

**Il Comitato Scientifico del Centro Nazionale di Prevenzione e Controllo delle Malattie (CCM), in riunione congiunta con una rappresentanza del Comitato Tecnico Scientifico dell'Agencia Italiana del farmaco (AIFA), ha emanato raccomandazioni e un parere sull'utilità dei farmaci antivirali in una situazione di Pandemia influenzale.**

### **Raccomandazioni**

1. La disponibilità di farmaci specifici contro il virus dell'influenza costituisce un elemento importante nella preparazione della risposta ad un'eventuale pandemia influenzale, purché si tengano presenti le avvertenze e le indicazioni che seguono.
2. Durante un'eventuale pandemia influenzale, i farmaci antivirali servono per il trattamento delle persone che hanno contratto l'influenza da virus pandemico perché possono mitigare la gravità, ridurre il rischio di complicanze e di morte.
3. Durante una pandemia influenzale, i farmaci antivirali possono essere anche impiegati per persone che hanno avuto un contatto stretto con un caso di influenza da cui potrebbero essere state contagiate. In particolare, quest'uso può rivelarsi utile, nelle prime fasi della pandemia, quando la persona esposta al contagio svolge compiti di pubblica utilità, come il personale sanitario e di assistenza.
4. Durante una pandemia influenzale, i farmaci antivirali non sono utili per una chemioprolifassi generalizzata in quanto essi sono utili solo se assunti immediatamente prima di un'esposizione o nel giro di 48 ore dal contatto.
5. Nelle simulazioni di cosa può succedere in caso di pandemia influenzale, è stato messo in evidenza che l'uso di massa dei farmaci antivirali, non è in grado di ridurre in maniera importante il numero dei casi di influenza.
6. Durante una pandemia influenzale, nell'attesa di un eventuale vaccino pandemico, oltre ai farmaci antivirali, altri interventi sono indispensabili per contrastare la diffusione della malattia. In particolare, l'identificazione tempestiva dei casi, assieme al sapiente impiego delle misure tradizionali di limitazione del contagio, come l'isolamento dei casi, l'uso dei dispositivi di protezione individuale, come ad esempio le mascherine o i guanti, nonché l'identificazione tempestiva dei casi di infezione, che può essere migliorata rafforzando la capacità diagnostica di virus pandemici.
7. Considerato che la situazione epidemiologica è in evoluzione e che la ricerca scientifica e tecnologica è in grande fermento è necessario adottare criteri di flessibilità e gradualità nel decidere le quantità di farmaci antivirali ed altri presidi diagnostico-terapeutici da acquisire. In particolare:
  - Gli acquisti da effettuare in questa fase non dovrebbero esaurire le risorse economiche disponibili. In base alle simulazioni messe a punto dal Ministero della Salute, è conveniente acquisire, gradualmente, dosi di antivirali in quantità sufficiente a garantire un numero stimato di 4 milioni di trattamenti.
  - Insieme all'acquisizione di farmaci, affinché questi siano effettivamente disponibili per i malati, durante un'eventuale pandemia, è necessario mettere a punto un piano nazionale elaborato con le Regioni, per lo stoccaggio e la distribuzione nelle farmacie ospedaliere e nei servizi farmaceutici territoriali delle ASL, predisponendo inoltre il necessario coinvolgimento degli operatori sanitari e dei medici ospedalieri e di medicina generale, attraverso attività di aggiornamento ed esercitazioni pratiche.
  - Una parte delle risorse dovrebbe essere dedicata al rafforzamento delle modalità di utilizzo dei farmaci sul territorio, ivi comprese buone strutture di coordinamento a livello di regioni e di ASL, buona competenza degli operatori sanitari, cittadini ben informati.

**Roma 24.10.05**

## **Parere sulla strategia di acquisizione e utilizzo di farmaci antivirali per la pandemia influenzale.**

Le infezioni da virus influenzali possono essere trattate da due tipi di farmaci: gli inibitori M2 (amantidina e rimantidina) e gli inibitori della neuraminidasi (oseltamivir e zanamivir)

**Amantidina e rimantidina** (quest'ultima non registrata in Italia) sono farmaci noti da molti anni per il trattamento della sola influenza A. Somministrati entro le prime 48 ore dai sintomi accorciano la durata della malattia di circa due giorni. Non ci sono dati circa la prevenzione delle complicanze dell'influenza. Tali farmaci hanno avuto un uso molto limitato nella pratica clinica per il rischio di effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale e apparato digerente soprattutto in soggetti giovani. Sono stati segnalati stipiti virali che si sono dimostrati resistenti a questi farmaci, in particolare i ceppi H5N1 isolati recentemente nel Sud-Est asiatico sembrano essere tutti resistenti.

**Oseltamivir e zanamivir**, farmaci appartenenti alla classe degli inibitori della neuraminidasi, sono efficaci contro influenza A e B e sono caratterizzati da migliore tollerabilità. Possono ridurre la gravità della malattia e accorciarne la durata di circa un giorno. Tuttavia, anche per questi farmaci, l'efficacia dipende in modo cruciale dal tempo di somministrazione, che non dovrebbe superare le 48 ore dall'esordio dei sintomi. Per i casi di infezione umana da virus aviario H5N1, questi farmaci possono aumentare le possibilità di sopravvivenza solo se somministrati molto presto. Le indicazioni di uso tra i due principi attivi disponibili sono leggermente differenti: infatti l'oseltamivir a differenza dello zanamivir può essere utilizzato per il trattamento di pazienti con almeno un anno di vita e per la profilassi post-esposizione di soggetti dai 12 anni in poi. Inoltre l'oseltamivir può essere assunto oralmente in una soluzione acquosa, mentre lo zanamivir è disponibile in confezione inalatoria e quindi può essere difficilmente assumibile da alcuni soggetti.

Anche per questi farmaci sono stati descritti ceppi virali resistenti. In una recente segnalazione uno stipite virale resistente all'oseltamivir è risultato sensibile a zanamivir.

Per gli inibitori della neuroaminidasi, i problemi più importanti riguardano le limitate capacità di produzione e i costi elevati.

Alle attuali capacità produttive, malgrado siano state recentemente quadruplicate, si stima sarebbero necessari dieci anni per produrre una quantità di oseltamivir sufficiente per curare il 20% della popolazione mondiale. Il processo di produzione, oltre a essere infatti molto complesso e dispendioso in termini di tempo, non è trasferibile con facilità in nuove strutture.

E' probabile che, alle attuali capacità di produzione, un'eventuale pandemia innescherebbe una domanda di farmaco così elevata da renderlo indisponibile attraverso i normali canali di distribuzione.

Inoltre, molti Paesi hanno già acquisito o prenotato scorte tanto ingenti di questi farmaci da esaurire le attuali capacità produttive; le Aziende farmaceutiche tuttavia hanno annunciato di essere intenzionate ad ampliare questa capacità e si sono quindi rese disponibili ad accettare richieste di ulteriori acquisizioni. Ciononostante, non è prudente dilazionare troppo a lungo le decisioni in merito all'acquisizione di farmaci antivirali.

Un approvvigionamento di questi farmaci dovrebbe essere effettuato in modo da permettere il mantenimento di scorte il più a lungo possibile e curando meticolosamente la distribuzione.

In caso di pandemia l'uso di questi farmaci dovrà essere mirato alla profilassi post-esposizione di pochi soggetti (es. operatori sanitari esposti ad un caso accertato) e alla terapia dei casi identificati nelle prime fasi della pandemia. L'uso massiccio di questi farmaci aumenta il rischio di insorgenza di ceppi resistenti, che si selezionano in misura proporzionale all'uso dei farmaci, ed il rischio di effetti collaterali. Inoltre sarà essenziale monitorare l'utilizzo dei farmaci e i loro effetti collaterali mediante l'Osservatorio sull'impiego dei medicinali e il sistema di Farmacovigilanza dell'AIFA.

Anche nella normale influenza stagionale è consigliabile l'uso appropriato dei farmaci antivirali, allo scopo di ridurre la pressione alla selezione di ceppi resistenti.

La necessità di utilizzare farmaci antivirali per il trattamento dei pazienti sarà dettata dalla gravità dell'espressione clinica delle infezioni. Attualmente, l'elevata letalità dei casi umani di influenza aviaria riportati desta particolare preoccupazione, ma non è al momento possibile prevedere se, in caso di pandemia, il virus provocherà un quadro clinico altrettanto grave.

Secondo le stime del Ministero della Salute i farmaci antivirali potrebbero essere utilizzati nella eventuale pandemia per circa 7 milioni di persone di cui almeno 4 milioni di casi di malattia (il 60% dei casi previsti) ed altri 3 milioni per interventi di profilassi post esposizione. Per questo una stima di una prima quantità di stock di questi farmaci per almeno 4 milioni di cicli potrebbe essere sufficiente.

Bisogna sottolineare che i farmaci antivirali non costituiscono l'unico mezzo di contenimento degli effetti della pandemia.

Le epidemie di influenza si verificano ad ondate successive, per cui alla prima ondata la risposta mirerà a ritardare l'ingresso e il dilagare dell'infezione sul territorio nazionale. Per questo scopo sarà importante utilizzare metodi di contenimento della circolazione dei virus mirati a ridurre le esposizioni individuali dei singoli cittadini, come ad esempio l'isolamento dei pazienti, l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale (come dispositivi di protezione individuale, chiusura scuole etc). Un elemento essenziale in questo contesto sarà la preparazione del personale sanitario e il miglioramento delle informazioni alla popolazione generale che devono essere riconosciute come strumenti di prevenzione al pari dei presidi medici.

In conclusione si concorda sull'opportunità di acquisire una scorta nazionale di farmaci antivirali dislocata a livello periferico per i seguenti motivi:

1. garantire la disponibilità di questi farmaci, in caso di pandemia,
2. la garanzia di una gestione appropriata esclusiva del servizio pubblico di questi farmaci,
3. l'opportunità di concordare con le Regioni piani pandemici territoriali che includano l'utilizzo delle scorte di farmaci ed anche un eventuale rafforzamento con risorse regionali
4. differenziare l'acquisto in funzione delle possibilità di utilizzo.

Alla luce di queste conclusioni quindi lo Stato grazie al Decreto Legge recentemente approvato potrebbe utilizzare immediatamente i due terzi delle risorse per l'acquisizione immediata dei farmaci delle risorse allocate riservandosi di utilizzare la parte rimanente per farmaci o altri interventi di prevenzione e contenimento. L'utilizzo di risorse centrali è sempre da programmare in una prospettiva di sinergia con i piani territoriali prodotti e della evoluzione della situazione epidemiologica nazionale ed internazionale.

Attualmente le scelte strategiche per l'impegno delle risorse disponibili dovranno essere caratterizzate da flessibilità gradualità al fine di poter tener conto dell'evoluzione delle conoscenze cliniche ed epidemiologiche e di innovazioni scientifiche e tecnologiche.