA for Molnupiravir

*“...issued an EUA for emergency use of...molnupiravir...for the treatment of mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in **adults with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing** who are at **high risk for progressing to severe COVID-19, including hospitalization or death, and for whom alternative COVID-19 treatment options authorized by FDA are not accessible or clinically appropriate.**”*

- Take molnupiravir as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made, and within 5 days of symptom onset
- **Dosing:**
 - 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days, with or without food

Step 3: Choose Anti-SARS-CoV-2 Treatment Based on Availability and Patient Considerations



Anti-SARS-CoV-2 Treatment	Population	Clinical Considerations
Nirmatrelvir 300 mg (two 150 mg tablets) + 100 mg ritonavir tablet PO BID x 5 days	Age ≥ 12 yr and weighing ≥ 40 kg	Use within 5 days of symptom onset Drug interactions Renal dosing if eGFR 30-59 mL/min HIV activity of ritonavir
Sotrovimab 500 mg IV infusion x 1 (or other monoclonal antibody[ies] with activity against circulating variant)	Age ≥ 12 yr and weighing ≥ 40 kg	Must be administered in a healthcare setting
Remdesivir 200 mg IV on Day 1, followed by remdesivir 100 mg IV daily on Days 2 and 3	Age ≥ 12 yr and weighing ≥ 40 kg	Use within 7 days symptom onset Must be administered in a healthcare setting Use within 7 days symptom onset
Molnupiravir 800 mg (four 200 mg capsules) PO every 12 hours x 5 days	Age ≥ 18 yr	Use within 5 days of symptom onset Lower efficacy in clinical trials Caution if childbearing potential Do not use in pregnant women

- Clinical trials are needed to determine whether combination therapy (with antivirals or antivirals with monoclonal antibodies) has a role in the treatment of SARS-CoV-2 infection

NIH-Recommended Treatment Prioritization



Nirmatrelvir + Ritonavir

- Use first if available

Sotrovimab

- Use if ritonavir-boosted nirmatrelvir is unavailable

Remdesivir

- Use if ritonavir-boosted nirmatrelvir and sotrovimab are unavailable

Molnupiravir

- Use only if ritonavir-boosted nirmatrelvir, sotrovimab, and remdesivir are unavailable

Oral Antiviral Considerations



Anti-SARS-CoV-2 Therapy	Nirmatrelvir + Ritonavir	Molnupiravir
Mechanism of action	SARS-CoV-2-3CL protease inhibitor	Nucleoside analogue that inhibits SARS-CoV-2 replication by viral mutagenesis
Drug interactions	Common - CYP3A	None identified
Timing of use	ASAP within 5 days of symptom onset	
Adverse events	Dysgeusia, diarrhea, hypertension, and myalgia	None greater than placebo
Use in pregnancy	Not studied, RTV safe, NIH panel "would not withhold if benefits >risks"	Avoid use: possible teratogen Childbearing potential: assess if pregnant, contraception recommendations for males and females
Use in renal dysfunction	Adjust eGFR 30-59 mL/min Not recommended if eGFR <30 mL/min	No adjustment needed
Use in liver dysfunction	Do not use if Child-Pugh C	No adjustment needed

covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/
 fda.gov/media/155050/download
 fda.gov/media/155054/download



Slide credit: clinicaloptions.com

Statement on Omicron sublineage BA.2

22 February 2022 | Statement | Reading time: 2 min (481 words)

BA.2 differs from BA.1 in its genetic sequence, including some amino acid differences in the spike protein and other proteins. Studies have shown that BA.2 has a growth advantage over BA.1. Studies are ongoing to understand the reasons for this growth advantage, but initial data suggest that BA.2 appears inherently more transmissible than BA.1, which currently remains the most common Omicron sublineage reported. This difference in transmissibility appears to be much smaller than, for example, the difference between BA.1 and Delta. Further, although BA.2 sequences are increasing in proportion relative to other Omicron sublineages (BA.1 and BA.1.1), there is still a reported decline in overall cases globally.

Studies are evaluating the risk of reinfection with BA.2 compared to BA.1. Reinfection with BA.2 following infection with BA.1 has been documented, however, initial data from population-level reinfection studies suggest that infection with BA.1 provides strong protection against reinfection with BA.2, at least for the limited period for which data are available.

FDA STATEMENT

Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Certain Monoclonal Antibodies to Treat COVID-19 Due to the Omicron Variant

The following is attributed to Patrizia Cavazzoni, M.D., director of the FDA's Center for Drug Evaluation and Research

For Immediate Release:

January 24, 2022

Statement From:

Patrizia Cavazzoni, M.D.

Director - Center for Drug Evaluation and Research

In light of the most recent information and data available, today, the FDA revised the authorizations for two monoclonal antibody treatments – bamlanivimab and etesevimab (administered together) and REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) – to limit their use to only when the patient is likely to have been infected with or exposed to a variant that is susceptible to these treatments.

Anti-SARS-CoV-2 mAbs: Outpatient Use



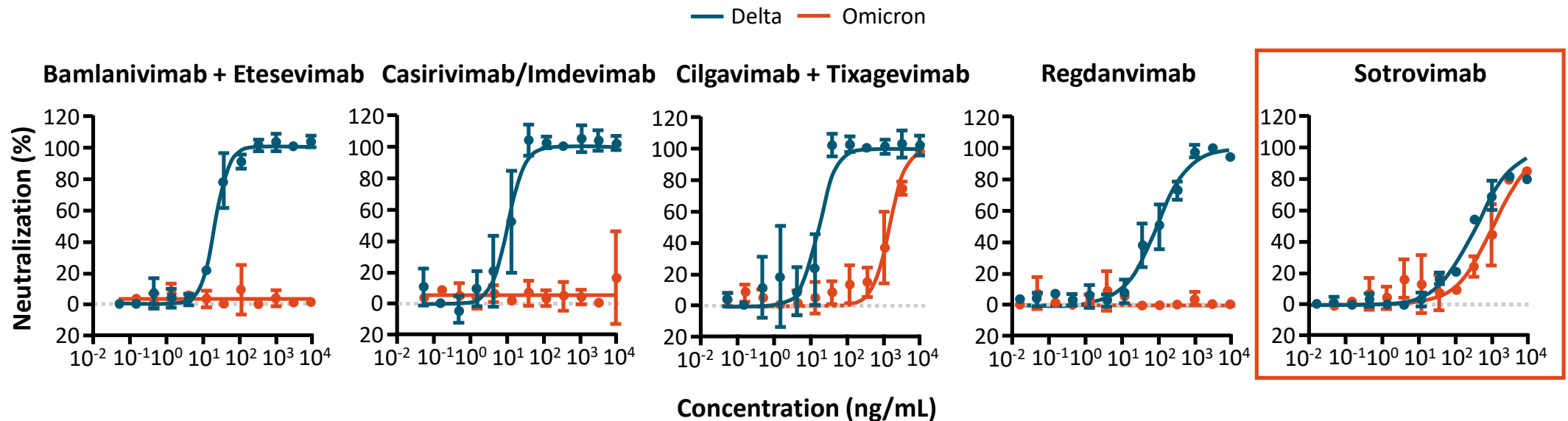
Mechanisms of Authorized or Approved Monoclonal Antibodies



Monoclonal Antibody	Block Binding of Viral Spike Protein to ACE2	Target Non-RBM Epitopes
Bamlanivimab	X	
Casirivimab	X	
Cilgavimab	X	
Etesevimab	X	
Imdevimab	X	
Regdanvimab	X	
Sotrovimab		X
Tixagevimab	X	

- Combining ACE2-blocking mAbs increases resistance against variants
- mAbs that recognize epitopes conserved among SARS-CoV-2 variants provide protection against viral evolution

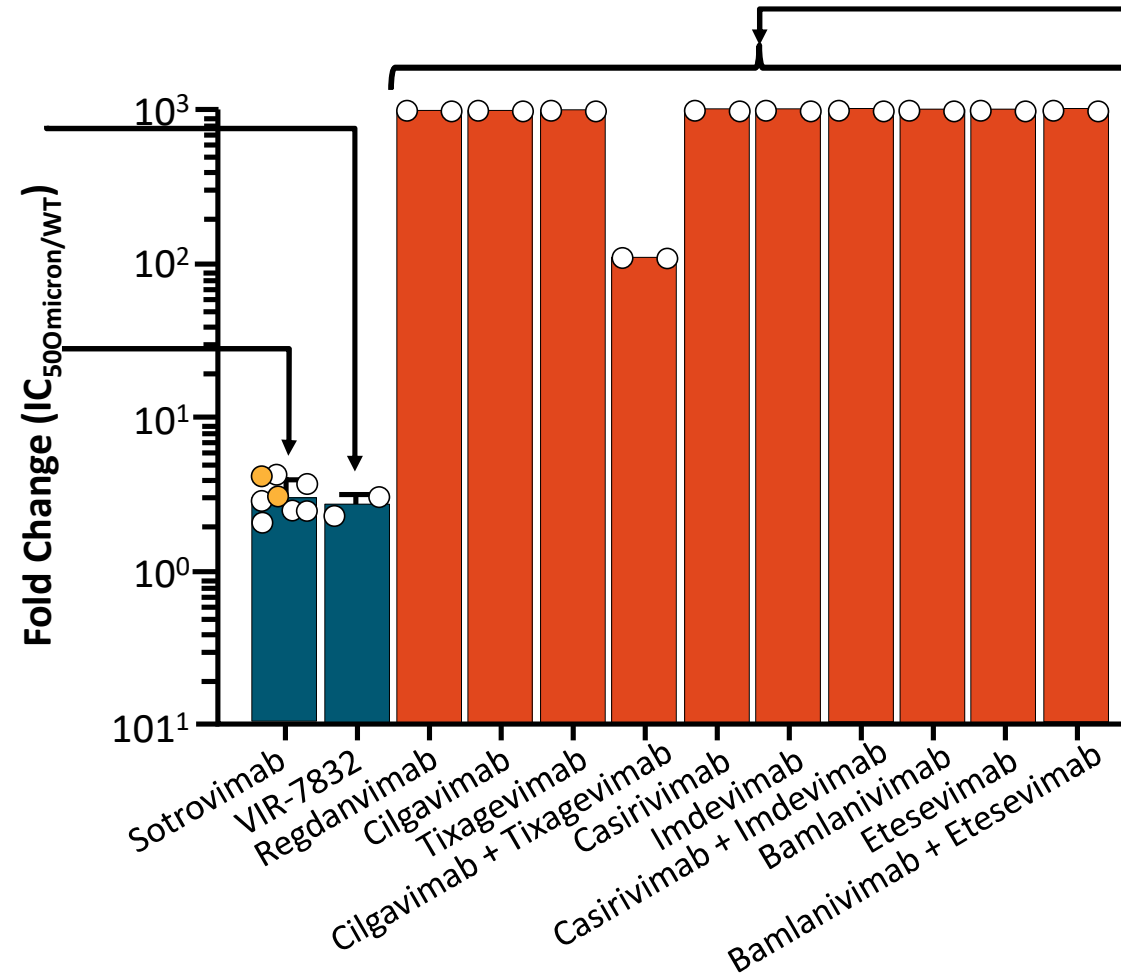
Monoclonal Antibody Neutralization of Delta and Omicron Variants



Monoclonal Antibody Neutralization of Omicron Variant



- **Sotrovimab** had 3-fold reduced potency
- **Cilgavimab + tixagevimab** had 200-fold reduced potency



- All other monoclonal antibodies **completely lost their neutralizing activity**

Sotrovimab Retains in Vitro Activity Against Omicron Variant



Monoclonal Antibody	IC ₅₀ (ng/mL)		Fold Change
	Ancestral (A.2.2)	Omicron (B.1.1.529)	
Ab-3467	502	Nonneutralizing to 10 µg/mL	N/A
Bamlanivimab	32	Nonneutralizing to 10 µg/mL	N/A
Casirivimab	27	Nonneutralizing to 1 µg/mL	N/A
Cilgavimab	18	Nonneutralizing to 1 µg/mL	N/A
Imdevimab	25	Nonneutralizing to 1 µg/mL	N/A
Sotrovimab	372	1059	2.8
Tixagevimab	47	3490	73.8

- Sotrovimab (and to a lesser extent tixagevimab) neutralized the omicron variant in vitro, but less effectively than it neutralized the ancestral lineage

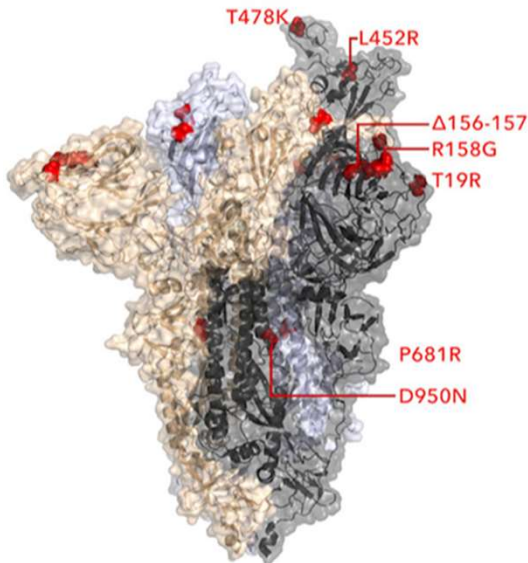
Omicron Variant (B.1.1.529)



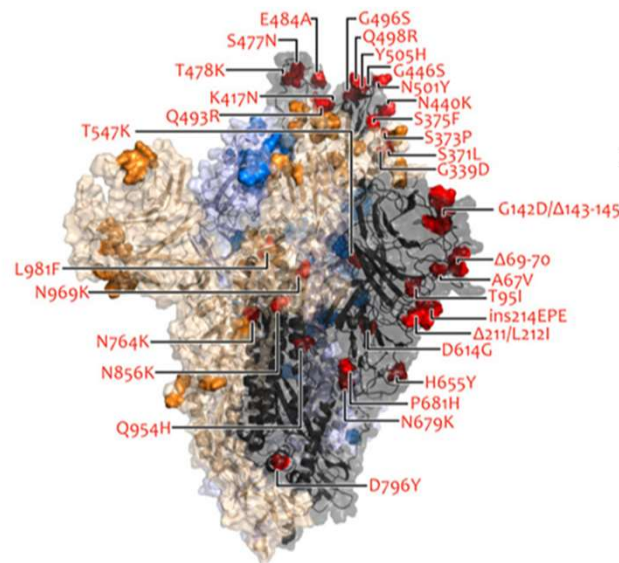
Omicron Variant



Delta



Omicron



Changes in Omicron Variant

- ≥ 30 amino acid changes in the spike protein
- Antivirals target the replicase
 - **nsp5 protease:** single coding change nowhere near the active site
 - **nsp12 polymerase:** single coding change, already dominant mutation compared with the original Wuhan strain

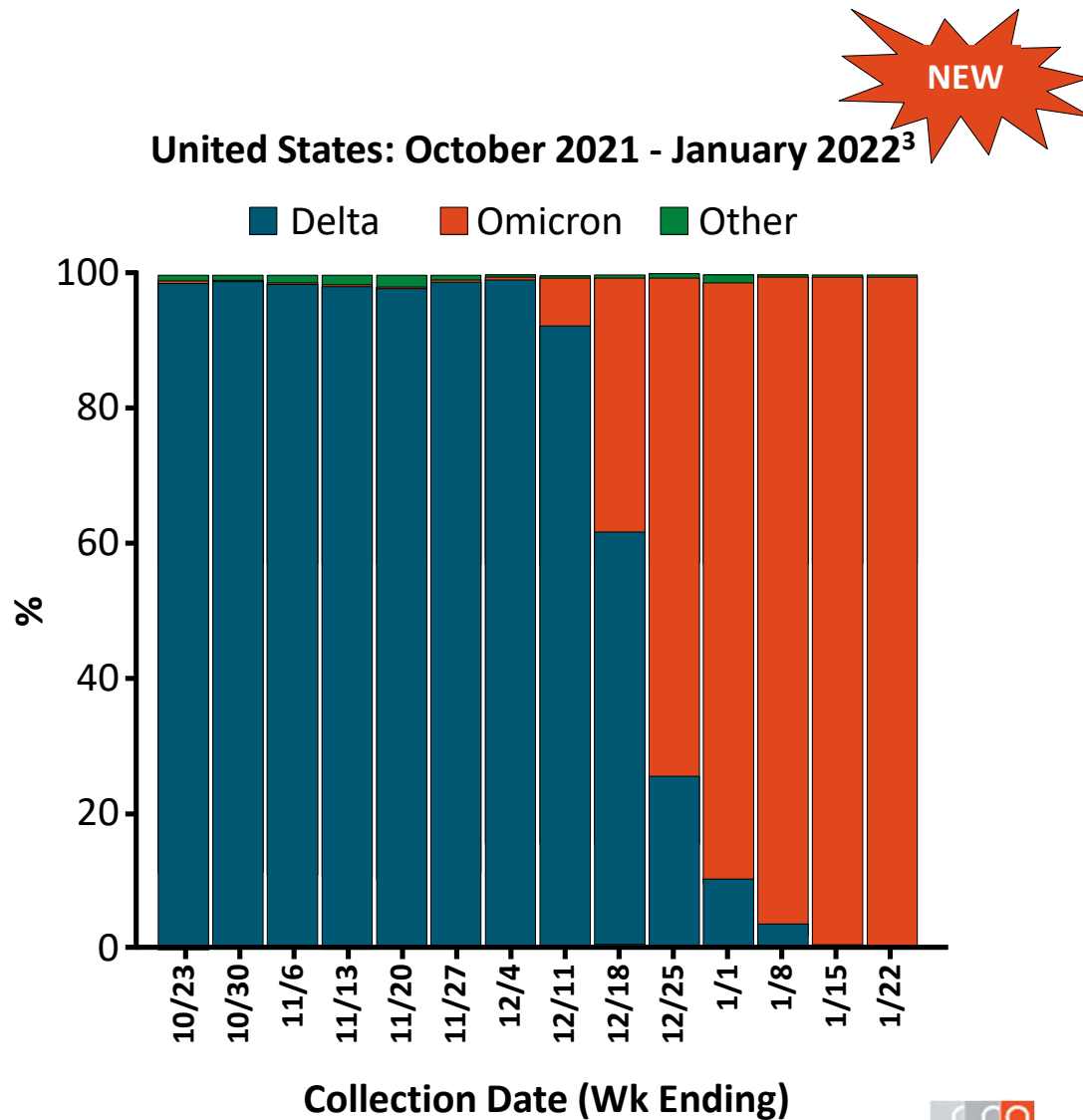
Omicron: Transmissibility

- Omicron spreads rapidly^{1,2}
 - Increased transmissibility¹
 - Secondary attack rate in households with **omicron** vs **delta**: **31%** vs **21%**
 - Unvaccinated individuals have higher transmissibility compared with fully vaccinated individuals
 - **Omicron** is 2.7-3.7 times more transmissible than delta among vaccinated individuals¹
 - **Immune evasion**

1. Lyngse. medRxiv. 2021;[Preprint]. Note: This study has not been peer reviewed.

2. cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/omicron-variant.html.

3. covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions.



Omicron: Disease Severity



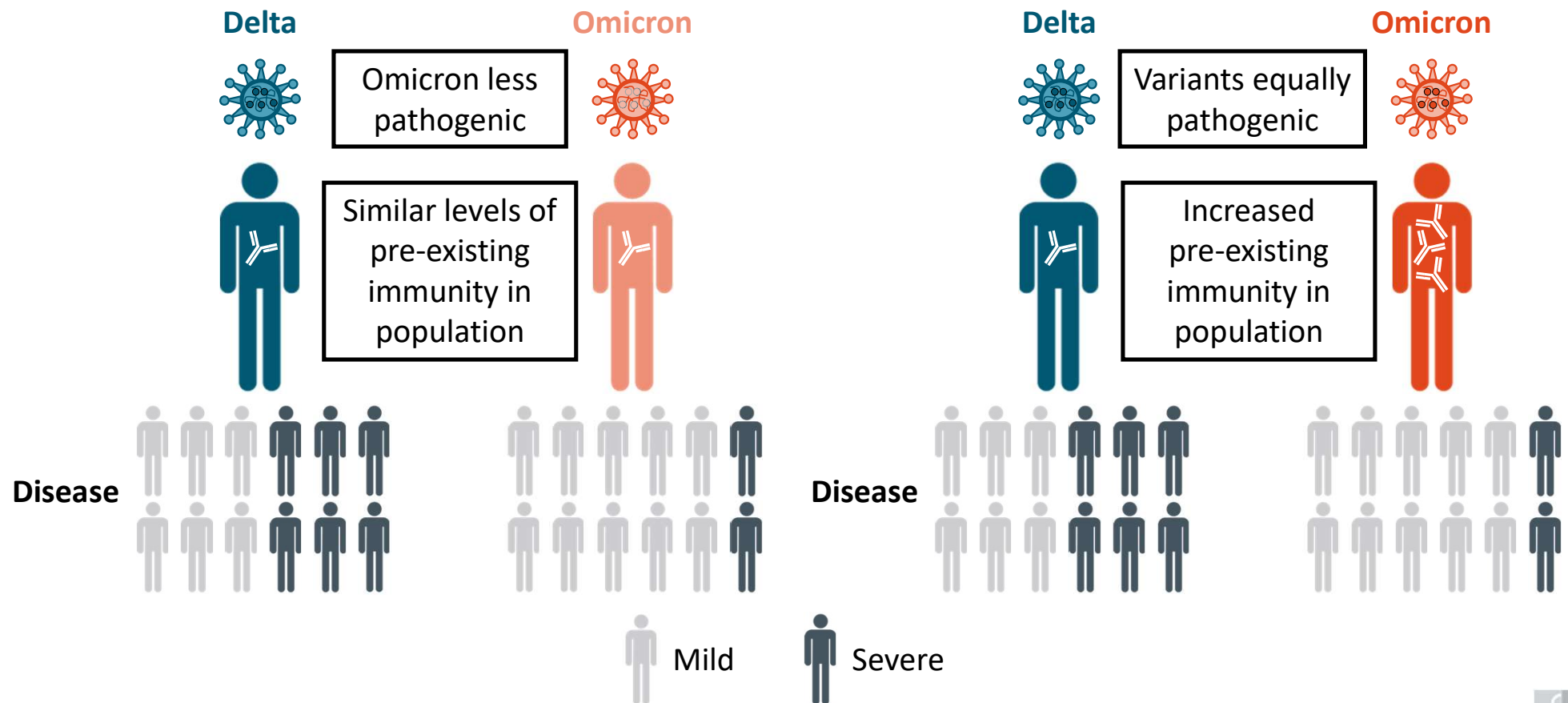
- Omicron replicates faster in the bronchi but less efficiently in the lung^{1,2}
 - Less lung replication may be associated with reduced disease severity
- Initial data from England, Scotland, and South Africa demonstrate 15% to 80% **fewer hospitalizations** with omicron compared with delta³
- To understand **intrinsic severity** of omicron compared with delta, need to adjust for:
 - Vaccination status
 - Prior infection
 - Age
 - Comorbidity

1. McMahan. bioRxiv. 2022;[Preprint]. Note: This study has not been peer reviewed.

2. Diamond. Res Sq. 2021;[Preprint]. Note: This study has not been peer reviewed. 3. Christie. BMJ. 2021;375:n3144.



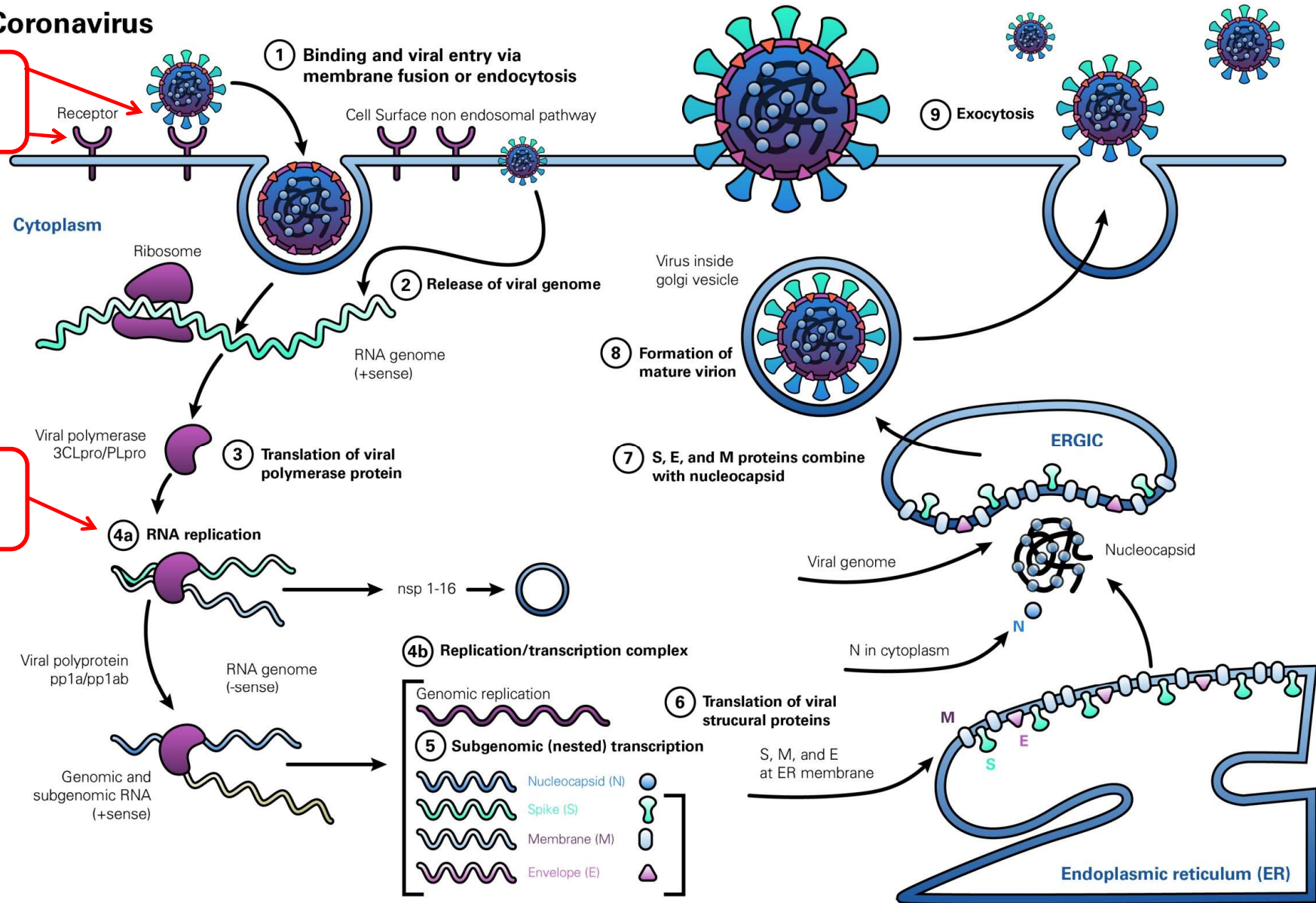
Omicron Severity Based on Reduced Pathogenicity or Increased Immunity



Coronavirus

•vaccini
•mAbs
•plasma immune

•farmaci antivirali



Premesse

- L'attuale prevalenza della variante omicron nella nostra Regione, è stimata ormai attorno al 99%, con variabilità nelle diverse province tra il 98.5% ed il 100%.
- I dati attualmente disponibili, derivanti esclusivamente da studi in vitro, indicano che fra gli anticorpi monoclonali/loro associazioni attualmente disponibili a scopo terapeutico, solo **sotrovimab** mantiene un'efficacia neutralizzante nei confronti di tale variante, seppur con una probabile parziale riduzione, mentre sia le associazioni casirivimab/imdevimab che bamlanivimab/etesevimab non risultano efficaci.
- La presenza di varianti non sembra avere influenza, allo stato attuale delle conoscenze, sulla risposta agli antivirali, in quanto il loro meccanismo d'azione impedisce la replicazione del virus all'interno delle cellule.

Farmaci ad azione antivirale anti SARS-CoV2

- **Attualmente disponibili:**

- remdesivir (Veklury[®], Gilead), fl ev da 100 mg
- molnupiravir (Lagevrio[®], MSD), cp da 200 mg
- nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid[®], Pfizer), cp da 150/100 mg

Posologie:

- Remdesivir: 200 mg ev qd il 1° giorno, 100 mg ev qd 2° e 3° giorno (da 5 a 10 gg nei pz. ricoverati)
- Molnupiravir: 800 mg (4 cp) bid per 5 gg (no se eGFR<30 mL/min)
- Nirmatrelvir/ritonavir: 300/100 mg (2+1 cp) bid per 5 gg (150/100 mg se eGFR >30-<60 mL/min, no se <30)

Indicazioni degli antivirali-1

Remdesivir (Veklury)

- trattamento della malattia da coronavirus 2019, negli adulti non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza dei sintomi da non oltre 7 gg e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave¹

• ¹ Il farmaco è inoltre indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) ricoverati con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare

Indicazioni degli antivirali-2

Molnupiravir (Lagevrio)

- trattamento di COVID-19 negli adulti non ospedalizzati per COVID-19 con malattia lieve-moderata che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme gravi. La terapia deve essere iniziata appena possibile e comunque non oltre 5 gg dall'insorgenza dei sintomi. La prescrizione necessita dell'acquisizione del consenso informato del/della paziente, trattandosi di un farmaco non ancora in commercio ma autorizzato per il solo uso emergenziale.
 - È inoltre prevista l'esecuzione di un test di gravidanza per le pazienti in età fertile e l'adozione di un metodo di contraccezione efficace (che includa necessariamente un metodo di barriera²) per tutta la durata dell'assunzione del farmaco e per i quattro giorni successivi (se paziente donna) o i tre mesi successivi (se paziente uomo, partner di una donna in età fertile).
- ²Non essendo note le interazioni fra gli estro progestinici e molnupiravir, l'uso della pillola anticoncezionale non è considerato un metodo contraccettivo sufficiente.

Indicazioni degli antivirali-3

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)

- trattamento della malattia da coronavirus 2019 negli adulti non ospedalizzati per COVID-19 con malattia lieve-moderata che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa. La terapia deve essere iniziata appena possibile e comunque non oltre 5 gg dall'insorgenza dei sintomi. Ritonavir riduce l'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati; in via generale è raccomandato l'uso di metodi alternativi di contraccezione (ad es. un metodo di barriera) fino alla mestruazione successiva.



The BMJ

Cite this as: *BMJ* 2021;375:n2713

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2713>

Published: 8 November 2021

Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports

Elisabeth Mahase

The interim analysis of the phase II-III data, outlined in a press release, included 1219 adults who were enrolled by 29 September 2021. It found that, among participants who received treatments within three days of covid-19 symptoms starting, the risk of covid related hospital admission or death from any cause was 89% lower in the paxlovid group than the placebo group.

Ritonavir as **BOOSTER**

Antiretroviral agent

(High dose)

Booster drug

(Low dose)

- ✓ It can inhibit both CYP3A4 and P-glycoprotein
- ✓ Among the PIs, it has potent inhibition on CYP3A4

Tab. 2 parte A

Farmaci che NON possono/NON è opportuno sospendere	Farmaci che possono essere sospesi per un breve periodo
--	---

La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata	La somministrazione di Paxlovid richiede la sospensione temporanea di:
---	--

Amiodarone	Al
Apixaban	AS
Bosentan	AT
Carbamazepina	Av
Chinidina	Co
Clopidogrel nelle 6 settimane successive a PTCA o in paz. ad alto rischio trombotico	Cl
Clozapina	De
Dabigatran	Di
Diazepam (a scopo antiepilettico)	Es
Digossina	Flt
Divalproex	Ip
Dronedarone	Lo
Encainide	Lo pr
Edoxaban	Pe
Fenitoina	Pit

Itraconazolo	Per entrambi i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione plasmatica, pertanto devono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
Eritromicina	L'interazione ↓ la concentrazione di atovaquone
Atovaquone	
Bedaquiline	Per il rischio di eventi avversi gravi l'associazione con Paxlovid® dovrebbe essere evitata. Se si valuta che il beneficio supera il rischio, la somministrazione deve essere fatta con cautela e devono essere monitorati l'ECG e le transaminasi.
Delamanid	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica del metabolita attivo del 30% e ciò può causare un aumento del QT. Se si valuta che il beneficio supera il rischio la somministrazione deve essere fatta con cautela e deve essere monitorato l'ECG.
Claritromicina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica della claritromicina del 30%; ciò non richiede abitualmente una riduzione della dose se non si supera il dosaggio di 1 g nelle 24 ore. La dose va comunque ridotta in presenza di insuff. renale.
Antineoplastici	
Abemaciclib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di abemaciclib. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata; se ciò non è possibile occorre fare riferimento all'RCP di abemaciclib per la riduzione del dosaggio e monitorare gli eventi avversi.
Afatinib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di afatinib in modo variabile in funzione del timing della somministrazione del ritonavir. Devono essere monitorati gli eventi avversi.
Ceritinib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di ceritinib. Devono essere monitorati gli eventi avversi.
Dasatinib	
Nilotinib	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione sierica aumentando il rischio di eventi avversi.
Vincristina	
Vinblastina	
Encorafenib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di encorafenib, con aumento del rischio di eventi avversi anche gravi, in particolare di prolungamento dell'intervallo QT. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata, a meno che non si consideri il rapporto beneficio/rischi favorevole. In tal caso occorre un monitoraggio attento degli eventi avversi.
Fostamatinib	L'interazione può ↑ l'esposizione al metabolita R406 di fostamatinib, con la comparsa di eventi avversi dose-correlati: epatotossicità, neutropenia, ipertensione e diarrea. In caso di comparsa di eventi avversi occorre ridurre la dose di fostamatinib secondo quanto riportato in RCP.
Ibrutinib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di ibrutinib e ciò può aumentare il rischio di comparsa della sindrome da lisi tumorale. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata, a meno che non si consideri il rapporto beneficio/rischi favorevole. In tal caso occorre ridurre la dose di ibrutinib a 240 mg e monitorare attentamente la comparsa di tossicità.
Immunosoppressori	
Ciclosporina	
Tacrolimus	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione plasmatica, pertanto devono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
Everolimus	
Sedativi	
Midazolam (parenterale)	L'interazione potrebbe ↑ la concentrazione di midazolam di 3,4 volte. L'associazione (eventualmente considerando una riduzione del dosaggio) può essere consentita esclusivamente in ambienti adeguati dove è possibile eseguire un corretto monitoraggio e gestione della depressione respiratoria e della sedazione prolungata.

Fenobarbital	Rosuvastatina
Flecainide	Silodosina
Ivabradina	Simvastatina
Lamotrigina	Tamsulosina
Lurasidone	Terfenadina
Pimozide	Triazolam
Propafenone	Vardenafil
Quetiapina	
Ranolazina	
Riociguat	
Rivaroxaban	
Salmeterolo	
Ticagrelor (post PTCA o in paz. ad alto rischio trombotico)	
Sildenafil (ipertensione polmonare)	
Warfarin	

azione contemporanea o solo seguendo specifiche

azione contemporanea o solo seguendo specifiche avvertenze

Tab.2 parte C Farmaci di uso specialistico	
La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata	
Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 moderato/forte, l'interazione può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® con conseguente riduzione della sua efficacia antivirale. Inoltre, le concentrazioni di apalutamide possono essere ↑ aumentate da Paxlovid®, determinando il rischio di gravi eventi avversi tra cui convulsioni.
Neratinib	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di neratinib, e ciò può causare gravi eventi avversi a rischio di vita fra cui l'epatotossicità.
Venetoclax	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di venetoclax e ciò può aumentare il rischio di comparsa della sindrome da lisi tumorale nella fase di titolazione del farmaco. Durante la fase di steady state la dose deve essere ridotta almeno del 70% se si somministra Paxlovid®; è quindi opportuno evitare tale associazione.
Ac. fusidico (per OS)	L'interazione ↑ la concentrazione di ac. fusidico e di Paxlovid®.
Rifampicina	Essendo la rifampicina un forte induttore enzimatico, può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® e quindi la sua efficacia antivirale.
Glecaprevir/ Pibrentasvir	L'interazione ↑ la concentrazione di Glecaprevir/Pibrentasvir con conseguente rischio di aumento delle ALT.
La somministrazione contemporanea di Paxlovid è possibile, ma solo seguendo specifiche avvertenze	
AntiHIV	
Efavirenz	L'interazione determina un aumento degli eventi avversi di efavirenz (vertigini, nausea, parestesie) e alterazioni degli enzimi epatici.
Maraviroc	L'interazione ↑ la concentrazione di maraviroc.
Raltegravir	L'interazione ↓ la concentrazione di raltegravir.
Zidovudina	L'interazione ↓ la concentrazione di zidovudina del 25%. Non si raccomanda un aggiustamento della dose.
Antiinfettivi	
Rifabutina	L'interazione ↑ la concentrazione di rifabutina fino a 4 volte; si rende quindi necessaria una riduzione della dose a 150 mg 3 volte la settimana.
Voriconazolo	La cosomministrazione di voriconazolo dovrebbe essere evitata a meno di situazioni particolari in cui il beneficio/rischio viene giudicato favorevole.
Ketoconazolo	L'interazione ↑ la concentrazione di ketoconazolo di oltre 3 volte e ciò aumenta gli eventi avversi epatici e gastrointestinali. Una riduzione della dose di ketoconazolo dovrebbe essere considerata.

Contraccettivi combinati contenenti Etinilestradiolo	L'interazione ↓ le concentrazioni plasmatiche dell'Etinilestradiolo e ciò può essere responsabile di spotting e non garantire l'efficacia anticoncezionale. Si raccomanda di associare un metodo anticoncezionale di barriera fino alla mestruazione successiva.
Desametasone	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di desametasone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
Diltiazem	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di diltiazem, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fentanyl, pertanto monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.	
la concentrazione plasmatica di fexofenadina.	
la concentrazione plasmatica di loratadina, pertanto monitorati con cura egli effetti terapeutici e gli eventi avversi.	
L'interazione ↓ le concentrazioni plasmatiche di metadone aggiustamento della dose.	
la concentrazione plasmatica di nifedipina, pertanto re monitorati con cura gli eventi avversi ed ridotto il dosaggio.	
↑ la concentrazione plasmatica di prednisolone, no essere monitorati con cura gli eventi avversi.	
(izzato per la disfunzione erettile) in associazione a essere usato con prudenza e a dosi non superiori a 10 mg ogni 72 ore.	
disfunzione erettile) associato a Paxlovid® deve essere evitata e a dosi non superiori a 10 mg ogni 72 ore.	
↑ la concentrazione plasmatica di tamsulosina, deve essere superata la dose di 0,4 mg/die e deve essere monitorata la pressione arteriosa.	
L'interazione ↓ le concentrazioni plasmatiche di teofillina e aggiustamento della dose.	
la concentrazione plasmatica di ziprasidone, pertanto re essere utilizzato con molta attenzione e debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.	
la concentrazione plasmatica di zolpidem, pertanto re monitorati con cura gli eventi avversi ed in presenza di un maggiore effetto sedativo.	



[About Us](#)

[Interaction Checkers](#)

[Prescribing Resources](#)

[Contact Us](#)

Interactions with **PAXLOVID** (nirmatrelvir/ritonavir) and **EVUSHELD** (tixagevimab/cilgavimab) now available

Interaction Checker

Access our free, comprehensive and user-friendly drug interaction charts

Discover Our COVID-19 iChart Mobile App

COVID-19 iChart gives easy access to our drug interaction information on mobile devices.
Click the links below to get the app for your iPhone or Android device.





COVID-19 Drug Interactions

[About Us](#)[Interaction Checkers](#)[Prescribing Resources](#)[Contact Us](#)

Interactions with **PAXLOVID** (nirmatrelvir/ritonavir) and **EVUSHELD** (tixagevimab/cilgavimab) now available

If a drug is not listed below it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

Drugs	Co-medications	Drug Interactions
Search drugs...	Search co-medications...	☐ Check COVID/COVID drug interactions
☐ A-Z ☐ Class ☐ Trade	☐ A-Z ☐ Class	Drug Interactions will be displayed here
Selected Drugs will be displayed here.	Selected Co-medications will be displayed here	
☐ Anakinra ⓘ	☐ Abacavir ⓘ	
☐ Aspirin (Anti-platelet; Covid-19 Adjunct Therapy) ⓘ	☐ Acarbose ⓘ	
☐ Azithromycin ⓘ	☐ Acenocoumarol ⓘ	
☐ Bamlanivimab/ Etesevimab ⓘ	☐ Acetylcysteine ⓘ	
☐ Baricitinib ⓘ	☐ Aciclovir ⓘ	
☐ Budesonide (inhaled) ⓘ	☐ Acidinium bromide ⓘ	
	☐ Adalimumab ⓘ	

covid19 interactions - Cerca con x Liverpool COVID-19 Interactions x +

covid19-druginteractions.org/checker

Search drugs... quetiap

☒ A-Z ☐ Class ☐ Trade

☐ Metylprednisolone (oral or IV) ☐ Molnupiravir ☐ Niclosamide ☒ Nirmatrelvir/ritonavir (Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.) ☐ Nitazoxanide ☐ Remdesivir ☐ Ruxolitinib ☐ Sarilumab ☐ Sotrovimab ☐ Tixagevimab/Cilgavimab

☒ Amlodipine ☒ Quetiapine ☒ Quetiapine

[Reset Checker](#)

[Switch to table view](#) [Results Key](#)

Do Not Coadminister

Nirmatrelvir/ritonavir (Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.)

Quetiapine

More Info

Potential Interaction

Nirmatrelvir/ritonavir (Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.)

Amlodipine

More Info

No Interaction Expected

Molnupiravir



Report ID: prova
Date Produced: 17 April 2022

Treatment	Co-medications
-----------	----------------

Molnupiravir Nirmatrelvir/ritonavir (Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.)	Amlodipine Quetiapine
--	--------------------------

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

Drugs that should not be coadministered (RED)

Nirmatrelvir/ritonavir (Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.) + Quetiapine

Coadministration has not been studied but is not recommended. Quetiapine is primarily metabolised by CYP3A4 and coadministration with ketoconazole (a CYP3A4 inhibitor) increased quetiapine AUC by 5-8 fold. The European product label for quetiapine contraindicates quetiapine with CYP3A4 inhibitors (such as ritonavir). However, the US product label recommends that quetiapine should be reduced to one sixth of the original dose if coadministered with a potent CYP3A4 inhibitor. The decision to modify the dosage should be done in consultation with a specialist in mental health medicine as it could destabilize a patient. Given the mechanism-based inhibition of nirmatrelvir/ritonavir, the adjusted dose of quetiapine would have to be maintained up to 3 days after the last dose of nirmatrelvir/ritonavir. Similarly, if it is decided to pause quetiapine during nirmatrelvir/ritonavir treatment, quetiapine would have to be resumed 3 days after the last dose of nirmatrelvir/ritonavir.

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Nirmatrelvir/ritonavir (Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.) + Amlodipine

Coadministration has not been studied. Amlodipine is metabolized by CYP3A4. Nirmatrelvir/ritonavir is predicted to increase amlodipine exposure by ~2-fold based on drug-drug interactions studies with amlodipine and indinavir/ritonavir or paritaprevir/ritonavir leading to the recommendation to reduce amlodipine dosage by 50%. However, a dose adjustment can be optional in the case of amlodipine given that patients can be advised to monitor for symptoms of hypotension and to temporarily pause the antihypertensive drug if needed. The inhibitory effect of ritonavir is expected to last up to 3 days after the last administered dose of nirmatrelvir/ritonavir.

No clinically significant interaction expected (GREEN)

- Per gli antivirali l'uso clinico è consentito, con prescrizione mediante registro web AIFA, nei pazienti che presentano almeno uno dei seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione a malattia grave:

BMI ≥ 30 kg/m ²	broncopneumopatia grave	Immunodeficienze primaria o acquisita
Insufficienza renale cronica, (esclusi pazienti in dialisi o con eGFR <30 mL/min/1,73 m ²) ³	malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)	Epatopatia cronica (solo remdesivir)
Diabete mellito non compensato	patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva	
La sola età non è un fattore di rischio sufficiente per il trattamento. La decisione clinica dovrà tener conto delle condizioni generali del paziente		

³Molnupiravir può essere utilizzato anche nei pazienti in dialisi o con eGFR <30 mL/min/1.73 m².

Anticorpi monoclonali (mAbs) anti SARS-CoV2 in regime ambulatoriale: sotrovimab (Xevudy)

- Ove si ritenga indicato, l'uso di un anticorpo monoclonale nei pazienti con COVID-19 lieve/moderata a rischio di evoluzione verso una malattia grave, nella situazione epidemiologica attuale, l'unico anticorpo monoclonale utilizzabile in modo empirico è **sotrovimab**
- Sotrovimab fl da 500 mg
- Somministrazione:
 - 1 fl da 500 mg ev (in S/F 100 cc) in singola dose in $\geq 30'$
 - Osservazione per $\geq 60'$

Anticorpi monoclonali (mAbs) anti SARS-CoV2 in uso ospedaliero: casirivimeb/imdevimab (Ronapreve)

- Questa associazione di mAbs, pur con una ridotta efficacia sulla variante Omicron, può essere usato nei soggetti ospedalizzati con fattori di rischio e sierologia negativa per gli Ac anti SARS-CoV2
- Casirivimab fl da 300 mg; Imdevimab fl da 300 mg
- Somministrazione:
 - 4 fl da 300 mg di casirivimab + 4 fl da 300 mg di imdevimab (1200+1200 mg) (in S/F da 250 cc) in singola dose in ≥60'
 - Osservazione per ≥60'

Anticorpi monoclonali (mAbs) anti SARS-CoV2 in uso profilattico pre-esposizione : tixagevimab/cilgavimab (Evusheld)



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Data 03 MAR. 2022 Prot. 99779 Class.: C-101 / 72.00.00.00.00 Prat. Fasc. Allegati n.

Oggetto: Impiego dell'associazione di anticorpi monoclonali EVUSHELD (AZD7442: tixagevimab-cilgavimab) e somministrazione della dose di richiamo (booster) nei soggetti con marcata compromissione della risposta immunitaria. Ulteriori indicazioni.

Per i pazienti gravemente immunocompromessi, sulla base della valutazione clinica complessiva del singolo paziente, è possibile procedere da subito alla somministrazione del farmaco Evusheld nei soggetti eleggibili al trattamento con sierologia negativa e con test molecolare o antigenico negativo, e successivamente con la somministrazione della dose *booster*. In particolare tali indicazioni si applicano:

- ✓ ai pazienti oncoematologici estremamente fragili, tra cui allo-trapiantati, pazienti in trattamento con CAR-T, etc.,
- ✓ ai pazienti trapiantati di organo solido entro i tre mesi dal trapianto che non hanno completato il ciclo vaccinale; pazienti trapiantati di organo solido tra i tre e i 12 mesi dal trapianto che presentino, a giudizio dello specialista, una controindicazione al completamento del ciclo vaccinale; pazienti trapiantati di organo solido con recente episodio di rigetto acuto (entro tre mesi) trattato con agenti che riducono le cellule B e T; al di fuori di queste condizioni è necessario procedere con la somministrazione del vaccino *booster*, secondo le raccomandazioni fornite dal Centro Nazionale Trapianti;
- ✓ ai pazienti con immunodeficienze combinate gravi (SCID);
- ✓ ai pazienti con infezione da HIV non in trattamento e una conta di linfociti T CD4 < 50 cellule/mm³.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni confezione contiene 2 flaconcini.

Ogni flaconcino di tixagevimab contiene 150 mg di tixagevimab in 1,5 mL (100 mg/mL).

Ogni flaconcino di cilgavimab contiene 150 mg di cilgavimab in 1,5 mL (100 mg/mL).

4.1 Indicazioni terapeutiche

EVUSHELD è indicato per la profilassi pre-esposizione di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 kg (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La somministrazione deve avvenire in condizioni in cui sia possibile la gestione di reazioni severe di ipersensibilità, come l'anafilassi. Dopo la somministrazione i soggetti devono essere osservati in accordo alla pratica clinica locale.

Posologia

La dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 40 kg è di 150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab, somministrati mediante due iniezioni intramuscolari sequenziali separate.

Resistenza antivirale

Le sperimentazioni cliniche con EVUSHELD sono state condotte quando le varianti alfa, beta, gamma e delta erano predominanti. L'efficacia di tixagevimab e cilgavimab contro alcune varianti di SARS-CoV-2 circolanti, con diminuita sensibilità *in vitro*, è incerta (vedere paragrafo 5.1).

In base ai dati clinici dello studio PROVENT, la durata stimata della protezione dopo la somministrazione di una singola dose di EVUSHELD (150 mg di tixagevimab e 150 mg di cilgavimab) è di almeno 6 mesi. A causa della diminuzione dell'attività di neutralizzazione osservata *in vitro* contro le sottovarianti di Omicron BA.1 e BA.1.1 (BA.1+R346K), la durata della protezione di EVUSHELD per queste sottovarianti non è attualmente nota.

Vaccini anti-COVID-19

La profilassi pre-esposizione con EVUSHELD non sostituisce la vaccinazione nei soggetti per i quali è raccomandata la vaccinazione anti-COVID-19.

Tixagevimab e cilgavimab in associazione hanno mantenuto l'attività di neutralizzazione completa o quasi completa contro pseudovirus e/o ceppi di varianti di virus vivo SARS-CoV-2 che ospitano tutte le sostituzioni di spike identificate nelle varianti di interesse Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) e Delta [+K417N] (AY.1/AY.2) e Omicron (BA.2). Le particelle simil-virus (VLP) pseudotipizzate che esprimevano la proteina spike e le varianti di SARS-CoV-2 autentico Omicron BA.1 (B.1.1.529) e Omicron BA.1 variante (B.1.1.529 [+R346K]) hanno mostrato una ridotta suscettibilità a tixagevimab e cilgavimab in associazione (Tabella 3).

- Si sottolinea inoltre che le persone non vaccinate risultano a più alto rischio di sviluppare forme clinicamente gravi d'infezione COVID-19 rispetto alle persone vaccinate
- La protezione conferita dal ciclo di vaccinazione primaria e, ancor più, dalla somministrazione della dose di richiamo (dose booster) protegge, infatti, significativamente dal rischio di sviluppare forme severe di COVID-19

Soggetti immunocompromessi per i quali non ci si attende lo sviluppo di una risposta immunitaria adeguata alla vaccinazione o all'infezione a causa della loro condizione clinica

- pazienti che stanno assumendo o hanno assunto, entro 1 anno, terapie di deplezione delle cellule B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab)
- pazienti che ricevono inibitori della tirosin-chinasi Bruton (ibrutinib, acalabrutinib, ecc.)
- pazienti trattati con CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell)
- trapiantati di cellule ematopoietiche che hanno sviluppato un graft vs host o che stanno assumendo farmaci immunosoppressivi per un'altra indicazione
- pazienti con neoplasie ematologiche attive
- trapiantati di polmone
- trapiantati di organo solido diverso dal polmone (entro 1 anno)
- trapiantati di organi solidi con recente trattamento per rigetto acuto con agenti che riducono le cellule T o B
- pazienti con immunodeficienze combinate gravi
- pazienti con HIV non trattato con conta dei linfociti T CD4 <50 cellule/mm³

Livelli di Priorità per il Trattamento di COVID-19 con anticorpi monoclonali e antivirali

Priorità 1: rischio elevato di evoluzione verso malattia grave

- A.** Soggetti immunocompromessi indipendentemente dallo stadio vaccinale
B. Soggetti non vaccinati (o con ciclo incompleto) con età superiore o uguale a 75 oppure con età superiore o uguale a 65 + almeno 1 fattore di rischio

Nirmatrelvir/ritonavir, per 5 giorni (2 cpr x 2/die) (AIIa)
Se i sintomi sono insorti da non più di 5 giorni

O

Sotrovimab 500 mg, infusione ev (AIIa)
Se i sintomi sono insorti da non più di 5 giorni

Remdesivir per 3 giorni (1° g 200 mg, 2° e 3° gg 100 mg) (BIIa)
Se nirmatrelvir/ritonavir e/o sotrovimab sono controindicati o non disponibili e i sintomi sono insorti da non più di 7 giorni

Molnupinavir, per 5 giorni (4 cpr x 3/die) (CIIa)
Se interazioni farmacologiche con Nirmatrelvir/ritonavir e se i sintomi sono insorti da non più di 5 giorni

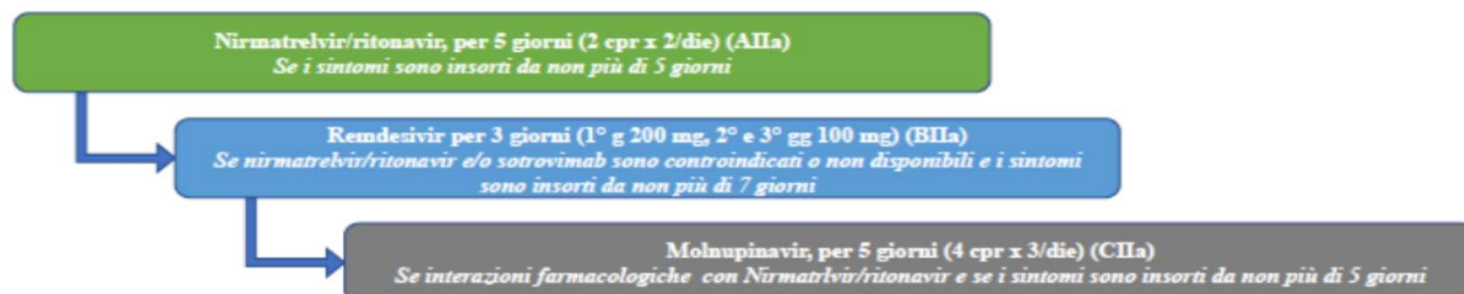
Livelli di Priorità per il Trattamento di COVID-19 con anticorpi monoclonali e antivirali

Priorità 2: rischio intermedio di evoluzione verso malattia grave

A. Soggetti non vaccinati con età inferiore ai 65 anni + 2 fattori di rischio



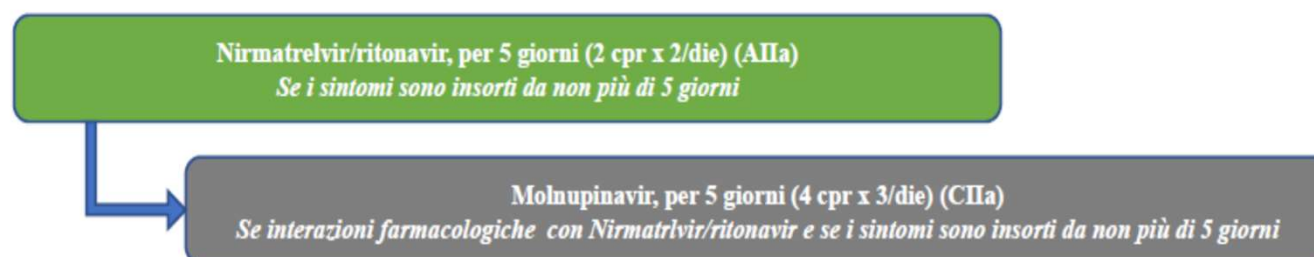
B. Soggetti non vaccinati con inferiore ai 65 anni + almeno 1 fattore di rischio



Livelli di Priorità per il Trattamento di COVID-19 con anticorpi monoclonali e antivirali

Priorità 3: rischio minore di evoluzione verso malattia grave

A. Soggetti vaccinati* indipendentemente dall'età con almeno 1 fattore di rischio



* I soggetti vaccinati con due dosi che abbiano ricevuto la seconda dose da oltre 120 giorni sono da considerarsi per trattamento prioritario

Fattori di rischio per i trattamenti antivirali

- ❖ Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- ❖ Insufficienza renale cronica (esclusi pazienti in dialisi o con eGFR <30 mL/min/1.73 m²)
- ❖ Broncopneumopatia severa
- ❖ Immunodeficienza primaria o acquisita
- ❖ Obesità [(Body Mass Index, BMI) ≥30]
- ❖ Malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)
- ❖ Diabete mellito non compensato

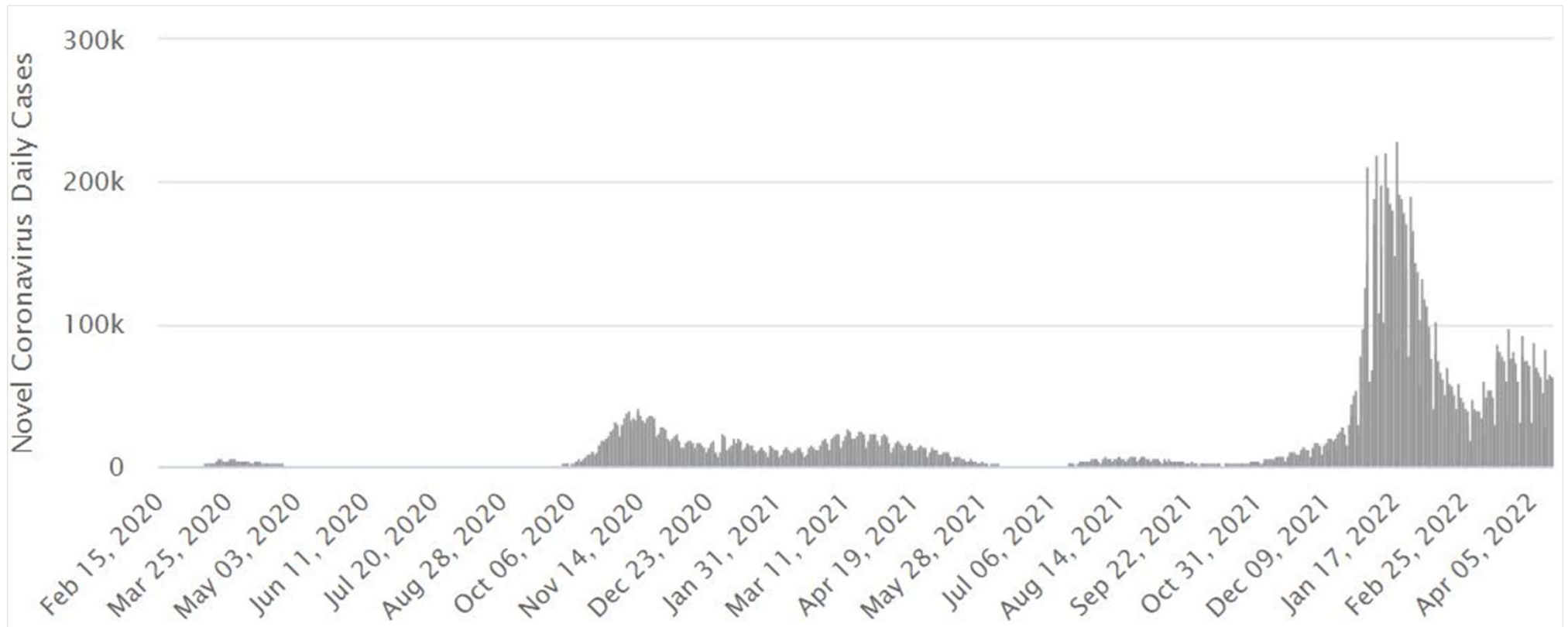
Fattori di rischio per il trattamento con anticorpi monoclonali

- ❖ Età >65 anni
- ❖ Indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) ≥30, oppure
- ❖ >95% percentile per età e per genere,
- ❖ Insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi
- ❖ diabete mellito non controllato (HbA1c ≥9.0% o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- ❖ Immunodeficienza primitiva o secondaria
 - ❖ Relativamente all'infezione da HIV:
 - Infezione non controllata o condizioni AIDS definenti
 - Infezione in trattamento stabile, ma conta dei linfociti T CD4+ <350 cell/mm³
 - Infezione in trattamento stabile, conta dei linfociti T CD4+ >350 cell/mm³ ma:
 - Senza fissa dimora
 - Abuso alcolico
- ❖ Malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)
- ❖ Broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- ❖ Epatopatia cronica
- ❖ Emoglobinopatie
- ❖ Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative

A tutti i trattamenti menzionati possono accedere, secondo le diverse categorie di rischio, anche i pazienti ospedalizzati per causa diversa da COVID-19, pur presentando una forma COVID-19 di grado lieve-moderato che non presentino necessità di supporto con ossigeno-terapia.

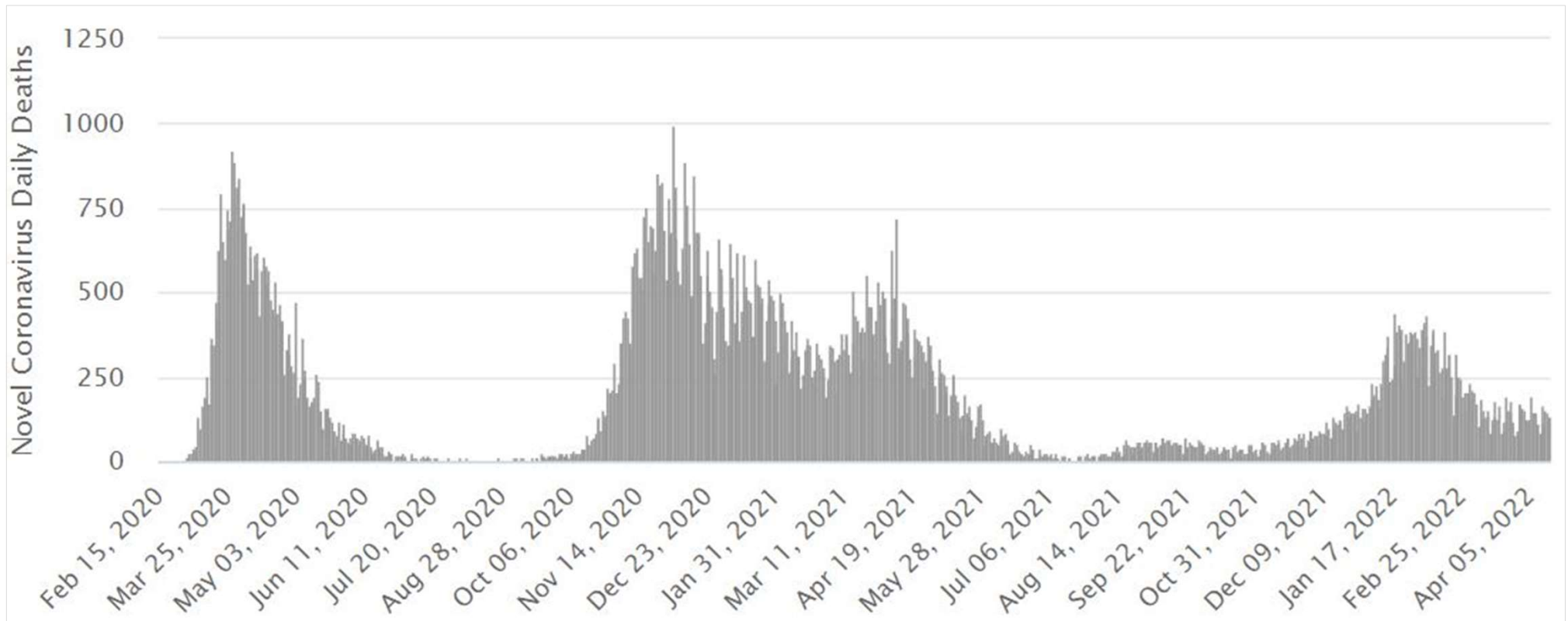
Daily new cases

worldometers.info



Daily new deaths

worldometers.info

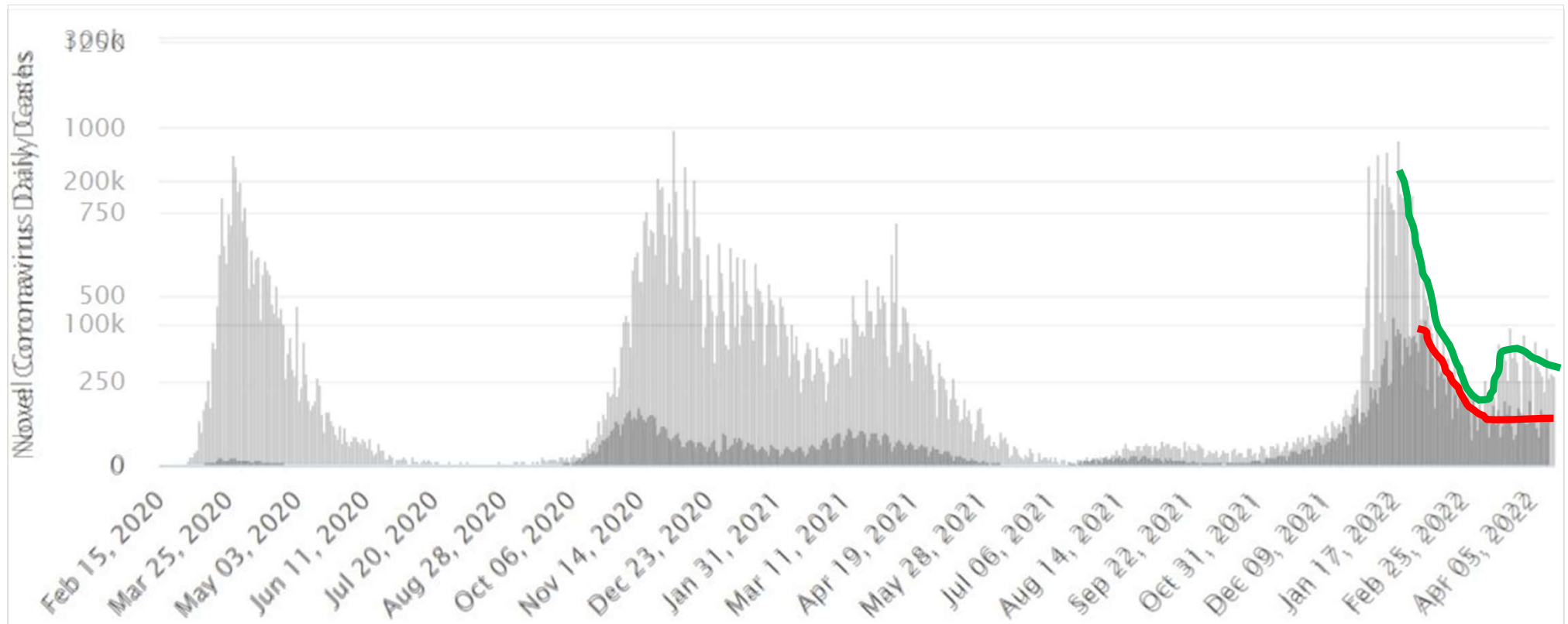


Daily new cases

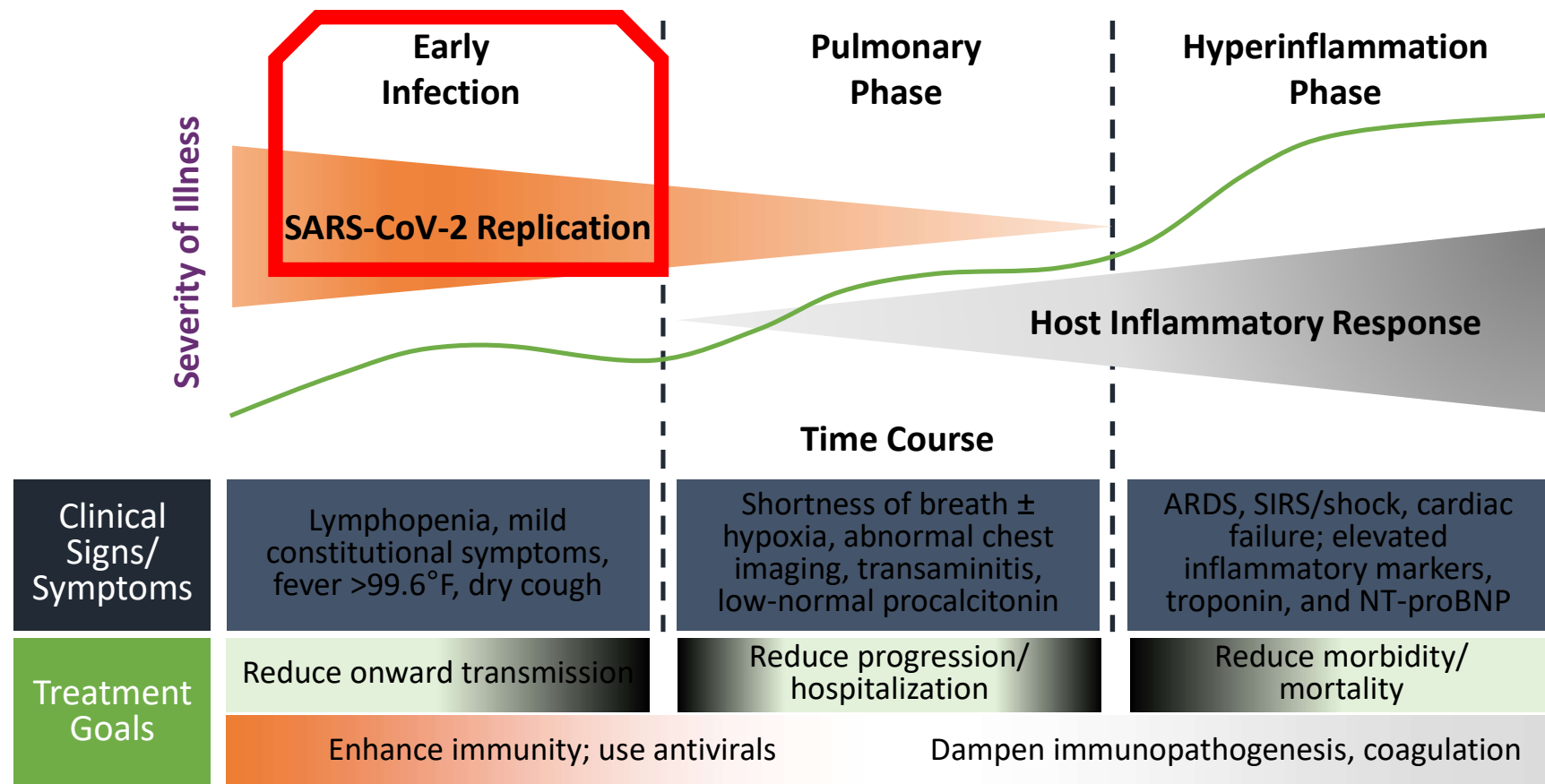
worldometers.info

Daily new deaths

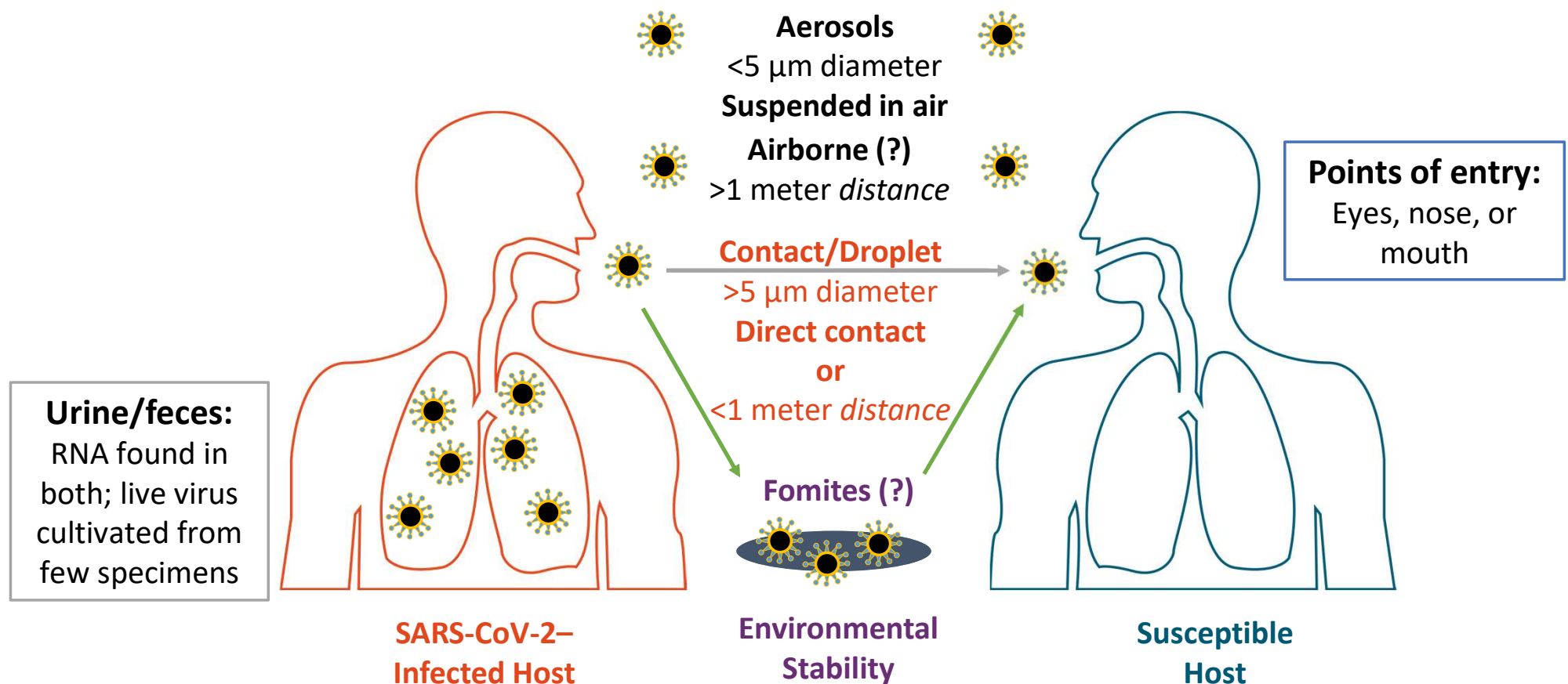
worldometers.info



Benefit of Therapeutic Classes Dictated by SARS-CoV-2 Pathogenesis

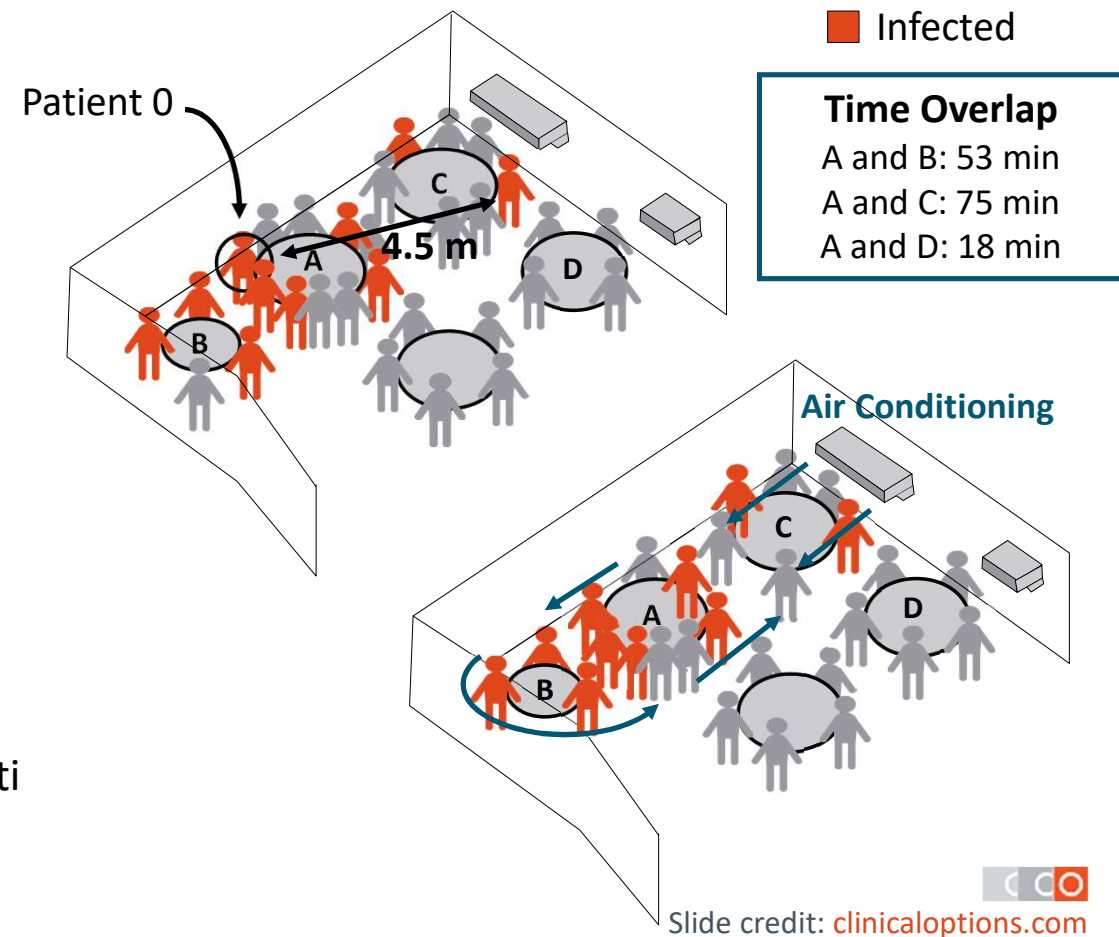


Proposed Routes of SARS-CoV-2 Transmission



Trasmissione di SARS-CoV-2 Transmission: in condizioni di ricircolo d'aria e scarsa ventilazione

- 3 gruppi familiari (A, B e C) a pranzo in un ristorante in 3 tavoli vicini (24 gennaio 2020)
 - 10 persone sedute a questi tavoli sono poi risultate infette da SARS-CoV2 (incluso il caso indice)
 - Nessuno del personale nè dei restanti 68 client seduti negli altri 15 tavoli contrasse l'infezione
 - Secondo gli autori questi dati non dimostrano la trasmissione via aerosol a lunga distanza in ambienti chiusi, ma si evidenzia la facilità di diffusione in ambienti chiusi, affollati e poco ventilati



Rapid Inactivation of SARS-CoV-2 Aerosols in Sunlight

- In vitro simulations suggest a **90% loss of infectivity in 8-19 min** for SARS-CoV-2 aerosols exposed to mid to high intensity sunlight

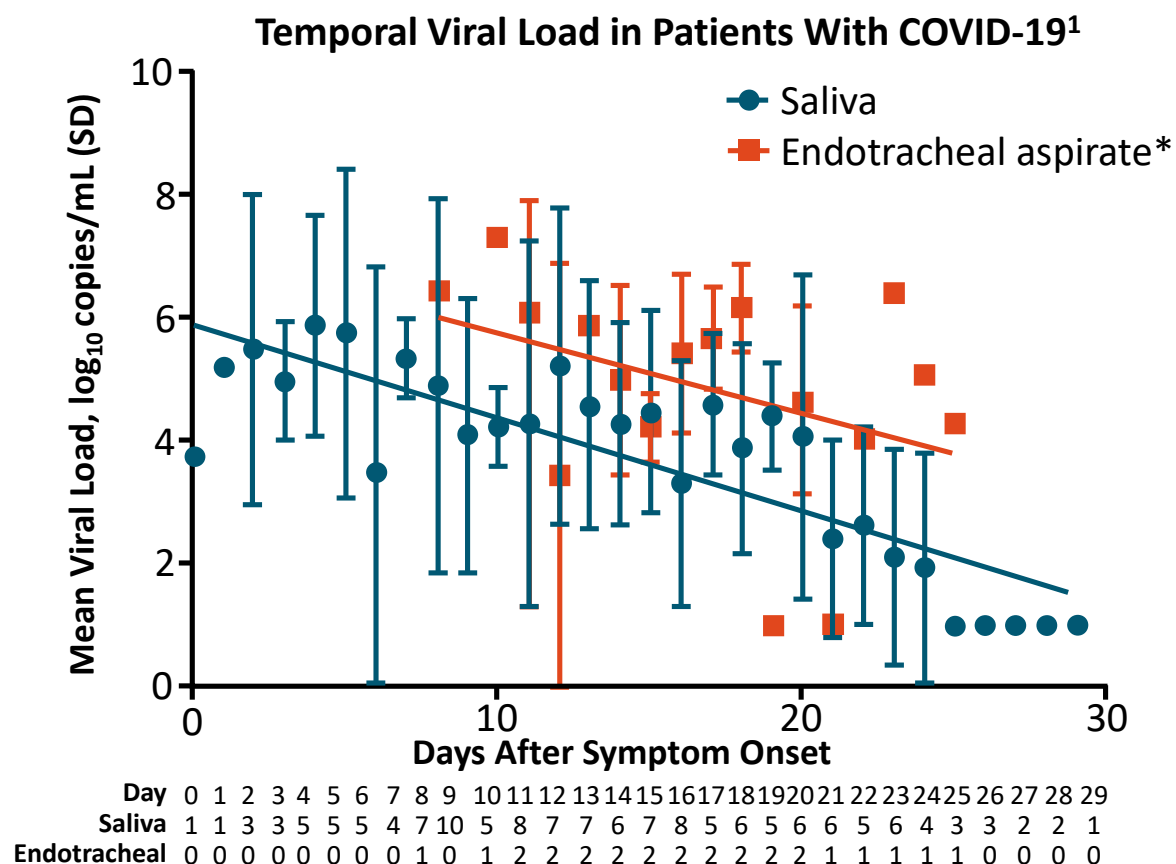
Suspension Matrix at 20°C	Simulated Sunlight	Tests, n	Mean $k_{\text{infectivity}}$, min ⁻¹ (SD)	Mean Decay Rate, %/min (SD)
Simulated saliva	None	18	0.008 (0.011)	0.8 (1.1)
	Mid intensity	3	0.121 (0.017)	11.4 (1.5)
	High intensity	8	0.306 (0.097)	26.1 (7.1)
Culture medium	None	16	0.013 (0.012)	1.2 (1.2)
	Mid intensity	4	0.169 (0.062)	15.4 (5.3)
	High intensity	7	0.182 (0.041)	16.6 (3.3)

Results pooled across tests of varying relative humidity as this factor not found to significantly affect viral decay.

Temporal Profile of SARS-CoV-2 Viral Load

- Serial viral loads assessed via RT-PCR of posterior oropharyngeal saliva or endotracheal aspirate* collected from hospitalized patients in Hong Kong with laboratory confirmed COVID-19 (N = 23)¹
- Viral loads highest during first wk following symptom onset¹
- Ideally, diagnostic tests are done when viral load is high

*Intubated patients.



Modalità di trasmissione di SARS-CoV-2 nei diversi ambienti

- La trasmissione di SARS-CoV2 è molto facilitata in ambienti chiusi e affollati
- La trasmissione in spazi chiusi è correlata alla durata dell'esposizione
 - Durata maggiore → Maggiore rischio di infezione
- Trasmissione per via aerea
 - Biologicamente plausibile → aerosol generato con forza espulsiva > normale, o se la corrente d'aria è in grado di muovere l'aerosol per >1 mt e le goccioline (droplets) rimangono intatte

Considerazioni sulle modalità di trasmissione di SARS-CoV2

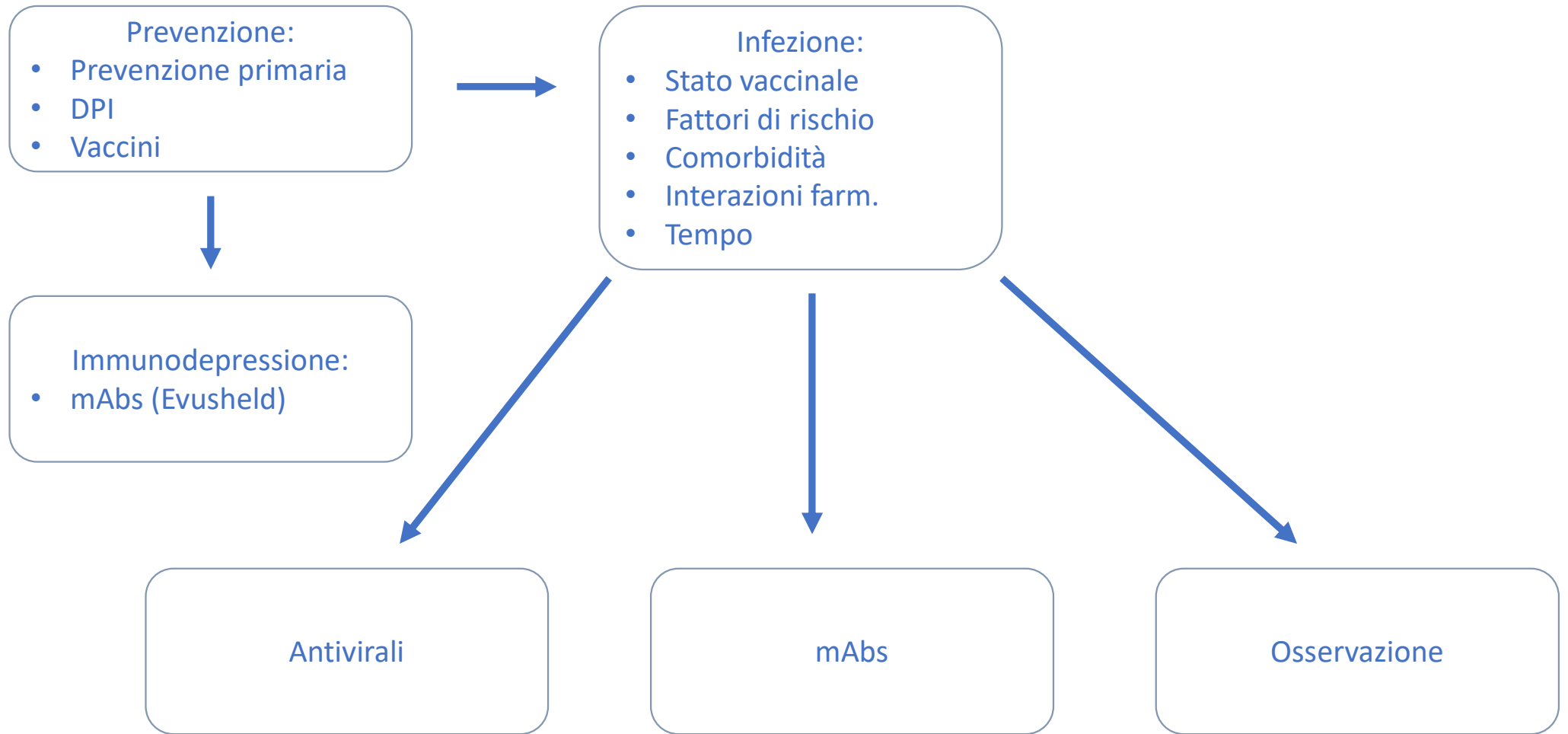
- Modalità di trasmissione da persona a persona considerata predominante, principalmente tramite goccioline respiratorie dovute a **tosse, starnuti, canti, parole o respirazione**^{1,2}
 - Evidenza di alto livello di diffusione virale nelle alte vie respiratorie^{3,4}
 - La trasmissione via aerea è dimostrata in molteplici studi, ma non ne è nota la frequenza in ambito sanitario senza procedure che generino aerosol²
- La coltura virale è **raramente positiva con campioni respiratori prelevati >9 gg dall'esordio**, in particolare in pts. con malattia lieve⁵
- Molteplici studi evidenziano la correlazione tra **riduzione dell'infettività con diminuzione della carica virale e incremento del titolo degli Ac neutralizzanti**⁵
- ACOG: "Data indicate that vertical transmission appears to be uncommon"⁶

1. www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html. Last updated July 14, 2021.

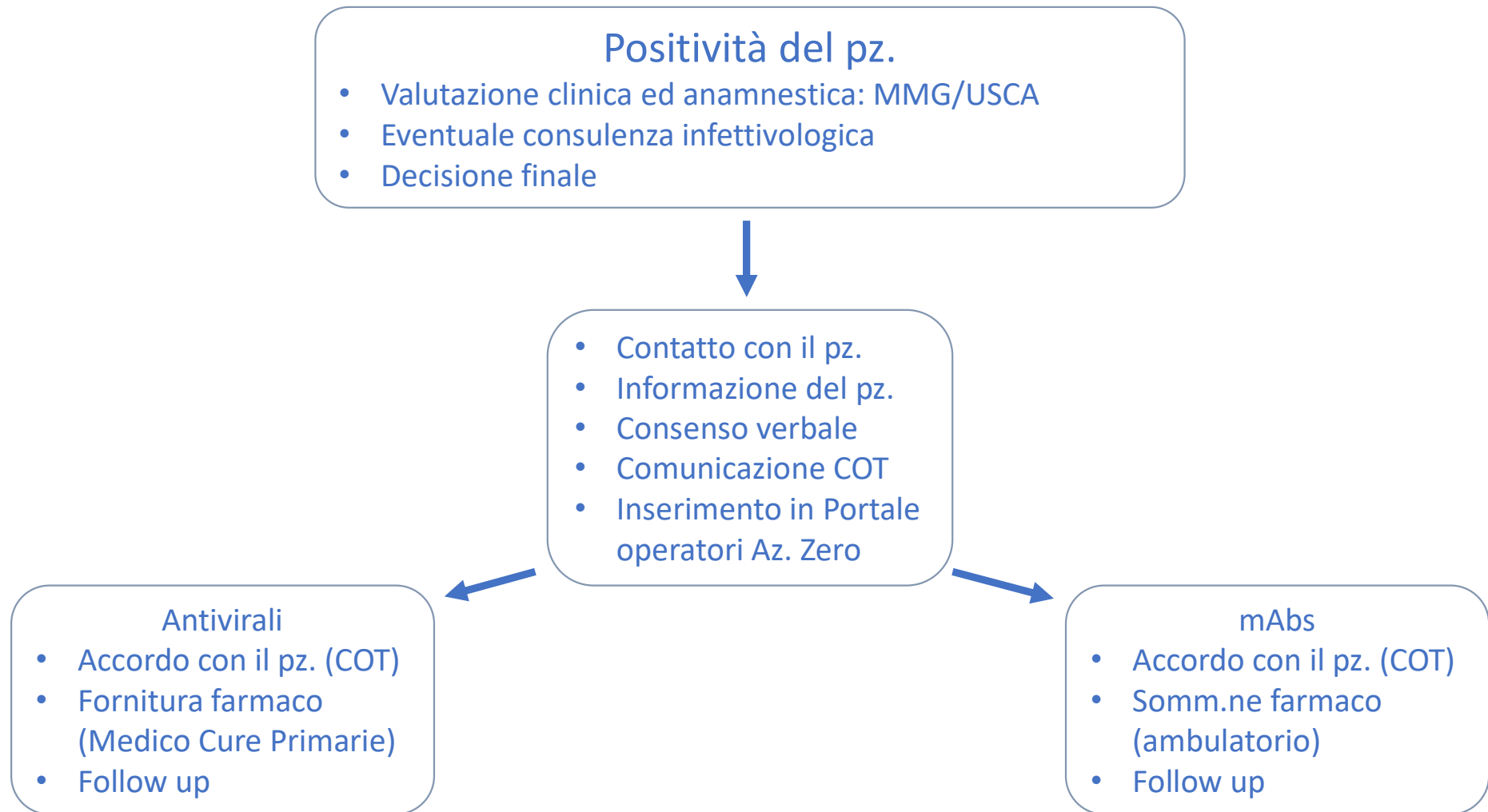
2. WHO. Scientific Brief. July 9, 2020. 3. Wölfel. Nature. 2020;581:465. 4. Zou. NEJM. 2020;382:1177.

5. WHO. Scientific Brief. June 17, 2020. 6. ACOG. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics.





Percorso di valutazione e presa in carico



	MOLNUPIRAVIR			SOTROVIMAB	
	Molnupiravir	PLACEBO		SOTROVIMAB	PLACEBO
STUDIO	RCT			RCT	
END POINT	HOSPITALIZATION + DEATH DAY 29			HOSPITALIZATION + DEATH DAY 29	
SAMPLE SIZE	1433			795	
INTERIM ANALISYS (PREPLANNED)	782			583	
	MOLNUPIRAVIR	PLACEBO		SOTROVIMAB	PLACEBO
PAZIENTI	375	377		291	292
END POINT +	28 (7,3%)	53 (14,17%)		3 (1%)	21 (7%)
RISK REDUCTION	48,5%			85% (CI 44-96)	
DIFFERENCE	6,8% (CI -11,3 to -2,4)			6.1% (CI -9,3 to -2,9)	
ALL PATIENTS ANALYSIS	1408 PTS			NOT YET DONE	
RANDOMIZED	709	699			
END POINT +	48 (6,8%)	68 (9,7%)			
DIFFERENCE	3% (-5,9 to -0,1)				