



Direzione Sanità e Welfare

sanita@regione.piemonte.it

Torino, 7 aprile 2020



Ai Direttori Generali ASR
Alle Direzioni di Presidio ASR
Alle Direzioni di Distretto delle ASL
Ai Presidenti degli ordini medici

Oggetto: Trasmissione dell'aggiornamento terapeutico Infezione da Coronavirus Sars Cov2

La componente clinica del Comitato Tecnico Scientifico dell'Unità di Crisi della Regione Piemonte ha redatto il documento, che si allega, circa le modalità di trattamento dei pazienti affetti da COVID.

Tale documento, che è stato stilato secondo le attuali conoscenze scientifiche, sarà periodicamente oggetto di revisione, secondo le nuove informazioni acquisite dalla letteratura e dalle autorità competenti (es. AIFA, ISS, OMS).

Le Aziende Sanitarie sono invitate a tenere conto di quanto in allegato per la revisione delle proprie linee di indirizzo per la terapia COVID 19.

Partenza: AOO A1400A, N. Prot. 00011828 del 07/04/2020



Direzione Sanità e Welfare

sanita@regione.piemonte.it

Sul territorio, tale strumento di trattamento (tabella 2) va inquadrato, nell'ambito delle diverse posizioni tecniche ivi espresse, nell'ottica della gestione del paziente COVID a domicilio.

E' in corso di redazione la nota tecnica circa le modalità di distribuzione dell'idrossiclorochina e della cloroquina.

Cordiali saluti.

Dott. Fabio Aimar

Allegati:

Allegato1_COVID Gestione Terapia 6 aprile 2020 Focus Indicazioni

Allegato 2 MODELLO SEMPLIFICATO CONSENSO INFORMATO PER USO OFF-LABEL e
COMPASSIONEVOLE

Allegato 3 USO OFF_LABEL COMPASSIONEVOLE E SPERIMENTALE AGGIORN
01_04_2020

Partenza: AOO A1400A, N. Prot. 00011828 del 07/04/2020

Infezione da SARS-CoV-2

Comitato Tecnico Scientifico del 06/04/2020

Trattamento farmacologico della polmonite nella infezione da SARS-CoV2 (COVID-19)

Il trattamento è da considerare in pazienti con diagnosi virologica accertata di infezione da SARS-CoV2. Sebbene studi *in vitro* abbiano dimostrato l'attività di molecole antivirali, antiretrovirali ed anti-parassitarie e si presuma che l'utilizzo più precoce possa ridurre le complicanze gravi della malattia (soprattutto l'insufficienza respiratoria acuta), l'evidenza a favore dell'utilizzo terapeutico non è ad oggi definitiva.

Il presente documento ha lo scopo di illustrare il razionale attuale delle principali terapie somministrate dopo confronto e valutazione delle linee guida e dei protocolli disponibili, anche dopo l'iniziale esperienza nella Regione Piemonte.

Nella **Tabella 1** sono riportate le indicazioni terapeutiche stratificate in accordo al quadro clinico ed i diversi fenotipi dei pazienti secondo la SIMEU (Società Italiana di Medicina d'Emergenza e Urgenza), anche in relazione alle recenti considerazioni sulla possibile tempistica di utilizzo dello steroide e delle formulazioni di eparina a basso peso molecolare.

Nella **Tabella 2** sono riportate alcune indicazioni di Società Scientifiche per quanto riguarda la logistica della terapia con idrossiclorochina, sia in ambito ospedaliero che extra-ospedaliero.

Tabella 1. Terapia anti-Infettiva e stratificazione del paziente (durata del trattamento: 7 giorni).

Tipologia di paziente	Dati funzionali e diagnostica per immagini	Fenotipo clinico SIMEU e gestione	Trattamento di supporto	Trattamento anti-virale	Trattamento cortisonico e antitrombotico	Terapia antibiotica
Asintomatico		Notifica al SISP/territorio, Isolamento fiduciario domiciliare con contatto telefonico ogni 2-3 giorni	No; Sorveglianza SISP	No*	No	No
Febbre, sintomi modesti, senza dispnea e desaturazione (anche al test di deambulazione)	Funzionalità respiratoria normale EGA normale Rx torace negativo	Fenotipo 1 Dimissione e notifica al SISP/territorio, Isolamento fiduciario domiciliare con contatto telefonico ogni 2-3 giorni	Trattamento sintomatico	(Idrossiclorochina)* 400 mg <i>bid</i> primo giorno e poi 200 mg <i>bid</i>	No	No
Sintomi modesti o moderati, inclusa dispnea SaO ₂ > 90%	Insufficienza respiratoria modesta EGA con pO ₂ > 60 mmHg in aa e/o Rx Torace positivo per impegno Interstiziale o alveolare	Fenotipo 2 OBI o ricovero ordinario	O ₂ terapia	Idrossiclorochina 400 mg <i>bid</i> primo giorno e poi 200 mg <i>bid</i> ** Valutare Tocilizumab *** Terapia Immunomodulante	LMWH a dosaggio profilattico§	<i>Considerare terapia antibiotica in base al quadro clinico e ai dati di laboratorio</i> Doxiciclina 100 mg <i>bid</i> Ceftriaxone o Ceftriaxone 600 mg x2 v/die ev ± azitromicina 500 mg/die ev****
					Possibile utilizzo di desametasone 20 mg/die per 4 gg, 10 mg/die x 4 gg, quindi a scalare 4gg e 4gg§§	
Sintomi moderati o gravi SaO ₂ < 90%	Insufficienza respiratoria moderata EGA con pO ₂ < 60 mmHg in aa e Rx Torace con impegno Interstiziale o alveolare	Fenotipo 3 Ricovero ordinario o in Terapia Sub-Intensiva (TSI)	O ₂ terapia/ CPAP o ventilazione non Invasiva	Valutare Remdesivir #	LMWH a dosaggio profilattico§	
Sintomi gravi SaO ₂ < 90%	Insufficienza respiratoria grave ARDS EGA con pO ₂ < 60 mmHg in AA e Rx Torace: impegno interstiziale o alveolare	Fenotipo 4 – 5 Ricovero in Terapia Sub-Intensiva (TSI) o in Terapia Intensiva (TI)	Valutazione rianimatoria; trasferimento in terapia Intensiva CPAP / NIV / VM	Come sopra Oppure Remdesivir # + Clorochina o Idrossiclorochina (vedi sopra) Valutare: Tocilizumab***	Possibile utilizzo di metilprednisolone 8 mg/Kg/die §§ LMWH a dosaggio profilattico§	Secondo valutazione infettivologica/ rianimatoria

NOTE:

* Si può valutare la somministrazione preventiva di idrossiclorochina negli operatori sanitari "fortemente esposti" o sintomatici all'esordio in strategie di follow-up; si può altresì valutare la somministrazione preventiva di idrossiclorochina in pazienti con fenotipo 1, escludendo ovviamente terapie concomitanti che aumentino il rischio per QT lungo e/o torsione di punta. Gli altri effetti collaterali della somministrazione di idrossiclorochina sono trascurabili o dipendenti da dosaggio cumulativo.

** La somministrazione di antiretrovirali come lopinavir/ritonavir è stata ridimensionata dopo la pubblicazione di un trial che non ha evidenziato differenze significative rispetto allo *standard of care*. Cao et al. *NEJM* 18 march 2020 hanno pubblicato un trial clinico randomizzato 1:1 su 199 pazienti adulti con diagnosi di SARS-CoV2, quadro respiratorio con $SO_2 < 94\%$ e $P/F < 300$. Lo studio ha confrontato il trattamento con lopinavir/ritonavir per 14 giorni Vs. *standard of care*. Il trattamento con lopinavir/ritonavir non ha mostrato differenza rispetto allo *standard of care* in termini di miglioramento clinico (HR 1.24; 95% CI; 0.90--1.72), mortalità a 28 giorni (19.2% vs. 25.0%; 95% CI, -17.3 to 5.7) e cura microbiologica. Nell'analisi *intention to treat*, la terapia con lopinavir/ritonavir è stata associata ad un miglioramento clinico più rapido rispetto a quello osservato con lo *standard of care* di circa un giorno (HR 1.39; 95% CI, 1.00 to 1.91).

La somministrazione di darunavir/cobicistat è stata ridimensionata dopo la nota della ditta produttrice secondo la quale la molecola non ha attività *in vitro* contro SARS-CoV2.

*** Il Tocilizumab è un inibitore recettore dell'IL-6. Il razionale del suo impiego è suggerito dall'intenso quadro infiammatorio presente nelle polmoniti e da esperienze positive riportate sebbene non risulti ad oggi alcun dato pubblicato. L'esperienza dei Colleghi cinesi è riportata nelle linee guida del CDC cinese: (<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409>). Per quanto riguarda il dosaggio della IL-6 circolante, si ritiene utile richiedere al laboratorio la possibilità di averlo nella routine.

**** Stretto monitoraggio QTc con idrossiclorochina e azitromicina / chinolonico.

§ L'utilizzo di dosi più elevate di LMWH è stato proposto, anche dal gruppo del Policlinico di Milano, in considerazione dell'osservazione di un incremento dei casi di MTEV in questi pazienti, pur in assenza di dati di letteratura a supporto:

- Nei pazienti fenotipo 2-4 da 100 U/kg/24h (SOFA<6) sino a 70 U/kg/12h (SOFA>6 o Terapia sub-Intensiva, condizioni protrombotiche)
- Pazienti con fenotipo 5 - rianimazione - uso di dosi terapeutiche.

§§ L'uso di steroidi rimane controverso.

- Una *Consensus* cinese ne raccomanda l'uso nei pazienti ipossici ($P/F < 300$, Frequenza respiratoria > 30 , quadro radiologico in progressione) alla dose di 20 mg/12 ore ev per 6 giorni (peso < 80 kg) o 40 mg/12 ore ev (peso > 80 Kg) con la possibilità di raddoppiare il dosaggio in caso di ipertermia ($T > 38^\circ C$) (Zhao JP et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007; Shang L et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):683-684).
- Il CDC e il WHO non ne consigliano l'utilizzo, mentre le linee guida *Sepsis Surviving Campaign* danno una debole raccomandazione nei pazienti intubati con ARDS (desametasone 20 mg/24h per 5 gg e poi 10 mg/24h per 5 gg).

#Remdesivir è attualmente disponibile solo in pazienti inseriti in trial clinici.

LMWH: Eparina a basso peso molecolare.

Tabella 2. Indicazioni per uso di terapia a base di Idrossiclorochina in dimissione o sul territorio.

Riferimento	Dosaggio	Contestualizzazione	Durata	Dose di carico	Commenti
FIMMG	200 mg <i>bid</i>	Pazienti paucisintomatici COVID-19 confermati (sintomi possibili: febbre, faringodinia, rinite, cacosmia, disgeusia, artromialgie, astenia), ma nessun disturbo ventilatorio SatO ₂ >93% a riposo in AA; Età <70, non comorbidità o altri fattori di rischio. Terapia empirica se paucisintomatico clinicamente COVID-19, virologicamente non diagnosticato; Età <70, non comorbidità o altri fattori di rischio;	7 giorni	No	Sintomi lievi con fattori di rischio Sintomi moderati con peggioramento respiratorio* oppure Pazienti con polmonite unilaterale in compenso respiratorio Idrossiclorochina 200 mg x 2/die + Azitromicina 500mg/die L'utilizzo nell'operatore sanitario non viene discusso
AIFA	200 mg <i>bid</i> dal secondo giorno	Pazienti COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio ed ospedalizzati	5-7 giorni	400 mg <i>bid</i> il primo giorno	Non è consigliabile l'associazione con lopinavir/ritonavir e/o azitromicina; La profilassi va considerata esclusivamente nell'ambito di studi clinici
SIMIT -FIMMG - SIMG 27/3/2020 gestione a domicilio	200 mg <i>bid</i> dal secondo giorno	Caso sospetto all'esordio o paucisintomatico; Caso sospetto sintomatico e/o probabile; Il trattamento prevede l'esecuzione di tampone Solo in caso di impossibilità di esecuzione potrà comunque essere iniziato previa valutazione del caso da parte del MMG	10 giorni	SI, 400 mg <i>bid</i> il primo giorno	Idrossiclorochina o Clorochina 500 mg <i>bid</i> il primo giorno poi 250 mg <i>bid</i> dalla seconda alla decima giornata + Azitromicina 500 mg per 5 giorni da assumere durante il pasto principale; Aumentare l'idratazione* Antibiotici in alternativa: - Cefixima 400 mg per 5 giorni - Trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/ 800 mg, 1cp 2 volte al per 5 giorni in caso di controindicazioni ad azitromicina ed allergia a cefixoral L'utilizzo nell'operatore sanitario non viene discusso
JHMI Clinical Guidance for Available Pharmacologic Therapies for COVID-19	200 mg <i>bid</i>	Solo per pazienti ricoverati	5 giorni	SI, 400 mg <i>bid</i> primo giorno	Non raccomandano la prescrizione di Idrossiclorochina o clorochina per pazienti non ricoverati

Sintesi delle indicazioni di terapia a domicilio con Idrossiclorochina

Ci sono evidenze e raccomandazioni a favore del trattamento precoce domiciliare con idrossiclorochina 400 mg *bid* per il primo giorno seguito da 200 mg *bid* per sette giorni, che il gruppo di lavoro condivide solo in parte, avendo cura di controllare la presenza di interazioni con altri medicinali che aumentino il rischio per QT lungo e/o torsione di punta. Alla luce dei dati disponibili, attualmente non è consigliabile l'associazione con lopinavir/ritonavir e/o azitromicina.

Gruppo di Lavoro

Coordinatore: Prof. Francesco De Rosa

Prof. Ezio Ghigo

Prof. Gian Carlo Avanzi

Dott. Gian Alfonso Cibinel

Dott. Sergio Livigni

Dott. Roberto Balagna

Dott. Francesco Cattel

Carta Intestata della Struttura Ospedaliera

**USO TERAPEUTICO /USO “FUORI INDICAZIONE”
DI MEDICINALI UTILIZZABILI PER PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19**

**INFORMATIVA E MODULO DI CONSENSO INFORMATO PER IL PAZIENTE
(formato essenziale di emergenza)**

Gentile Sig.ra/ Sig. (Nome del paziente) _____

La informo che Lei è affetta/o da COVID-19, una grave polmonite virale, causata dal nuovo coronavirus (SARS-Cov2), per la quale, attualmente in tutto il mondo, non esistono ancora medicine autorizzate all'immissione in commercio e quindi normalmente disponibili. Tuttavia, per trattare la Sua polmonite è possibile utilizzare alcuni farmaci già in commercio per altre indicazioni (Uso Fuori-Indicazione o “Off-label”) o nuovi farmaci antivirali in fase di sperimentazione clinica per il COVID-19 (Uso Terapeutico o “Compassionevole”). Questi farmaci sono stati selezionati in tutto il mondo da scienziati e medici esperti, mettendo insieme le attuali conoscenze parziali ed imperfette circa la possibile o probabile efficacia terapeutica di questi medicinali nella COVID-19 ed il loro profilo di tollerabilità/tossicità desunto da precedenti studi ed esperienze cliniche.

Inoltre, l'uso terapeutico e l'uso fuori indicazione dei medicinali che Le vengono proposti sono stati valutati ed accettati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dal Comitato Etico competente.

La/e terapia/e farmacologiche che Le propongo, adottate dal nostro centro COVID, sono attuate secondo protocolli clinici concordati tra esperti ed approvati dal Comitato Etico competente. Questi protocolli considerano criteri di inclusione ed esclusione all'utilizzo del singolo medicinale o alla loro combinazione, nonché le controindicazioni, le avvertenze ed ogni fattore di rischio noto in relazione alla Sua condizione clinica attuale.

Prima di accettare la terapia, Lei può richiedere maggiori dettagli scientifici sui farmaci che Le vengono proposti.

Informazioni sul/i farmaco/i

Considerata la sua attuale condizione clinica dovuta alla polmonite virale COVID-19, Le propongo di utilizzare i seguenti medicinali (*contrassegnare quelli scelti e cancellare quelli non utilizzati*), secondo le modalità indicate:

Farmaci sintomatici con possibile azione antivirale			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Cloroquina	Cpr 200mg	1° giorno: 2cpr (400mg) bid dal 2° giorno: 1 cpr (200mg) bid
	Idrossicloroquina	Cpr 200mg	1° giorno: 2cpr (400mg) bid dal 2° giorno: 1 cpr (200mg) bid
	Tossicità: Allungamento QT (rischio aritmie cardiache), Ipoglicemia, Retinopatia Contrindicazioni: deficit G6PDH (favismo) Uso in gravidanza: possibile Allattamento: possibile		

Farmaci antivirali anti-HIV usati Fuori Indicazione			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Lopinavir/ritonavir	Cpr 200/50 mg	2 cpr/2 volte al giorno
		Sol. Orale	5 ml/2 volte al giorno
	<p>Tossicità: rischio di tossicità gravi da interazione con altri farmaci metabolizzati dal Citocromo CYP3A Controindicazioni: Ipersensibilità, Insufficienza epatica severa. Uso in gravidanza: possibile Allattamento: si trova nel latte</p>		
	Darunavir/cobicistat	Cpr 800/150mg	1 cpr/die
	<p>Tossicità: rischio di tossicità gravi da interazione con altri farmaci metabolizzati dal Citocromo CYP3A Controindicazioni: Ipersensibilità, Insufficienza epatica severa. Uso in gravidanza: dati insufficienti-sconsigliato Allattamento: si trova nel latte</p>		
	Darunavir	Cpr 800mg	1 cpr/die + Ritonavir cpr 100mg/die
	+ Ritonavir	100mg cpr	
	Darunavir	Sol orale 100mg/ml	8 ml (800mg)/die + Ritonavir 1 bustina/die
	+ Ritonavir	Bustine 100mg sosp. Orale	
	<p>Tossicità: rischio di tossicità gravi da interazione con altri farmaci metabolizzati dal Citocromo CYP3A Controindicazioni: Ipersensibilità, Insufficienza epatica severa. Uso in gravidanza: dati insufficienti-sconsigliato Allattamento: si trova nel latte</p>		

Farmaci antivirali sperimentali anti-SARS-Cov2 coronavirus -prescritti per Uso Terapeutico (compassionevole)			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Remdesivir	Soluzione per uso endovenoso.	1° giorno: 200mg inf. ev/die; dal 2° giorno: 100mg inf ev/die
	<p>Tossicità: farmaco sperimentale senza un profilo definitivo della tossicità clinica. Sembra essere ben tollerato Controindicazioni: non definite Uso in gravidanza: dati insufficienti Allattamento: dati insufficienti</p>		

Farmaci antireumatici usati Fuori Indicazione per limitare o ridurre la Sindrome Infiammatoria Acuta da rilascio di citochine, indotta dal coronavirus			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Tocilizumab	Soluzione per uso endovenoso 20mg/ml	8 mg/kg in fisiologica 100 mL in 2 h, ripetibile a 8-12 ore se non miglioramento, eventuale terza dose a 24-36 ore
	<p>Tossicità: reazioni ipersensibilità, Infezioni gravi, Perforazioni intestinali, (diverticoli/IBD!) Controindicazioni: Non associare a lopinavir/ritonavir Uso in gravidanza: dati insufficienti- sconsigliato</p>		

Allattamento: dati mancanti.			
Farmaci antireumatici usati Fuori Indicazione per limitare o ridurre la Sindrome Infiammatoria Acuta da rilascio di citochine, indotta dal coronavirus			
Scelta	Nome Medicinale	Forma Farmaceutica	Posologia e modalità d'uso
	Sarilumab	200mg sol iniet sc	200mg sc
Tossicità: reazioni ipersensibilità, Infezioni gravi, Perforazioni intestinali, (diverticoli/IBD!) Controindicazioni: Non associare a lopinavir/ritonavir Uso in gravidanza: dati insufficienti- sconsigliato Allattamento: dati mancanti.			
	Anakinra	100mg sol iniet sc	100mg sc/die
Tossicità: reazioni ipersensibilità, possibili da interazioni con altri farmaci Controindicazioni: Non usare nei pazienti neutropenici Uso in gravidanza: dati insufficienti- sconsigliato Allattamento: dati mancanti.			

Valutazione proporzionale dei rischi e dei benefici

La terapia che Le viene proposta dovrebbe avere un rapporto beneficio/rischio favorevole per il Suo attuale stato di malattia. Tuttavia, non si può escludere la possibilità di insorgenza di effetti avversi al farmaco, collaterali o tossici, anche gravi e non ancora conosciuti.

In ogni caso, è opinione condivisa che il rischio di effetti avversi al/i farmaco/i che Le propongo sia accettabile in confronto con il grave rischio del suo stato di polmonite da COVID-19.

Rischi per stato di gravidanza

Il rischio dei farmaci per il COVID-19 per la donna gravida e per il suo feto è solo parzialmente noto. In ogni caso, se lei è una donna incinta deve comunicarlo ed avvisare subito il medico curante, che provvederà a valutazioni cliniche sui rischi aggiuntivi legati al Suo stato.

In ogni caso la scelta del/i farmaco/i che Le viene proposto per trattare la Sua polmonite da COVID-19 tiene conto dei possibili effetti tossici sulla donna gravida, sull'embrione, sul feto e sull'eventuale allattamento.

Libertà del consenso

La partecipazione a questo programma terapeutico è totalmente volontaria. Potrà decidere di non aderire, tenendo presente che non esistono alternative terapeutiche efficaci di cura per il COVID-19.

DICHIARAZIONE DI CONSENSO E FIRMA DEL PAZIENTE

Avendo ricevuto le informazioni contenute in questo documento

ACCONSENTO

NON ACCONSENTO

Data

Firma leggibile del paziente

Firma del medico curante:

Criteri per il consenso informato in condizioni di emergenza/urgenza
(art. 35, Reg. (UE) n. 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche; art. 1, comma 7, legge 219/2017)

Si possono presentare i seguenti casi:

- 1) Paziente **cosciente e in grado di firmare** il consenso informato: si procede come di norma.
 - 2) Paziente **cosciente, ma non in grado di firmare** (perché intubato):
 - ✓ I clinici procedono con l'informativa;
 - ✓ acquisiscono il consenso in forma orale (basta anche un cenno del capo), possibilmente in presenza di almeno un testimone, e riportano il tutto sul modulo e in cartella clinica (cfr. art. 1, comma 4, legge 219/2017);
 - ✓ su consenso del paziente, avvisano telefonicamente i familiari.
 - 3) Paziente **Incosciente** (es. Intubato e sedato,) con **rappresentante legale**

I clinici telefonano ai familiari per sapere se il paziente ha un tutore/amm. di sostegno (ciò vale particolarmente per le persone anziane, affette da comorbidità): in tal caso è il rappr. Legale che dà il consenso anche telefonico (si annota sul modulo giorno e ora, eventuale testimone);
 - 4) Paziente **Incosciente e senza rappresentante legale**

I clinici procedono con il trattamento terapeutico **senza aver ottenuto** il consenso informato, prestando particolare attenzione ai seguenti fattori:

 - a) vi sono motivi scientifici per ritenere che il trattamento (off-label, uso compassionevole, sperimentale) arrechi un **beneficio diretto clinicamente rilevante**;
 - b) il clinico non è a conoscenza di eventuali obiezioni fatte in precedenza dal paziente;
 - c) **al risveglio**, il paziente va informato dei trattamenti effettuati:
 - se perdura la terapia, viene acquisito il suo consenso informato sia alla terapia, sia al trattamento dati personali;
 - se la terapia è stata interrotta, si richiede il consenso al solo trattamento dei dati.
-

**CONFERENZA REGIONALE SPERIMENTAZIONI CLINICHE
COORDINAMENTO COMITATI ETICI**

**FARMACI PER I PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19
AGGIORNAMENTO 30 MARZO 2020**

PREMESSE

L'emergenza COVID è in continua evoluzione e richiede l'introduzione periodica di aggiornamenti scientifici e normativi per garantire la massima efficacia ed efficienza dell'assistenza ai pazienti.

La Conferenza Regionale segue costantemente tale evoluzione e ritiene necessario presentare il presente aggiornamento del documento di indirizzo "Farmaci per i Pazienti Affetti da COVID 19", emesso in data 17/03/2020.

LE NOVITA' DEL DL "CURA ITALIA"

Il DL 17 marzo 2020, n. 18 (CURA ITALIA), con l'art. 17 (*Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali e dispositivi medici per l'emergenza epidemiologica da COVID*) ha modificato parzialmente le normali procedure per autorizzare le ricerche cliniche e l'uso compassionevole dei farmaci eventualmente scelti dai medici curanti per trattare i pazienti affetti da COVID 19, limitatamente al periodo dello stato di emergenza.

Si richiamano sinteticamente i punti essenziali.

Premesse

- Sono confermate le disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali e dei dispositivi medici (Comma 1: *ferme restando...*)

Finalità

- Migliorare la capacità di coordinamento e di analisi delle evidenze scientifiche disponibili (Comma 1).

Disposizioni urgenti

- Viene affidata ad AIFA, la possibilità di accedere a tutti i dati degli studi sperimentali e degli usi compassionevoli (Comma 1) dei medicinali, per pazienti con COVID-19 (Comma 2).
- I protocolli di studio sono preliminarmente valutati dalla Commissione tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA, che ne comunica gli esiti anche al Comitato tecnico scientifico dell'Unità di crisi del Dipartimento della Protezione civile (comma 2).
- Viene identificato il comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, quale **comitato etico unico nazionale** per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano e dei dispositivi medici per pazienti con COVID-19 (Comma 3).
- Il Comitato Etico dello Spallanzani acquisisce dai promotori (Comma 4):
 - tutti i protocolli degli studi sperimentali sui medicinali di fase II, III e IV per la cura dei pazienti con COVID-19, nonché eventuali emendamenti
 - e le richieste dei medici per gli usi compassionevoli.

- Il Comitato Etico dello Spallanzani esprime il parere nazionale, anche sulla base della valutazione della CTS dell'AIFA (Comma 3), e comunica il parere alla CTS dell'AIFA (Comma 5).
- AIFA cura la pubblicazione dei pareri mediante il proprio sito istituzionale (Comma 5).
- AIFA, sentito il Comitato etico dello Spallanzani, pubblica entro 10 giorni dall'entrata in vigore del presente decreto una circolare che indica le procedure semplificate per la menzionata acquisizione dati nonché per le modalità di adesione agli studi.

N.B. Non risulta sia stata ancora pubblicata la circolare di cui sopra.

CONSIDERAZIONI DELLA CONFERENZA REGIONALE

- A. Il DL "CURA ITALIA" riconosce una esigenza, condivisibile, di coordinamento nazionale nel:
- favorire le terapie farmacologiche sperimentali e l'uso compassionevole dei medicinali proposti per il trattamento dei pazienti COVID,
 - acquisire rapidamente ogni informazione scientifica utile per stabilire un ragionevole rapporto rischio/beneficio dei medicinali utilizzati per il COVID 19 (nessuno dei quali ancora autorizzati per questa specifica indicazione).

La Conferenza Regionale per le Sperimentazioni Cliniche del Piemonte condivide tale esigenza di coordinamento, già espressa anche nel precedente documento come esigenza regionale, ed invita tutti i Comitati Etici, i ricercatori ed i centri clinici coinvolti nella gestione dei pazienti COVID, ad allinearsi con le disposizioni del DL "CURA ITALIA".

L'esigenza di definire rapidamente se e quali medicinali, oggi utilizzati sperimentalmente o secondo un uso compassionevole nei pazienti COVID 19, presentino un adeguato rapporto rischio/beneficio è alla base anche dello studio SOLIDARITY lanciato pochi giorni fa dall'OMS.

- B. La Conferenza Regionale intende favorire e semplificare il lavoro dei medici e degli altri operatori sanitari impegnati nell'emergenza COVID. Pertanto:
- Non ritiene di dover duplicare esperienze sostanzialmente sovrapponibili a quelle nazionali, rischiando di interferire negativamente con il lavoro stressante degli operatori sanitari;
 - non ritiene di dover incoraggiare i centri clinici del Piemonte ad aderire al protocollo internazionale SOLIDARITY.
 - Ritiene, invece, utile che vi sia un continuo scambio di esperienze e di proposte migliorative tra centri clinici del Piemonte ed eventualmente di altre Regioni.
 - Fornisce documenti ed informazioni che ritiene utili per aggiornare le conoscenze scientifiche e migliorare l'assistenza ai pazienti COVID 19.
 - Invita tutti i ricercatori clinici e gli operatori sanitari interessati ad aggiornarsi quotidianamente accedendo al portale AIFA. <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>
- C. Le disposizioni del DL "Cura Italia" centralizzano le procedure per l'approvazione dei protocolli di ricerca clinica e per l'uso compassionevole individuale dei farmaci per COVID 19, ma non aboliscono le disposizioni vigenti in tema di sperimentazione clinica, e quindi anche quelle che riguardano il ruolo dei Comitati Etici periferici.

In particolare, la Conferenza Regionale ritiene che:

- Ogni protocollo di ricerca approvato dal Comitato Etico dello Spallanzani debba essere considerato "parere unico" del centro coordinatore;
- I Comitati Etici dei centri clinici periferici devono esprimere un loro parere di accettazione o non accettazione dello studio, considerando i fattori locali di accettabilità o non accettabilità.

D. La Conferenza Regionale:

- ritiene che vi sia un grande bisogno di acquisire informazioni scientifiche utili per migliorare l'uso sperimentale, l'uso compassionevole e l'uso off-label dei farmaci per i pazienti COVID 19.
- Invita i clinici a considerare l'adesione, ove possibile, ai protocolli di ricerca già approvati (vedi portale AIFA).
- Sollecita, soprattutto i ricercatori clinici, a proporre nuovi protocolli di ricerca per approfondire alcuni temi relativi, ad es., all'ottimizzazione dei medicinali già in sperimentazioni, o per studiare nuovi medicinali. **Questi protocolli dovranno essere valutati da AIFA e dal CE dello Spallanzani.**

E. Il DL "Cura Italia" prevede che il Comitato Etico dello Spallanzani riceva le singole richieste dei medici di utilizzare in modo compassionevole un medicinale per il COVID 19, ma non chiarisce se tale procedura:

- si riferisca esclusivamente ai farmaci già inseriti nella lista pubblicata da AIFA;
- sostituisca totalmente le funzioni dei Comitati Etici territoriali in materia.

In ogni caso, la Conferenza Regionale ritiene che sarebbe cosa utile che le singole richieste di uso compassionevole inviate al CE Spallanzani venissero comunicate anche ai Comitati Etici del Piemonte, ove ciò non comporti un intralcio alle prioritarie prestazioni sanitarie dell'emergenza COVID 19.

Un parziale chiarimento ed una ulteriore incertezza interpretativa derivano dal comunicato pubblicato dall'AIFA in data 26/03/2020: "*COVID-19: precisazioni su definizioni di uso compassionevole e relative applicazioni del decreto legge 18/2020*" (consultabile al link <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-precisazioni-su-definizioni-di-usocompassionevole-e-relative-applicazioni-del-decreto-legislativo-18-2020>).

In questo documento l'uso compassionevole viene distinto in due tipologie con due differenti procedure:

1. **Programma di uso terapeutico:** protocollo clinico predefinito e identico per tutti i pazienti, presentato dalle aziende farmaceutiche, con applicazione di criteri univoci di inclusione, esclusione e schema di trattamento per specifici farmaci somministrati a più pazienti (secondo il DM 7/9/2017).
2. **Uso terapeutico nominale:** tutti gli altri impieghi di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per singoli pazienti nell'ambito di una singola struttura ospedaliera, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico predefinito dall'azienda titolare del farmaco.

Per i programmi di uso terapeutico (di cui alla definizione 1) il parere del Comitato Etico unico nazionale Spallanzani di Roma è formulato in maniera unica con procedura d'urgenza ed è immediatamente applicabile per tutti i centri e tutti i pazienti trattati.

Gli usi terapeutici nominali (di cui alla definizione 2) NON devono essere sottoposti per valutazione al Comitato Etico unico Spallanzani, ma restano assoggettati alla normativa vigente e quindi rimangono di competenza dei Comitati Etici locali.

Tutti i trattamenti (di cui alla definizione 1 o 2) che hanno ricevuto un parere positivo saranno pubblicati sul sito istituzionale dell'AIFA, nell'apposita sezione Emergenza COVID19, consultabile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/programmi-di-uso-compassionevole-covid-19>.

Il sopra richiamato comunicato dell'AIFA non chiarisce se i protocolli per l'uso terapeutico nominale debbano essere necessariamente differenti da quello del/i programma/i approvato/i e gestito/i centralmente dal CE Spallanzani e da AIFA, oppure possa essere sostanzialmente simile, tranne il fatto che l'azienda farmaceutica non lo finanzia con la donazione del farmaco.

La Conferenza Regionale invita i clinici alla estrema prudenza nel proporre l'uso off-label e l'uso compassionevole individuale di nuovi medicinali per i pazienti COVID-19. E' superfluo sottolineare che tali usi debbono essere considerati eccezionali, non motivati da condizionamenti emotivi irrazionali, ma adeguatamente giustificati da un presunto rapporto beneficio/rischio favorevole per il paziente e da un prudente valutazione del costo/beneficio e dell'impatto sul SSN.

- F: La Conferenza Regionale richiama l'attenzione dei medici sulle norme vigenti che richiedono di informare adeguatamente il paziente ed ottenere un valido consenso, ove possibile, prima di:
- utilizzare un medicinale secondo un protocollo di ricerca approvato;
 - prescrivere un medicinale off-label inserito nelle liste della L 648/98;
 - prescrivere un medicinale per un uso compassionevole approvato.

La Conferenza Regionale, per facilitare l'informazione essenziale al paziente e l'acquisizione di un valido consenso quando il medico intenda fare un uso Off-Label o un Uso Terapeutico "Compassionevole" di farmaci per COVID-19, ha predisposto un modello di MODULO SEMPLIFICATO DI INFORMAZIONE E CONSENSO.

Il medico che fa un uso Off-label o richiede al Comitato Etico competente il parere per essere autorizzato all'uso compassionevole dei farmaci per COVID-19, non è obbligato ad adottare tale modello di informazione e consenso, ma in tal caso dovrebbe predisporre uno proprio.

Per facilitare il lavoro burocratico dei medici impegnati nell'assistenza ai pazienti COVID-19, il Comitato Etico competente può adottare ed approvare il Modulo Semplificato, eventualmente modificandolo, e quindi proporlo ai medici che intendono richiedere l'approvazione dell'uso compassionevole o dell'uso off-label di un medicinale per COVID-19.

- G. Il richiamo della Conferenza Regionale ai centri clinici COVID di fornire, ove possibile, i protocolli di gestione terapeutica dei pazienti COVID 19 ha prodotto alcuni risultati positivi che si ritiene utile condividere a livello regionale. In particolare, si tratta dei protocolli:
- "Gestione paziente sintomatico COVID-19", utilizzato dalla Clinica di Malattie Infettive, Università degli studi di Torino, presso l'Ospedale Amedeo di Savoia. (vedi allegato)
 - "Approccio pratico all'immunomodulazione nella gestione paziente sintomatico COVID-19", concordato tra i quattro centri COVID di Torino. (vedi allegato)

Verosimilmente altre proposte di protocollo sono in arrivo e sarà cura della Conferenza condividerle. Ogni Centro Clinico COVID del Piemonte è libero di adottare un proprio protocollo clinico terapeutico, ma la Conferenza Regionale raccomanda vivamente che sia basato sulle conoscenze scientifiche condivise e rispetti i canoni bioetici di autonomia e rispetto della dignità della persona, beneficiabilità e non-maleficenza, giustizia ed equità di accesso alle cure.

Torino 01/04/2020

Il Presidente

Mario Eandi