



Giunta Regionale della Campania  
Direzione Generale per la Tutela della Salute e  
il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

REGIONE CAMPANIA

Prot. 2023. 0143203 16/03/2023 11,53

Mitt. : 500406 Politica del farmaco e dispositivi...

Dest. : AI DIRETTORI GENERALE ASSLL, AAOO, AAOOUU, IRCCS

Classifica : 50.4. Fascicolo : 11 del 2023



- Ai Direttori Generali  
Ai Direttori Sanitari

AA.OO., AA.OO.UU, AA.SS.LL., IRCCS

e, per il Loro tramite

Ai Medici Centri Prescrittori Farmaci Anti-COVID-19  
Ai Medici delle USCA  
Ai Medici di Medicina Generale  
Ai Dipartimenti Farmaceutici  
Ai Referenti DPC delle AA.SS.LL.  
Ai Farmacisti Referenti Aziendali

- A FEDERFARMA  
- A ASSOFARM

E, per il Loro tramite

A tutte le farmacie di comunità

e, pc.

- Al Responsabile Farmacia Centralizzata COVID-19

- Al Presidente della Giunta della Regione Campania  
per il tramite dell'Ufficio di Gabinetto

**Oggetto: Aggiornamento Raccomandazioni AIFA sui farmaci per la gestione domiciliare di COVID-19**

Alla luce della sospensione del farmaco **molnupiravir (Lagevrio®)**, pubblicata in GU n. 62 del 14.03.2023, si inviano in allegato le nuove raccomandazioni AIFA per la gestione dei pazienti domiciliari affetti da COVID-19.

Si sottolinea che attualmente gli unici antivirali autorizzati per il trattamento precoce nei soggetti adulti con COVID-19, che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19, sono il Remdesevir (Veklury®), fiale per via parenterale, e Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®), compresse per via orale.

I responsabili del procedimento  
Dott. Adriano Cristinziano f.to  
Dott. Alessandro Perrella f.to

Il Dirigente Staff 93 -UOD 06  
Dott. Ugo Trama f.to

**RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI**  
**per la gestione domiciliare di COVID-19**  
**Vers. 10 – Agg. 10/03/2023**

**FARMACI SINTOMATICI**

**Terapia sintomatica**

**Paracetamolo o FANS** possono essere utilizzati in caso di febbre o dolori articolari o muscolari (a meno che non esista chiara controindicazione all'uso). Altri farmaci sintomatici potranno essere utilizzati **su** giudizio clinico.

**FARMACI DA UTILIZZARE SOLO IN SPECIFICHE FASI DELLA MALATTIA**

**Antivirali**

Remdesivir – Veklury®  
informazioni per gli operatori sanitari  
<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

Nirmatrelvir/ritonavir – Paxlovid®  
Informazioni per gli operatori sanitari  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/paxlovid>

Sono attualmente autorizzati da EMA due antivirali (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir) per il trattamento di soggetti adulti con COVID-19 che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.

Il paziente **non deve essere ospedalizzato** a causa di COVID-19, deve presentare una forma di **grado lieve-moderato** e almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa:

- Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva
- Insufficienza renale cronica
- 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)
- Immunodeficienza primaria o acquisita
- Obesità (BMI  $\geq 30$ )
- Malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione con concomitante danno d'organo, ictus)
- Diabete mellito non compensato (HbA1c > 9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- Età > 65 anni
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative

Il **remdesivir** è un farmaco antivirale (profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina), già autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare, che ha ottenuto a dicembre 2021 l'autorizzazione per l'estensione di indicazione relativa al trattamento del COVID-19 nei soggetti "che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa".

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.

Il dosaggio raccomandato di remdesivir negli adulti è:

- giorno 1: singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa
- dal giorno 2 in poi: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa.

La durata totale del trattamento deve essere di 3 giorni.

I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento con remdesivir. La somministrazione del farmaco in ambiente ambulatoriale deve essere monitorata secondo la pratica locale. L'utilizzo deve avvenire in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severe, inclusa l'anafilassi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti è prevista la compilazione di un registro web AIFA.

Paxlovid® (nirmatrelvir-ritonavir) è il primo farmaco antivirale orale ad essere stato autorizzato da EMA per il trattamento del COVID-19 in soggetti adulti, non ospedalizzati e ad alto rischio di sviluppare una malattia grave da COVID-19. Il medicinale contiene due principi attivi, nirmatrelvir e ritonavir, presenti in due compresse distinte: nirmatrelvir agisce riducendo la capacità del SARS-CoV-2 di replicarsi nell'organismo, mentre ritonavir (farmaco già da tempo utilizzato nel trattamento dell'infezione da HIV) non ha attività antivirale ma funziona da booster farmacologico prolungando l'azione di nirmatrelvir.

Paxlovid® deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19, non oltre 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Il trattamento consiste nell'assunzione di due compresse di nirmatrelvir e una compressa di ritonavir, due volte al giorno, per 5 giorni.

Per le avvertenze e precauzioni d'impiego si veda il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto - RCP

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf)).

Si richiama l'attenzione dei prescrittori sulla necessità di indagare in maniera accurata l'anamnesi farmacologica del paziente in quanto il ritonavir ha importanti interazioni farmacologiche con molti farmaci, in relazione alle quali nelle informazioni sul prodotto di Paxlovid sono state incluse avvertenze e raccomandazioni. Per un ulteriore supporto nella valutazione delle possibili interazioni farmacologiche si consiglia di consultare il sito: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Per il medicinale Paxlovid è prevista una duplice modalità di prescrizione:

- da parte dello specialista del centro COVID mediante registro web AIFA e distribuzione diretta da parte delle Aziende Sanitarie identificate dalle Regioni
- da parte del MMG mediante ricetta dematerializzata e compilazione del Piano Terapeutico AIFA web e dispensazione attraverso le farmacie di prossimità mediante distribuzione per conto.

<p><b>Anticorpi Monoclonali</b></p>	<p>Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia, autorizzati da EMA per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 nei soggetti ad alto di rischio di progressione a malattia severa, sono: l'associazione casirivimab/imdevimab, il sotrovimab, e l'associazione tixagevimab/cilgavimab.</p> <p>Nelle prime fasi dell'epidemia era stata resa disponibile l'associazione bamlanivimab/etesevimab, ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021), la cui autorizzazione alla distribuzione in emergenza è cessata in data 31 luglio 2022.</p> <p>La popolazione candidabile alla terapia con i tre trattamenti è rappresentata da soggetti di età pari o superiore a 12 anni (e almeno 40 Kg), positivi al SARS-CoV-2, <b>non ospedalizzati</b> per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di <b>grado lieve-moderato</b> e che sono ad alto rischio di COVID-19 severa. Tra i possibili fattori di rischio si includono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• età &gt;65 anni;</li> <li>• avere un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) <math>\geq 30</math>, oppure &gt;95% percentile per età e per genere;</li> <li>• insufficienza renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi;</li> <li>• diabete mellito non controllato (HbA1c <math>\geq 9.0\%</math> o 75 mmol/mol) o con complicanze croniche;</li> <li>• immunodeficienza primitiva o secondaria;</li> <li>• malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)</li> <li>• 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);</li> <li>• Epatopatia cronica</li> <li>• Emoglobinopatie</li> <li>• Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.</li> </ul> <p>COVID-19 deve essere di recente insorgenza (comunque da non oltre 7 giorni). Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.</p> <p>Per tutte le tipologie di trattamento è prevista un'unica somministrazione ai seguenti dosaggi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- casirivimab (600 mg) + imdevimab (600 mg) per via EV; l'associazione può essere somministrata alla stessa posologia per via sottocutanea, qualora la somministrazione endovenosa non sia fattibile e comporti un ritardo nel trattamento.</li> <li>- sotrovimab (500 mg) per via EV</li> <li>- tixagevimab (300 mg)/cilgavimab (300 mg) per via IM, con due iniezioni separate e sequenziali.</li> </ul> <p>Per le modalità e la durata si vedano le informazioni per gli operatori sanitari (<a href="https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali">https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</a>).</p>
<p>casirivimab/imdevimab – Ronapreve® (600/600 mg) informazioni per gli operatori sanitari <a href="https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali">https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</a></p>	
<p>sotrovimab – Xevudy® informazioni per gli operatori sanitari <a href="https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali">https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</a></p>	
<p>tixagevimab/cilgavimab - Evushled® informazioni per gli operatori sanitari <a href="https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali">https://www.aifa.gov.it/uso-degli-anticorpi-monoclonali</a></p>	

La somministrazione deve essere monitorata fino ad un'ora dopo il termine dell'infusione da parte di un operatore sanitario adeguatamente formato ed in grado di gestire eventuali reazioni avverse gravi.

Per la prescrizione ed il monitoraggio degli esiti a 30 giorni è prevista la compilazione di un registro web AIFA.

L'efficacia degli anticorpi monoclonali può essere ridotta nei confronti di alcune varianti virali; di questo si dovrà tener conto in sede di scelta terapeutica anche in relazione alla situazione epidemiologica locale, per la quale si rimanda alle *flash survey* periodicamente pubblicate dall'ISS. Pur non essendo disponibili studi clinici pubblicati, esistono evidenze da studi *in vitro* che valutano l'efficacia neutralizzante dei diversi anticorpi monoclonali. Per avere una visione d'insieme aggiornata dell'efficacia *in vitro* nei confronti delle diverse varianti si raccomanda di consultare il sito della Stanford University (*Stanford University's Coronavirus Antiviral & Resistance Database*; <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/> ), aggiornato in tempo reale e utilizzato come riferimento anche dai principali organismi internazionali. Nell'interpretazione di questi dati occorre considerare che altre caratteristiche intrinseche (quali ad esempio quelle legate alle capacità effettrici dei diversi anticorpi) potrebbero avere un impatto sull'efficacia clinica rispetto alle varianti attualmente prevalenti.

In generale, in base all'avanzamento delle conoscenze, delle disponibilità diagnostiche, delle eventuali difficoltà logistico-organizzative e della situazione epidemiologica potrà essere considerata l'opportunità di determinare la variante virale implicata nell'infezione prima di decidere su quale anticorpo o combinazione di anticorpi monoclonali orientare la scelta terapeutica.

Si sottolinea che questi dati sono in costante evoluzione e che pertanto l'indicazione all'uso di specifici anticorpi monoclonali potrà variare nel tempo in funzione della variante di SARS-CoV-2 prevalente nel Paese e della sua sensibilità ai diversi prodotti disponibili.

#### Corticosteroidi

Scheda Informativa AIFA:

<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento->

L'uso dei **corticosteroidi** è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno. Tale raccomandazione si basa sul fatto che attualmente esistono evidenze di un beneficio clinico di tali farmaci solo in questo setting di pazienti/fase di malattia. Si sottolinea, inoltre, che nella fase iniziale della malattia (nella quale prevalgono i fenomeni connessi alla replicazione virale) l'utilizzo del cortisone potrebbe avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria sviluppata.

della-malattia-covid19

**L'uso dei corticosteroidi a domicilio può essere considerato nei pazienti che presentano fattori di rischio di progressione di malattia verso forme severe, in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda l'ossigenoterapia e qualora non sia possibile nell'immediato il ricovero per sovraccarico delle strutture ospedaliere.**

Lo studio che ha dimostrato la riduzione di mortalità con basse dosi di corticosteroidi ha utilizzato il desametasone al dosaggio di 6 mg per un massimo di 10 giorni. Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti (metilprednisolone 32 mg, prednisone 40mg, idrocortisone 160mg).

È importante, infine, ricordare che in molti soggetti con malattie croniche l'utilizzo del cortisone può determinare importanti eventi avversi che rischiano di complicare il decorso della malattia virale. Valga come esempio a tutti noto, quello dei soggetti diabetici in cui sia la presenza di un'infezione, sia l'uso del cortisone possono gravemente destabilizzare il controllo glicemico.

**Eparine**

L'uso delle eparine (solitamente le eparine a basso peso molecolare) nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.

L'utilizzo routinario delle eparine **non è raccomandato** nei soggetti non ospedalizzati e non allettati a causa dell'episodio infettivo, in quanto non esistono evidenze di un beneficio clinico in questo setting di pazienti / fase di malattia. Nel caso di soggetto allettato possono essere usati i dosaggi profilattici dei vari composti eparinici disponibili.

È importante ricordare che l'infezione da SARS-CoV-2 non rappresenta una controindicazione a continuare la terapia anticoagulante orale (con AVK o NAO) o la terapia antiaggregante anche doppia già in corso.

Scheda Informativa AIFA:

<https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>

#### FARMACI NON RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19

**Molnupiravir – Lagevrio®**

Il **molnupiravir**, un farmaco antivirale (profarmaco metabolizzato all'analogo ribonucleosidico N-idrossicitidina), era stato inizialmente reso disponibile tramite autorizzazione alla distribuzione in emergenza ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 26 novembre 2021 e successive proroghe).

A seguito del parere negativo formulato dal CHMP per la mancata dimostrazione di un beneficio clinico in termini di riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri, in data 10/03/2023 l'Agenzia ha sospeso l'utilizzo del farmaco.

<p><b>Antibiotici</b></p> <p>Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina):  <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a></p>	<p><b>L'utilizzo di antibiotici non è raccomandato per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2.</b></p> <p>Recenti studi clinici randomizzati ben condotti (che nella maggior parte dei casi valutavano l'efficacia dell'azitromicina) hanno dimostrato che l'utilizzo di un antibiotico, da solo o associato ad altri farmaci, con particolare riferimento all'idrossiclorochina, non modifica il decorso clinico della malattia.</p> <p>L'uso di un antibiotico può essere considerato solo quando si sospetta la presenza di una sovrapposizione batterica, in rapporto al quadro clinico generale del paziente.</p> <p>Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.</p>
<p><b>Idrossiclorochina</b></p> <p>Scheda Informativa AIFA:  <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a></p>	<p><b>L'utilizzo di clorochina o idrossiclorochina non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.</b></p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono per una sostanziale inefficacia del farmaco a fronte di un aumento degli eventi avversi, seppure non gravi. Ciò rende negativo il rapporto fra i benefici e i rischi dell'uso di questo farmaco.</p>
<p><b>Lopinavir / ritonavir Darunavir / ritonavir o cobicistat</b></p> <p>Scheda Informativa AIFA:  <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a></p>	<p><b>L'utilizzo di lopinavir / ritonavir o darunavir / ritonavir o cobicistat non è raccomandato né allo scopo di prevenire né allo scopo di curare l'infezione.</b></p> <p>Gli studi clinici randomizzati ad oggi pubblicati concludono tutti per un'inefficacia di questi approcci farmacologici.</p>
<p>Le raccomandazioni fornite riflettono la letteratura e le indicazioni esistenti e verranno aggiornate in relazione alla rapida evoluzione delle evidenze scientifiche. Per un maggiore dettaglio sulle singole schede è possibile consultare il sito istituzionale dell'AIFA al seguente link: <a href="https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19">https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19</a></p> <p>Dalle linee di indirizzo fornite è esclusa l'ossigenoterapia che rappresenta un presidio terapeutico essenziale in presenza di insufficienza respiratoria e per il cui corretto utilizzo si rimanda alle raccomandazioni specifiche. In aggiunta a tali raccomandazioni occorre precisare che i soggetti in trattamento cronico (ad esempio con antipertensivi, ACE-inibitori o statine) è raccomandato che proseguano il loro trattamento fino a differenti disposizioni del proprio medico. I soggetti in trattamento immunosoppressivo cronico in ragione di un precedente trapianto di organo solido piuttosto che per malattie a patogenesi immunomediata, potranno proseguire il trattamento farmacologico in corso a meno di diversa indicazione da parte dello specialista curante.</p>	

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 10 marzo 2023

Sospensione dell'impiego dell'antivirale «Lagevrio» (molnupiravir) per il trattamento del COVID-19. (Determina n. DG/85/2023). (23A01684)

(GU n.62 del 14-3-2023)

## IL SOSTITUTO DEL DIRETTORE GENERALE

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

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

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

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

Visto il decreto del Ministro della salute del 20 gennaio 2023, con il quale la dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, è stata nominata sostituto del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'art. 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 196 del 2022;

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

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

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

Tenuto conto del parere reso da EMA in data 19 novembre 2021 nell'ambito della procedura ai sensi dell'art. 5(3) del regolamento EC n. 726/2004 recante «Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to Member States for unauthorised product Lagevrio (molnupiravir) available for use»;

Visto il decreto del Ministro della salute 26 novembre 2021, recante «Autorizzazione alla temporanea distribuzione farmaci antivirali molnupiravir e paxlovid», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 13 dicembre 2021, n. 295, con cui è stata autorizzata, nelle more del perfezionamento delle procedure finalizzate all'autorizzazione all'immissione in commercio, la temporanea distribuzione del medicinale molnupiravir per il trattamento di COVID-19, privo di una autorizzazione all'immissione in commercio nel territorio europeo e nazionale;

Visto il decreto del Ministro della salute 13 giugno 2022, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 23 giugno 2022, n. 145, recante «Proroga dell'autorizzazione alla temporanea distribuzione del farmaco antivirale molnupiravir e revoca dell'autorizzazione alla temporanea distribuzione del farmaco antivirale paxlovid»;

Visto il decreto del Ministro della salute 2 dicembre 2022, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 23 dicembre 2022, n. 299, recante «Proroga all'autorizzazione alla temporanea distribuzione del farmaco antivirale molnupiravir»;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto del Ministro della salute 26 novembre 2021 succitato, ai sensi del quale «Con successivi provvedimenti, l'Agenzia italiana del farmaco definisce modalita' e condizioni d'impiego dei medicinali di cui al comma 2, in coerenza con la scheda informativa dei prodotti approvata dalla medesima Agenzia»;

Visto l'art. 2, comma 1, del decreto ministeriale 26 novembre 2021 succitato, ai sensi del quale «L'Agenzia italiana del farmaco istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali di cui all'art. 1 e, sulla base della valutazione dei dati di farmacovigilanza, comunica tempestivamente al Ministro della salute la sussistenza delle condizioni per la sospensione o la revoca immediata del presente decreto»;

Considerato il parere della Commissione tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco reso in data 22 dicembre 2021, che ha rilevato che il farmaco «Lagevrio» (molnupiravir) puo' essere reso disponibile per il trattamento di pazienti non ospedalizzati per COVID-19 con malattia lieve-moderata di recente insorgenza (massimo cinque giorni) e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave;

Vista la determina AIFA del 28 dicembre 2021 (determina n. DG/1644/2021), recante: «Definizione delle modalita' e delle condizioni di impiego dell'antivirale "Lagevrio" (molnupiravir)».

Vista la Negative Opinion del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) espressa in data 24 febbraio 2023;

Visto l'esito della rivalutazione condotta dalla Commissione tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco in data 10 marzo 2023, in base al quale esaminata «l'istruttoria predisposta dagli uffici a proposito della decisione del CHMP. Si rileva che quest'ultimo ha espresso un parere negativo, dopo avere valutato la totalita' dei dati disponibili, a causa della mancata dimostrazione di un beneficio clinico di molnupiravir in termini di riduzione della mortalita' e dei ricoveri ospedalieri. Sulla base di tali considerazioni, pur avendo verificato l'assenza di particolari problemi di sicurezza collegati al trattamento, la CTS stabilisce che - analogamente a quanto gia' deciso dalla maggior parte dei paesi europei nei quali era stata prevista una autorizzazione alla distribuzione in emergenza - l'utilizzo di molnupiravir in pazienti Covid-19 debba essere sospeso. La commissione da' mandato agli uffici per l'aggiornamento delle raccomandazioni sul trattamento domiciliare e per l'invio dell'informativa al Ministero della salute.» (Verbale CTS n. 85 dell'8, 9 e 10 marzo 2023);

Determina:

Art. 1

#### Sospensione dell'impiego

1. L'impiego dell'antivirale molnupiravir (LAGEVRIO), prodotto dall'azienda Merck Sharp & Dohme B.V., per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) nei pazienti adulti non ospedalizzati per COVID-19 con malattia lieve-moderata di recente insorgenza e con condizioni cliniche concomitanti che rappresentino specifici fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave e' sospeso.

2. E' altresì sospeso l'accesso alla compilazione del registro di monitoraggio AIFA dell'antivirale molnupiravir da parte dei medici e dei farmacisti operanti nell'ambito delle strutture sanitarie individuate dalle regioni e dalle province autonome, e disponibile all'indirizzo web: <https://registri.aifa.gov.it/>

Art. 2

#### Disposizioni finali

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

Roma, 10 marzo 2023

Il sostituto del direttore generale: Marra