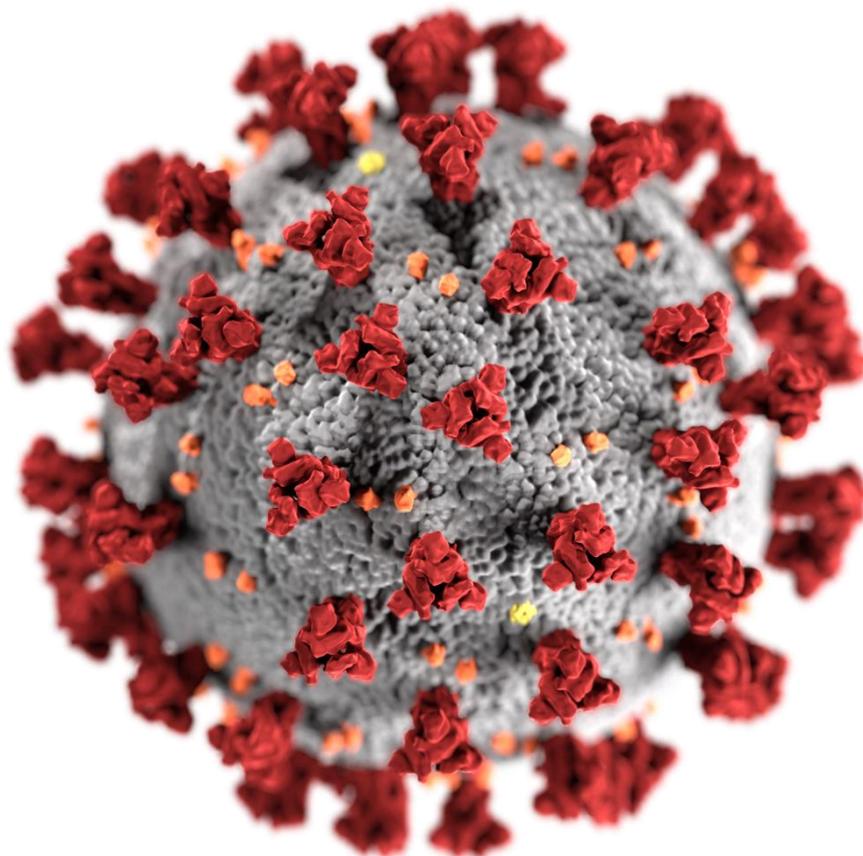


Maggio 2020



# Emergenza COVID-19

**V**: Università  
degli Studi  
della Campania  
*Luigi Vanvitelli*



<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
<b>SICUREZZA.....</b>	<b>2</b>
COMUNICAZIONE EMA SU SICUREZZA DI CLOROCHINA E IDROSSICLOROCHINA .....	2
COMUNICATO AIFA SULLA GESTIONE DEGLI STUDI IN ITALIA .....	3
EMA ISTITUISCE UNA TASK FORCE PER IL COORDINAMENTO E L'APPROCCIO REGOLATORIO RAPIDO SUI TRATTAMENTI PER LA COVID-19....	5
COMUNICAZIONE AIFA SU CLOROCHINA E IDROSSICLOROCHINA.....	6
COMUNICATO EMA: NON INTERROMPERE LE TERAPIE ANTI-IPERTENSIVE, CARDIOVASCOLARI O RENALI DURANTE LA PANDEMIA .....	8
<b>EFFICACIA .....</b>	<b>9</b>
AIFA AUTORIZZA IL PROGRAMMA DI USO TERAPEUTICO COMPASSIONEOLE DEL MEDICINALE REMDESIVIR.....	9
AIFA AUTORIZZA IL PROGRAMMA DI USO TERAPEUTICO COMPASSIONEOLE DEL MEDICINALE CANAKINUMAB.....	11
AIFA AUTORIZZA IL PROGRAMMA DI USO TERAPEUTICO COMPASSIONEOLE DEL MEDICINALE RUXOLITINIB .....	13
LE AGENZIE REGOLATORIE MONDIALI SOTTOLINEANO LA NECESSITÀ DI OTTENERE PROVE SOLIDE SUI TRATTAMENTI PER COVID-19 .....	15
I FARMACI IN SPERIMENTAZIONE DI CUI NON SI PARLA: QUALI I PIÙ PROMETTENTI?.....	16
<b>SPERIMENTAZIONI CLINICHE APPROVATE DA AIFA .....</b>	<b>18</b>
AIFA APPROVA DUE NUOVE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E UN PROGRAMMA D'USO COMPASSIONEOLE .....	19
BARCIVID – STUDIO SULL'UTILIZZO DI BARICITINIB (22/04/2020).....	21
INHIXACOVID – STUDIO SULL'UTILIZZO DI ENOXAPARINA (22/04/2020).....	22
COLCOVID – STUDIO SULL'UTILIZZO DI COLCHICINA (20/04/2020).....	23
COLVID-19 – STUDIO RANDOMIZZATO SULL'UTILIZZO DI COLCHICINA (11/04/2020) .....	24
SOLIDARITY (REMDESIVIR E LOPINAVIR/RITONAVIR DA SOLO O IN COMBINAZIONE CON INTERFERONE BETA), CLOROCHINA E IDROSSICLOROCHINA – STUDIO RANDOMIZZATO OMS (09/04/2020).....	26
HYDRO-STOP - SOMMINISTRAZIONE PRECOCE DI IDROSSICLOROCHINA - ASUR-AVS ASCOLI PICENO (08/04/2020) .....	27
TOCILIZUMAB 2020-001154-22 (TOCILIZUMAB) - F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. (30/03/2020) .....	29
RCT-TCZ-COVID-19 (TOCILIZUMAB) - AUSL – IRCSS DI REGGIO EMILIA (27/03/2020) .....	31
SARILUMAB COVID-19 (SARILUMAB) - SANOFI-AVENTIS RECHERCHE & DÉVELOPPEMENT (26/03/2020).....	32
SOBI.IMMUNO-101 (EMAPALUMAB/ ANAKINRA) – SOBI (25/03/2020) .....	33
TOCIVID-19 (TOCILIZUMAB) - ISTITUTO NAZIONALE TUMORI, IRCSS, FONDAZIONE G. PASCALE DI NAPOLI (22/03/2020) .....	34
GS-US-540-5773 E GS-US-540-5774 (REMDESIVIR) – GILEAD (11/03/2020).....	36
<b>FOCUS SPERIMENTAZIONE CLINICA IN CORSO IN REGIONE CAMPANIA.....</b>	<b>37</b>
TOCIVID-19 (TOCILIZUMAB) – ISTITUTO NAZIONALE TUMORI, IRCSS, FONDAZIONE G. PASCALE DI NAPOLI.....	37
<b>SCHEDE INFORMATIVE.....</b>	<b>38</b>
SCHEDE INFORMATIVE AIFA SU EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE.....	39
SCHEDE INFORMATIVE AIFA SU AZITROMICINA .....	42
SCHEDE INFORMATIVE AIFA SU DARUNAVIR/COBICISTAT .....	45
SCHEDE INFORMATIVE AIFA SU IDROSSICLOROCHINA .....	47
SCHEDE INFORMATIVE AIFA SU LOPINAVIR/RITONAVIR.....	51
<b>FARMACOVIGILANZA.....</b>	<b>54</b>
SEGNALAZIONE DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A MEDICINALI USATI IN PAZIENTI COVID.....	55
AGGIORNAMENTO DEL WORKSHOP ICMRA SUGLI STUDI OSSERVAZIONALI TRAMITE REAL WORD DATA .....	56
NUMERO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA DA FARMACI UTILIZZATI PER INFEZIONE DA COVID-19 IN REGIONE CAMPANIA NEL PERIODO FEBBRAIO 2020-APRILE 2020.....	58
<b>APPROFONDIMENTO: PANORAMICA SUI POTENZIALI VACCINI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE .....</b>	<b>59</b>

# Introduzione

L'infezione da SARS-CoV-2 rappresenta una delle più grandi emergenze sanitarie di interesse internazionale verificatesi negli ultimi anni e attualmente non esiste un farmaco specifico per prevenire o curare la malattia da coronavirus (COVID-19). Tuttavia, ci sono molte iniziative e molti investimenti che mostrano una coalizione scientifica globale per trovare rapidamente soluzioni adeguate da utilizzare nei pazienti ospedalizzati e in particolare in quelli in condizioni più critiche, al fine di controllare questa improvvisa emergenza.

In Italia, all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e alla sua Commissione Tecnico Scientifica (CTS) è stato attribuito il compito di valutare i protocolli degli studi clinici dei farmaci utilizzati nei pazienti COVID-19. Un gran numero di farmaci è attualmente utilizzato in tutto il mondo per uso *off-label* o per uso compassionevole in pazienti con diagnosi conclamata di COVID-19. AIFA ha intrapreso alcune tempestive azioni per favorire l'accesso precoce alle terapie e facilitare la conduzione di studi clinici sull'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie utilizzate per il trattamento della malattia da COVID-19.

In questa sezione sono raccolte tutte le informazioni relative alle sperimentazioni in corso, ai farmaci utilizzati al di fuori delle sperimentazioni cliniche e ai profili di sicurezza ed efficacia dei farmaci approvati in Italia per il trattamento della SARS-CoV-2. Inoltre, è possibile consultare le schede informative dei farmaci utilizzati per emergenza COVID-19 e relative modalità di prescrizione consultabili sul sito AIFA nella sezione "*Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19*".

In tale contesto, la UOD 06 Politica del farmaco e dispositivi della Regione Campania (Dirigente: Dott. Ugo Trama) e il Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Regione Campania (Responsabile: Prof.ssa Annalisa Capuano) è stato stilato il presente documento utile a migliorare le conoscenze sul profilo rischio/beneficio dei farmaci utilizzati nell'emergenza COVID-19 così da poter contribuire correttamente alla definizione del loro profilo di tollerabilità.

# Sicurezza

## Comunicazione EMA su sicurezza di cloroquina e idrossicloroquina

In data 23/04/2020, di concerto con il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), EMA ha rilasciato una comunicazione di sicurezza sull'impiego di cloroquina e idrossicloroquina nel trattamento di pazienti con COVID-19 [1].

Come ormai noto, nel contesto di questa pandemia tali medicinali, autorizzati come antimalarici e per alcune malattie autoimmuni, sono stati utilizzati nel trattamento dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 nell'ambito di studi clinici o specifici protocolli di ricerca concordati a livello nazionale. Tuttavia, a fronte del fatto che i benefici non sono ancora stati dimostrati, non si deve trascurare la problematica di sicurezza di questi farmaci. Cloroquina o idrossicloroquina possono causare eventi avversi gravi di natura epatica, renale, ma anche sul sistema nervoso centrale oltre che a livello cardiaco, anche alle dosi raccomandate nella scheda tecnica. Inoltre, recenti studi condotti su pazienti COVID-19 hanno riportato gravi disturbi del ritmo cardiaco, in alcuni casi fatali, in particolare se

assunti a dosaggi alti o in associazione con l'antibiotico azitromicina [2,3].

Considerato che le sperimentazioni cliniche in corso su COVID-19 testano dosaggi più elevati di quelli raccomandati per le indicazioni autorizzate, non si può escludere che dosi più elevate possano aumentare il rischio di comparsa di queste reazioni, inclusa un'anomala attività elettrica che influisce sul ritmo cardiaco (prolungamento del tratto QT).

Pertanto, si ricorda agli operatori sanitari di segnalare eventuali reazioni avverse alle rispettive autorità regolatorie nazionali e si raccomanda ai pazienti di NON utilizzare tali farmaci senza prescrizione e senza supervisione del medico.

L'EMA e le autorità nazionali competenti stanno monitorando attentamente la situazione e hanno aumentato la sorveglianza sulla sicurezza dei medicinali impiegati nel trattamento di COVID-19, tramite la costituzione della task force, al fine di agire

tempestivamente quando necessario.

### Bibliografia

1. AIFA  
([https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.04.23\\_IT\\_com-EMA\\_cloroquina.pdf/a8dd71b5-e104-c236-4c73-236ea4a59d9e](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.04.23_IT_com-EMA_cloroquina.pdf/a8dd71b5-e104-c236-4c73-236ea4a59d9e))
2. Mayla Gabriela Silva Borba, Fernando Fonseca Almeida Val, Vanderson Sousa Sampaio et al. *Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study)*.
3. Lane J.C.E., Weaver J., Kosta K. et al. *Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study*.

# Comunicato AIFA sulla gestione degli studi in Italia

In data 07/04/2020, AIFA ha pubblicato un comunicato relativo alla gestione delle sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali in Italia a seguito delle misure restrittive eccezionali introdotte dal Governo italiano nell'ambito del contrasto alla pandemia da COVID-19 [1]. Al fine di una corretta gestione nella conduzione degli studi clinici, si invita a consultare la *Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic* pubblicata sul sito della Commissione Europea, EudraLex Volume 10 Clinical trials: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol10\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol10_en).

## **Modalità di sottomissione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali**

Facendo seguito a quanto già indicato nel precedente comunicato [2], AIFA chiarisce che, anche nel periodo di emergenza dovuta a COVID-19, la sottomissione di richieste di autorizzazione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali deve avvenire, in accordo alla normativa vigente, tramite l'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica (OsSC). Per i dettagli relativi alle istanze presentate per via telematica, si rimanda al sito: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/istanze-presentate-all-agenzia-italiana-del-farmaco-per-via-telematica-modalita-di-assolvimento-dell-imposta-di-bollo>. Inoltre, non è accettabile la sottomissione di richieste di autorizzazione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali tramite e-mail, ad eccezione degli studi su COVID-19 che possono essere trasmessi ad

[apa@pec.aifa.gov.it](mailto:apa@pec.aifa.gov.it) (in cc a [sperimentazione.clinica@aifa.gov.it](mailto:sperimentazione.clinica@aifa.gov.it)) in caso di impossibilità a procedere via OsSC.

## **Modalità di sottomissione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali per studi sul trattamento della COVID-19**

Relativamente alla sottomissione di sperimentazioni cliniche inerenti il trattamento in generale della COVID-19, è necessario attenersi a quanto indicato nella circolare pubblicata sul sito AIFA (<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/circolare-sulle-procedure-semplificate-per-gli-studi-e-gli-usi-compassionevoli-per-l-emergenza-da-covid-19>), come previsto dall'art.17 del Decreto Legge del 17 marzo 2020, n.18 denominato "Cura Italia". Sulla base del suddetto Decreto Legge, i protocolli di studio sono preliminarmente valutati dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA e successivamente approvati, dopo valutazione dell'Autorità competente AIFA (Ufficio Sperimentazione Clinica) e del Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, identificato come Comitato etico unico nazionale per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano e dei dispositivi medici per pazienti con COVID-19. A tal riguardo, AIFA fa presente che il Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, dovendo rilasciare il parere unico nazionale, deve essere individuato come Comitato etico coordinatore e

pertanto il centro coordinatore dovrà essere individuato nell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma. Inoltre, si comunica che in accordo al comma 2, secondo periodo dell'art.17 del succitato Decreto Legge, sarà cura dell'AIFA provvedere all'invio del protocollo e della sinossi dello studio in oggetto alla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) ai fini della sua preliminare valutazione. I centri che oltre all'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma saranno coinvolti nello studio verranno inseriti come satelliti nella sezione G.2 della Clinical Trial Application e i relativi Comitati etici di riferimento, sebbene non formalmente chiamati ad esprimersi, dovranno accettare il parere unico del Comitato etico nazionale tramite compilazione dell'Appendice 8 qualora la CTA sia stata sottomessa fin dall'inizio via OsSC.

## **Anche gli studi osservazionali farmacologici prospettici devono essere sottomessi ad AIFA e al Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma.**

I protocolli di studio osservazionale farmacologico saranno inviati contemporaneamente ad AIFA alla casella di posta [apa@pec.aifa.gov.it](mailto:apa@pec.aifa.gov.it) ([sperimentazione.clinica@aifa.gov.it](mailto:sperimentazione.clinica@aifa.gov.it) e [info\\_rso@aifa.gov.it](mailto:info_rso@aifa.gov.it) in cc), e al Comitato etico nazionale ([comitatoetico@inmi.it](mailto:comitatoetico@inmi.it)).

## **Modalità di comunicazione di provvedimenti indifferibili che modificano l'esecuzione o la gestione delle sperimentazioni cliniche per rispettare le misure in atto a causa della Covid-19**

Nel caso in cui, per limitare il rischio di contagio da SARS-CoV-2, si mettano in atto provvedimenti indifferibili che modificano l'esecuzione o la gestione delle sperimentazioni cliniche (comprese le modifiche temporanee al protocollo), per rispettare le misure in atto a causa della COVID-19, dovrà essere presentato ai soli Comitati etici dei centri coinvolti (in cui sono seguiti i pazienti interessati) un emendamento sostanziale notificato, ai fini di garantire una accurata tracciatura di tutte le deviazioni, ma anche di favorire l'implementazione rapida delle misure senza determinare aggravio ulteriore alle strutture interessate. Maggiori dettagli sulle modalità di comunicazione all'Autorità competente e ai Comitati etici delle azioni intraprese o da intraprendere a tutela dei soggetti in sperimentazione clinica, sono riportati al punto 6 della Guidance on the Management of Clinical Trials

during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic.

Nel comunicato, AIFA offre nuove indicazioni relative alla possibilità di gestione di attività relative alla sperimentazione clinica al di fuori del centro sperimentale. Purché compatibili con la fattibilità al domicilio del soggetto, può essere presa in considerazione l'effettuazione di procedure direttamente a casa del paziente, effettuate dal personale del centro sperimentale o da parti terze. Tali attività di home health care possono comprendere sia procedure cliniche non effettuabili altrimenti (es.: raccolta eventi avversi, segni vitali, etc.), sia la somministrazione di terapie non autosomministrabili (ad es. infusive).

Infine, nel comunicato AIFA sono riportate informazioni relative alla gestione del farmaco

sperimentale, al monitoraggio delle sperimentazioni cliniche e all'effettuazione di analisi cliniche e/o indagini strumentali (TAC, RMN, RX) essenziali per la sicurezza dei soggetti.

## **Bibliografia**

1. AIFA – *Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (07/04/2020)* – [https://www.aifa.gov.it/-/gestione-degli-studi-clinici-in-italia-in-corso-di-emergenza-covid-19-coronavirus-disease-19-07-04-2020-](https://www.aifa.gov.it/-/gestione-degli-studi-clinici-in-italia-in-corso-di-emergenza-covid-19-coronavirus-disease-19-07-04-2020)
2. AIFA – *Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (12/03/2020)* – <https://www.aifa.gov.it/-/gestione-degli-studi-clinici-in-italia-in-corso-di-emergenza-covid-19-coronavirus-disease-19->

# EMA istituisce una task force per il coordinamento e l'approccio regolatorio rapido sui trattamenti per la COVID-19

In data 31/03/2020, l'Agenzia Europea dei Medicinali ha pubblicato obiettivi e composizione della Task Force europea, istituita per contrastare la pandemia da COVID-19 (CoronaVirus Disease-EMA Task Force - COVID-ETF). Tale task force assisterà gli Stati membri e la Commissione Europea nella gestione dei piani di sviluppo delle procedure di autorizzazione e monitoraggio della sicurezza dei farmaci e dei vaccini destinati rispettivamente al trattamento e alla prevenzione della COVID-19. L'obiettivo primario della COVID-ETF è attingere alle competenze delle agenzie regolatorie dei medicinali europee per garantire una rapida e coordinata risposta alla pandemia. Pertanto, la COVID-ETF svolgerà la propria attività attraverso:

- Valutazione dei dati scientifici disponibili sui medicinali per il contrasto della COVID-19 e l'identificazione di possibili farmaci promettenti;

- Richiesta di dati aggiuntivi agli sviluppatori e interazione preliminare per l'analisi di tali dati;
- Supporto scientifico in collaborazione con il *Clinical Trials Facilitation and Coordination Group* (CTFG) per facilitare gli studi clinici condotti nell'UE;

- Feedback sui piani di sviluppo dei medicinali per il trattamento della COVID-19 quando non è possibile condurre formalmente una consulenza scientifica rapida;

- Consulenza dello Scientific Advice Working Party (SAWP) o del Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) per il parere scientifico formale e la valutazione dei prodotti e contribuire alle attività del Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) sulle questioni di sicurezza relative alla COVID-19;

- Stretta cooperazione con le parti interessate, le organizzazioni europee e internazionali.

La COVID-ETF è presieduta dal responsabile scientifico dell'EMA per la pandemia COVID-19 e comprende, nello specifico, i presidenti (o vice) del CHMP, del Comitato Pediatrico, del PRAC, dello SAWP, del Vaccine Working Party (VWP) e dell'Infectious Disease Working Party (IDWP). La Task Force si riunirà in incontri periodici programmati e, quando richiesto, saranno organizzate delle riunioni *ad hoc* e rimarrà attiva fino al termine dell'emergenza pandemica.

## Bibliografia

1. *European Medicines Agency. Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF). Disponibile al seguente link: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf)*

# Comunicazione AIFA su cloroquina e idrossicloroquina

In data 31/03/2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha inviato una Nota Informativa Importante agli operatori sanitari per far chiarezza sull'uso appropriato e sulla sicurezza di cloroquina ed idrossicloroquina nell'impiego per la terapia dei pazienti COVID-19 [1]. Ad oggi, questi farmaci sono autorizzati a livello nazionale per il trattamento della malaria e di alcune malattie autoimmuni, come lupus erythematosus e artrite reumatoide. Alla luce di dati di laboratorio che hanno mostrato un'attività contro i coronavirus, incluso SARS-CoV-2, e alla luce di studi di efficacia confermati da osservazioni cliniche preliminari su pazienti con infezione da SARS-CoV2, il loro utilizzo in ITALIA per il trattamento (e non per la prevenzione) delle infezioni da SARS-CoV2 è stato autorizzato a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale con Determinazione AIFA del 17 marzo 2020.

Tuttavia, considerato anche il noto problema di sicurezza relativo alla cardiotoxicità, si rendono necessari studi clinici per comprovare le reali efficacie di questi trattamenti.

Infatti, durante l'utilizzo del farmaco in pazienti affetti da COVID-19 a livello mondiale, sono stati osservati casi di prolungamento dell'intervallo QT, pertanto è fondamentale prima della prescrizione un'attenta valutazione del paziente, in particolare nei casi di disturbi della conduzione cardiaca, carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo) o presenza di altre terapie concomitanti.

AIFA raccomanda a tutti i prescrittori di attenersi alle controindicazioni, precauzioni d'uso e sovradosaggio, riportate nel Riassunto delle Caratteristiche di Cloroquina Bayer

(cloroquina) e di Plaquenil (idrossicloroquina).

Di seguito si riassumono le informazioni di sicurezza, quasi totalmente sovrapponibili per entrambi i farmaci. Per la versione integrale si rimanda agli RCP presenti nella Banca Dati Farmaci dell'AIFA.

## **PLAQUENIL**

**(IDROSSICLOROCHINA)** è controindicato in pazienti con retinopatie, alterazioni retiniche e del campo visivo e maculopatie preesistenti, e nei bambini di età inferiore a 6 anni (o con peso inferiore a 31 Kg).

Deve essere usato con cautela nei pazienti con prolungamento del QT congenito o acquisito e documentato e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare l'intervallo QT tra cui insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, condizioni proaritmiche, storia di disritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette, durante somministrazione concomitante con agenti che prolungano l'intervallo QT, perché può portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari.

In pazienti trattati con PLAQUENIL, sono stati segnalati casi di cardiomiopatia, con conseguente scompenso cardiaco, alcuni dei quali ad esito fatale. È consigliato il monitoraggio clinico per i segni e i sintomi di cardiomiopatia e se si evidenziano disordini di conduzione (blocco di branca/blocco atrio-ventricolare) così come ipertrofia biventricolare. Il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

Deve essere usato con cautela anche nei pazienti con

insufficienza epatica o renale, disturbi gastrointestinali, neurologici o ematologici; pazienti con ipersensibilità alla chinina; in caso di deficit della glucosio-6-fosfato deidrogenasi, di porfiria e di psoriasi. Potrebbe essere controllata la dose da somministrare.

## **CLOROCHINA BAYER** è

controindicata nei pazienti affetti da retinopatia o da alterazioni del campo visivo, da patologie degli organi ematopoietici, da carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo; sintomo: anemia emolitica), da miastenia grave, in corso di gravidanza (eccetto che per la profilassi ed il trattamento della malaria) e durante l'allattamento, nei pazienti con psoriasi, porfiria (anomalia metabolica), epilessia, gravi nefropatie ed epatopatie.

Come per Plaquenil, Cloroquina Bayer deve essere usato con cautela in pazienti con prolungamento del tratto QT, con cardiomiopatia e quando si manifestano segni di aritmia o di cardiomiopatia durante il trattamento, il farmaco va immediatamente interrotto (ed eseguita ECG in caso di aritmia).

L'intossicazione acuta da cloroquina (dopo sovradosaggi elevati di 2-5 g) può causare la morte entro 1-3 ore per arresto cardiocircolatorio e respiratorio. Lo stadio prodromico è caratterizzato da cefalea, disturbi visivi e alterazione del ritmo cardiaco. La caduta della pressione arteriosa può essere seguita da uno stato di shock, con perdita di coscienza e convulsioni.

In caso di intossicazione grave possono manifestarsi complessi QRS di maggiore ampiezza, bradiaritmie, ritmo nodale, prolungamento del QT, blocco atrioventricolare, tachicardia

ventricolare, torsioni di punta, fibrillazione ventricolare.

In generale, per quanto riguarda la cloroquina, si ha un aumento della frequenza di eventi avversi quando somministrata insieme ad altre terapie di base. Altre interazioni sono sintetizzate in basso.

Si invitano gli operatori sanitari a segnalare qualsiasi reazione avversa associata all'uso - in monoterapia o in terapia concomitante - di Cloroquina

Bayer e Plaquenil in conformità con il sistema nazionale di segnalazione spontanea.

L'Agenzia ricorda che la segnalazione delle sospette reazioni avverse è uno strumento indispensabile per confermare rapidamente un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego, ancor di più in situazioni di emergenza

sanitaria come quella che stiamo vivendo.

#### **Bibliografia**

1. [https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1097058/2020.03.31\\_NII\\_cloroquina\\_idrossicloroquina\\_GP\\_consolidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767](https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1097058/2020.03.31_NII_cloroquina_idrossicloroquina_GP_consolidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767)

# Comunicato EMA: non interrompere le terapie anti-ipertensive, cardiovascolari o renali durante la pandemia

Alla luce delle recenti notizie rimbalzate dalle pubblicazioni scientifiche ai media sul potenziale effetto di alcuni farmaci sul peggioramento della malattia da coronavirus (COVID-19), in data 27/03/2020, l'EMA ha ritenuto necessario diffondere un comunicato in cui consiglia di non sospendere né modificare le terapie in corso a base di farmaci quali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e i bloccanti del recettore per l'angiotensina (sartani), comunemente usati in pazienti con ipertensione, insufficienza cardiaca o renale.

Attualmente, come anche sottolineato da esperti tra cui la Società europea di Cardiologia e la Società italiana di Farmacologia [2-3-4], non vi sono evidenze di studi clinici o epidemiologici che stabiliscano una correlazione tra gli ACE-inibitori o i sartani e il peggioramento della malattia da COVID-19.

L'EMA monitora strettamente la situazione e collabora con le parti interessate per coordinare gli studi epidemiologici sugli effetti degli ACE-inibitori e dei sartani nei pazienti affetti da COVID-19.

Pertanto, l'Agenzia si sta muovendo in maniera proattiva contattando ricercatori per avviare studi con l'obiettivo di stabilire come il nuovo-coronavirus si riproduca nell'organismo, interagisca con il sistema immunitario e provochi la sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), e valutare se l'uso di ACE-inibitori e sartani possa aggravare la prognosi della malattia COVID-19.

Ribadendo che ad oggi non esistono evidenze cliniche a supporto, una

delle ipotesi alla base del peggioramento della malattia in seguito all'uso di ACE-inibitori e sartani potrebbe essere l'aumento dell'attività del virus. Questi medicinali interagendo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), possono aumentare l'espressione genica dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) cardiaco che sembra essere utilizzato come bersaglio dal nuovo-coronavirus per penetrare nelle cellule umane. Tuttavia, le interazioni del virus con il sistema RAAS nell'organismo sono complesse e non completamente note.

L'Agenzia europea contribuisce inoltre a coordinare ricerche urgenti in corso ed è pienamente impegnata a informare i cittadini in merito a qualsiasi sviluppo in questo ambito.

Altri farmaci segnalati come potenziali fattori che possono aggravare la malattia da COVID-19 sono i corticosteroidi e gli antinfiammatori non steroidei (FANS), sui quali recentemente le Agenzie regolatorie e società scientifiche come la Società Italiana di Farmacologia si sono espresse [5-6].

È importante che, in caso di dubbi o incertezze sui farmaci, i pazienti si rivolgano al loro medico o farmacista e non interrompano la consueta terapia senza aver prima consultato un operatore sanitario. I medicinali devono essere prescritti e utilizzati conformemente alla valutazione clinica, tenendo debitamente conto delle avvertenze e delle altre informazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto

(RCP) e nel foglio illustrativo, nonché delle indicazioni fornite dall'OMS e dagli organismi nazionali e internazionali competenti. Nell'ambito del network europeo di regolamentazione dei medicinali, necessità sull'uso sicuro dei farmaci sono esaminate nel momento in cui emergono. Ogni nuovo parere emesso è opportunamente divulgato attraverso l'EMA e le autorità nazionali competenti. L'EMA fornirà ulteriori informazioni, se del caso.

## Bibliografia

1. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600\(20\)30116-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(20)30116-8.pdf)
2. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-onhypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-onhypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
3. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-reusing-raas-antagonists-in-covid-19>
4. [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/119/Usodi\\_ACE-inibitori\\_Sartani....pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/119/Usodi_ACE-inibitori_Sartani....pdf)
5. [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/124/Documento\\_FANS\\_Finale.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/124/Documento_FANS_Finale.pdf)
6. [http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=930:emergenza-covid-19-farmaci-antinfiammatori-non-steroidi-e-gravi-complicanze-dell-infezione&catid=72:farmacovigilanza&Itemid=485&lang=it](http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com_content&view=article&id=930:emergenza-covid-19-farmaci-antinfiammatori-non-steroidi-e-gravi-complicanze-dell-infezione&catid=72:farmacovigilanza&Itemid=485&lang=it)

# AIFA autorizza il programma di uso terapeutico compassionevole del medicinale remdesivir

In data 11/04/2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha aggiornato l'elenco dei farmaci che rientrano in programmi di uso compassionevole per il trattamento di COVID-19. In particolare, è stato inserito il farmaco antivirale remdesivir ad uso compassionevole per il trattamento della polmonite da COVID-19 [1].

Remdesivir è un antivirale sviluppato da Gilead e approvato in Europa nel 2016 con la designazione di farmaco orfano [2]. È un profarmaco nucleotidico che viene metabolizzato a livello intracellulare in un analogo dell'adenosina trifosfato che agisce inibendo l'RNA polimerasi virale. Ha un ampio spettro d'azione, infatti si è mostrato attivo contro filovirus (ebolavirus e virus marburg), coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV e CoV) e paramyxovirus (RSV, virus Nipah e virus Hendra). La raccomandazione d'uso di remdesivir nel trattamento di COVID-19 è giustificata dai risultati dei test in vitro e in vivo che hanno dimostrato un'attività contro SARS-CoV-2 e altri coronavirus come MERS-CoV e SARS-CoV [2].

Relativamente all'uso di remdesivir per uso compassionevole in pazienti con COVID-19, si deve considerare quanto segue:

- Il profilo farmacocinetico di remdesivir (valutato con somministrazioni per infusione endovenosa di 30 minuti sui primati non umani e altre specie animali) indica livelli elevati e persistenti del metabolita attivo a livello delle cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC);
- I dati relativi alla sicurezza e all'efficacia di remdesivir sui pazienti

con COVID-19 sono pochi, ma alcuni articoli sottolineano il miglioramento sia del quadro clinico che dell'efficacia antivirale [4–7];

- Remdesivir ha mostrato un profilo di tollerabilità favorevole in circa 500 soggetti (volontari sani in studi di Fase I e pazienti con infezione da ebolavirus).

Il regime posologico proposto prevede la somministrazione endovenosa al primo giorno di 200 mg seguita da dosi di mantenimento di 100 mg dal secondo giorno fino al decimo. La durata del trattamento raccomandata è di 10 giorni.

I pazienti che possono accedere al piano terapeutico per uso compassionevole con remdesivir devono avere almeno 18 anni di età, essere ospedalizzati con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, avere necessità di ventilazione meccanica e valori di ALT  $\leq 5 \times$  ULN.

Il piano terapeutico non è indicato in pazienti con insufficienza multiorgano, insufficienza renale, requisiti pressori sfavorevoli e in gravidanza.

Il programma terapeutico ad uso compassionevole con remdesivir nei pazienti con polmonite da COVID-19 è attivo in 10 centri clinici italiani. L'intera documentazione è disponibile sul sito AIFA nella sezione "Programmi di uso compassionevole – COVID-19" [1].

Inoltre, remdesivir è in corso di valutazione anche in due studi randomizzati di fase 3 (GS-US-540-5773 Study: Remdesivir in Participants with Moderate

COVID-19 e GS-US-540-5774 Study: Remdesivir in Participants with Severe COVID-19) di cui è disponibile un aggiornamento nella relativa documentazione, pubblicata sul sito AIFA nella sezione "Sperimentazioni cliniche - COVID-19" [8].

## Bibliografia

1. AIFA – Emergenza COVID-19 (<https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-aifa-autorizza-programma-di-uso-compassionevole-con-remdesivir>)
2. EMA – Orphan designations (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161615>)
3. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) In Vitro. *Cell research* 2020;30:269-71.
4. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020.
5. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley C, et al. Supplementary appendix: first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. [Preprint]. medRxiv 2020a.
6. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley C, et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. [Preprint]. medRxiv 2020b.
7. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a retrospective observational study. [Manuscript]. *Lancet* 2020.

8. AIFA – Sperimentazioni cliniche -  
COVID-19

(<https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>)

# AIFA autorizza il programma di uso terapeutico compassionevole del medicinale canakinumab

In data 9/04/2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha aggiornato l'elenco dei farmaci che rientrano in programmi di uso compassionevole per il trattamento di COVID-19. In particolare, è stato autorizzato canakinumab ad uso compassionevole per il trattamento della sindrome da rilascio delle citochine (CRS) in pazienti con polmonite grave da COVID-19 [1].

Canakinumab è un anticorpo monoclonale umano anti-interleuchina (IL)-1 beta, sviluppato da Novartis e approvato nei paesi dell'UE con il nome di Ilaris® per il trattamento della febbre periodica auto infiammatoria, della malattia di Still e dell'artrite gottosa [2]. Il medico richiedente il trattamento prima di fare domanda di accesso al farmaco per uso compassionevole deve considerare che:

- ad oggi non ci sono esperienze cliniche sul trattamento con canakinumab nella CRS né in pazienti con polmonite da COVID-19. Tuttavia, il rationale d'uso del farmaco si basa sulla sua potenziale efficacia in pazienti COVID-19 con polmonite associata ad elevati livelli di IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, di fattore stimolante le colonie di granulociti, di IP-10 (proteina 10 inducibile dall'interferone gamma), di MCP-1 (proteina-1 chemoattrattiva dei monociti), di MIP-1 (proteina 1- $\alpha$  macrofagica infiammatoria) e di TNF- $\alpha$  [3, 4];

- il farmaco presenta un'emivita molto lunga (da 22,9 a 25,7 giorni), che ne comporta un'eliminazione

completa da 60 a 100 giorni dalla somministrazione in pazienti con polmonite da COVID-19;

- canakinumab è associato ad un aumentato rischio di gravi infezioni, pertanto è necessario un attento monitoraggio di segni e sintomi di infezione durante e dopo il trattamento;

- usare cautela in pazienti con infezioni, storia pregressa di infezioni o patologie sottostanti che possono predisporli a gravi infezioni.

Il programma ad uso compassionevole consente l'utilizzo del farmaco fino alla disponibilità di altre opzioni terapeutiche e/o alla modifica del profilo beneficio-rischio.

I pazienti che possono accedere al piano terapeutico per uso compassionevole con canakinumab devono avere almeno 18 anni di età ed almeno 40 kg di peso corporeo, essere positivi all'infezione da SARS-CoV-2, diagnosticata con tecniche approvate (PCR, o altro), ospedalizzati con polmonite indotta da COVID-19 e mostrare elevati livelli di PCR o ferritina.

Il Piano Terapeutico non è indicato in pazienti con precedente storia di ipersensibilità al farmaco o a farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica di canakinumab o in pazienti in terapia con altri immunomodulatori biologici o immunosoppressori, tra cui inibitori del TNF e anti IL-17, ad eccezione di immunomodulatori

topici o inalatori per asma e dermatite atopica e corticosteroidi sistemici a basso dosaggio. Inoltre, non possono accedere al farmaco pazienti con infezioni batteriche o fungine o parassitiche in corso (sospette o conclamate), pazienti con significativa neutropenia (AC <1000/mm<sup>3</sup>), pazienti trattati con tocilizumab nelle tre settimane precedenti al canakinumab o che sono arruolati in un altro trial e che non hanno autorizzato il consenso informato.

Il regime posologico proposto prevede la somministrazione di una dose di 600 mg (fiala da 4 ml) in 250 ml di destrosio al 5% per infusione endovenosa in due ore. La dose deve essere ridotta a 400 mg (fiala da 3 ml) in pazienti con peso corporeo inferiore a 60 Kg (ma superiore sempre a 40 Kg), considerando che la dose non deve eccedere approssimativamente i 10 mg/Kg.

Relativamente al profilo di tollerabilità che si basa sugli studi clinici pre-registrativi in pazienti con patologie per le quali il farmaco è stato approvato (quindi non pazienti con COVID-19), le reazioni avverse, anche gravi, più comunemente associate a canakinumab sono l'insorgenza di infezioni delle vie respiratorie (superiori e inferiori), auricolari, del tessuto connettivo, delle vie urinarie e gastroenteriti, reazioni in sede di infusione, artralgia, riduzione della clearance renale della creatinina, proteinuria e leucopenia [2].

Il programma terapeutico ad uso compassionevole con canakinumab nella sindrome da rilascio delle citochine

è stato approvato dal Comitato Etico unico dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani. L'intera documentazione è disponibile sul sito AIFA nella sezione "Programmi di uso compassionevole - COVID-19" [1].

## **Bibliografia**

1. Agenzia Italiana del Farmaco. COVID-19 - Aggiornamento programmi di uso terapeutico compassionevoli. Disponibile al link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1143282/Canakinumab\\_documenti.zip/07ab00e4-05cb-f4ec-d9d2-bce140ac937a](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1143282/Canakinumab_documenti.zip/07ab00e4-05cb-f4ec-d9d2-bce140ac937a)

2. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (Ilaris®). Disponibile al link: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_it.pdf)

3. Mehta et al 2020; COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *thelancet.com* Published online March 13, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wauhan, China: a retrospective cohort study. *TheLancet.com* Published Online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

# EMERGENZA COVID-19: AIFA autorizza il programma di uso terapeutico compassionevole del medicinale ruxolitinib

In data 6 aprile 2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato il programma terapeutico di uso compassionevole per il medicinale ruxolitinib (Jakavi®, Novartis) in pazienti con COVID-19 e polmonite severa e molto severa [1]. Nello specifico, il protocollo è stato sottoposto a revisione scientifica da parte dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani.

Ruxolitinib è un inibitore della via di trasmissione del segnale mediata da Jak (Janus Associated Kinase), con effetti antinfiammatori legati all'inibizione del rilascio di citochine, sviluppato da Novartis e approvato nei paesi dell'UE per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica) o della mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale e della policitemia vera [2].

Il medico richiedente il trattamento per un paziente con COVID-19 e polmonite grave, prima di presentare domanda di accesso al farmaco deve considerare che:

- ad oggi non esiste alcuna esperienza clinica con ruxolitinib nel trattamento di COVID-19;

- ruxolitinib è associato ad un aumento del rischio di gravi infezioni, pertanto è necessario un attento monitoraggio di segni e sintomi di infezione durante e dopo il trattamento.

- usare cautela in pazienti con infezioni, storia pregressa di infezioni o patologie sottostanti che possono predisporli a gravi infezioni.

I pazienti che possono accedere al piano terapeutico per uso compassionevole con ruxolitinib devono avere almeno 6 anni di età ed essere positivi all'infezione da SARS-CoV-2, diagnosticata con tecniche approvate. Inoltre, possono essere inclusi pazienti con presunta COVID-19, con sintomi polmonari e in attesa dei risultati diagnostici.

I pazienti dai 12 anni di età devono presentare:

Infiltrazione polmonare visibile tramite RX toracica o Scan TC e almeno uno dei seguenti requisiti:

- Frequenza respiratoria  $\geq$  30/min;

- Saturazione dell'ossigeno  $\leq$  93% ( $F_{iO_2}=0,21$ );

- $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$  mmHg ( $1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$ ).

Mentre i pazienti pediatrici (età compresa tra i 6 e i 12 anni) devono manifestare almeno uno dei seguenti sintomi:

- Fiato corto;

- Saturazione dell'ossigeno  $< 92\%$  ( $F_{iO_2}=0,21$ );

- Respiro affannoso, cianosi, apnea intermittente;

- Letargia o convulsioni;

- Rifiuto o difficoltà ad alimentarsi e segni di disidratazione.

Il Piano Terapeutico non è indicato in pazienti con precedente storia di ipersensibilità al farmaco o a farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica di ruxolitinib o in pazienti con compromessa funzionalità renale. Inoltre, non possono accedere al farmaco le donne in gravidanza o allattamento e tutti quei soggetti non in grado di comprendere e/o aderire al trattamento.

Il regime posologico prevede la somministrazione di una compressa da 5mg per via orale, una volta al giorno in pazienti con età compresa tra i 6 e i 12 anni e

due volte al giorno in pazienti dai 12 anni di età. La durata del trattamento è di 7 giorni, seguita da valutazione clinica e radiologica. Se i benefici superano i rischi e se clinicamente indicato, il trattamento può essere esteso a 28 giorni.

Inoltre, in seguito all'insorgenza di discrasie ematiche il trattamento può subire un aggiustamento della dose o la sospensione. Ad esempio, nel caso di insorgenza di neutropenia di grado 3, la dose può essere ridotta a 2,5 mg due volte al giorno in pazienti con età superiore a 12 anni e a 2,5 mg al giorno in pazienti con età compresa tra 6 e 12 anni, monitorando la conta piastrinica giornalmente fino a risoluzione o miglioramento della stessa. La neutropenia di grado 4 richiede invece la sospensione del trattamento, fino a

miglioramento (ripresa del farmaco a dose ridotta) o risoluzione (ripresa del farmaco alla dose iniziale) della reazione avversa.

Inoltre, durante il trattamento non devono essere assunti contraccettivi ormonali, altri inibitori di JAK, farmaci diagnostici e acido acetil salicilico in dosi superiori a 150 mg.

Tutti i pazienti dovranno firmare il consenso informato prima dell'inizio del trattamento. AIFA ha, inoltre, reso pubblico sul proprio sito le informazioni relative al Piano Terapeutico e il parere del comitato etico [3].

#### **Bibliografia**

1. *Agenzia Italiana del Farmaco. COVID-19 - Aggiornamento programmi di uso terapeutico*

*compassionevoli. Disponibile al link:*

*<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-aggiornamento-programmi-di-uso-terapeutico-compassionevoli>*

2. *Agenzia Italiana del Farmaco. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (Jakavi®). Disponibile al link:*

*[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004789\\_042226\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004789_042226_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3)*

3. *Agenzia Italiana del Farmaco. Programmi di uso compassionevole- COVID -19. Disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/programmi-di-uso-compassionevole-covid-19>*

# Le Agenzie regolatorie mondiali sottolineano la necessità di ottenere prove solide sui trattamenti per COVID-19

In data 09/04/2020, l'AIFA, insieme alle altre agenzie regolatorie dei medicinali internazionali, ha pubblicato il report relativo all'ultimo workshop, organizzato da EMA e tenuto in modalità virtuale in data 02-04-2020, dalla Coalizione Internazionale delle Agenzie Regolatorie dei Medicinali (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA), circa i potenziali trattamenti terapeutici per COVID-19, studi clinici e programmi di uso compassionevole [1].

Dal meeting, un aggiornamento del precedente tenutosi il 18-03-2020 [2], è emerso che ad oggi nessun medicinale ha mostrato piena efficacia nel trattamento del nuovo coronavirus, pertanto, l'obiettivo è quello di individuare, attraverso la raccolta di solide prove, farmaci sperimentali o già in uso con altre indicazioni terapeutiche che mostrino sicurezza ed efficacia

terapeutica nei pazienti con COVID-19. A questo proposito, si è ritenuto che gli studi clinici controllati, randomizzati e multicentrici rappresentino lo strumento più idoneo al raggiungimento di tale obiettivo.

Nel corso dell'incontro, inoltre, i partecipanti hanno scambiato informazioni circa i risultati di studi clinici in corso, favorendo un approccio globale ed armonizzato che consentirà di sfruttare al meglio le risorse disponibili.

Al workshop, presieduto dall'EMA e dall'Agenzia giapponese per i medicinali e i dispositivi medici (PMDA), hanno partecipato delegati di oltre 25 paesi, in rappresentanza di 28 autorità regolatorie dei medicinali a livello mondiale, insieme ad esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e della Commissione Europea. Nei prossimi mesi,

l'ICMRA organizzerà un altro meeting per discutere dei progressi effettuati circa lo sviluppo di nuovi trattamenti terapeutici contro COVID-19.

## Bibliografia

1. *Fonte AIFA. Le agenzie regolatorie mondiali sottolineano la necessità di ottenere prove solide sui trattamenti per COVID-19. Disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/le-agenzie-regolatorie-mondiali-sottolineano-la-necessita-di-ottenere-prove-solide-sui-trattamenti-per-covid-19>*
2. *[http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=943:emergenza-covid-19-definiti-i-requisiti-per-gli-studi-sui-vaccini-di-fase-i-dalla-coalizione-internazionale-delle-autorita-regolatorie-dei-medicinali-icmra&catid=72:farmacovigilanza&Itemid=485&lang=it](http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com_content&view=article&id=943:emergenza-covid-19-definiti-i-requisiti-per-gli-studi-sui-vaccini-di-fase-i-dalla-coalizione-internazionale-delle-autorita-regolatorie-dei-medicinali-icmra&catid=72:farmacovigilanza&Itemid=485&lang=it)*

# I farmaci in sperimentazione di cui non si parla: quali i più promettenti?

Attualmente non ci sono farmaci disponibili per la prevenzione e il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2. L'approccio terapeutico fino ad ora adottato si è basato sulla somministrazione di antivirali già sperimentati nel trattamento di altre infezioni da Coronavirus, quali SARS e MERS, e di immunomodulatori, "ricollocati" contro COVID-19 per contenere la tempesta citochinica, talora connessa all'infezione.

Oltre ai ben noti lopinavir/ritonavir, remdesivir, cloroquina/idrossicloroquina e tocilizumab, la comunità scientifica sta sperimentando una serie di altre molecole con risultati promettenti, come ribadito dal Prof. Giorgio Racagni, presidente della Società Italiana di Farmacologia (SIF) e dalla Prof.ssa Annalisa Capuano, Responsabile del Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Campania, nonché membro della società (1).

L'interesse della comunità scientifica è sempre più polarizzato verso molecole in grado di interferire con i meccanismi alla base della risposta immunitaria che determinano il peggioramento clinico.

Con meccanismo d'azione molto simile a tocilizumab, sarilumab (anti-interleuchina 3, IL-3), emapalumab (anti-interferone- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) e anakinra (anti recettore per la interleuchina-1, IL-1), agiscono riducendo la risposta infiammatoria. Al contrario, eculizumab (anti-proteina C5 del complemento), prevenendo la formazione del complesso di attacco sulla membrana, impedirebbe l'attivazione incontrollata della

cascata del complemento e il danno cellulare. La Food and Drug Administration (FDA), il 28 febbraio 2020, ha dato l'avvio allo studio SOLID-C19, per valutare l'efficacia dell'anticorpo monoclonale in pazienti con diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2 ricoverati presso la terapia intensiva (2).

Altri farmaci, al momento in studio, potrebbero aiutare a trovare nuove risposte contro la pandemia, benché l'interesse verso gli stessi sia ancora modesto.

Tra questi la colchicina, sperimentata per il trattamento in fase precoce della malattia su un campione di pazienti adulti con COVID-19. Il farmaco, già noto come antigottoso, interverrebbe interrompendo la tempesta infiammatoria (Cytokine-storm), connessa all'infezione, causa di un significativo danno al parenchima polmonare (3).

Altre risposte sembrano arrivare da farmaci impiegati nel trattamento delle malattie reumatiche, come baricitinib, inibitore della chinasi Janus (JAK). Sono in corso 2 trials clinici (RCT) per verificarne l'efficacia in pazienti ospedalizzati (4, 5). Il razionale d'uso sarebbe associato alla capacità dell'anticorpo di legare AAK1 (Adaptor-associated protein kinase 1), impedendo così l'endocitosi del virus all'interno della cellula mediata dalla clatrina, quindi la replicazione.

Camrelizumab, inibitore di PD-1, espresso sulle cellule del sistema immunitario, ha recentemente

ricevuto l'approvazione condizionata in Cina per il trattamento del linfoma di Hodgkin. Ripristinando la funzione immunitaria attraverso l'attivazione dei linfociti T citotossici (CTL) potenzierebbe la risposta verso i patogeni. Un trial clinico autorizzato in Hubei (Cina) ne sta sperimentando l'efficacia in pazienti COVID-19 con sintomatologia severa (6).

Particolarmente promettenti sono i risultati ad interim del RCT su meplazumab, anticorpo monoclonale umanizzato che lega con elevata specificità CD147. È stato dimostrato che tale recettore espresso sulla membrana cellulare, potrebbe legare la proteina spike di SARS-CoV-2, coinvolta nell'invasione della cellula ospite. I pazienti che hanno ricevuto maplazumab hanno mostrato miglioramento degli indici infiammatori e normalizzazione della conta linfocitaria (7).

Un ulteriore anticorpo monoclonale in sperimentazione per il trattamento dell'infezione è bevacizumab, anti-VEGF (fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari), ampiamente utilizzato in campo oncologico. Evidenze scientifiche hanno dimostrato che in pazienti COVID-19, i livelli del VEGF rispetto ai controlli sani, sono particolarmente elevati. Bloccare l'attività del VEGF, potrebbe prevenire l'insorgenza di complicanze tra cui l'edema polmonare (8).

Analogamente, aviptadil, somministrato per via endovenosa in pazienti con Sindrome da distress respiratorio (ARDS), avrebbe la capacità di ripristinare la funzione di barriera all'interfaccia endotelio/alveolo polmonare proteggendo il paziente

dall'instaurarsi dell'insufficienza multiorgano durante l'infezione da coronavirus. Aviptadil, analogo del polipeptide intestinale vasoattivo (VIP), inibisce l'attivazione delle caspasi e la produzione di IL-6 e TNF $\alpha$  (9).

Già impiegata per trattare i pazienti con SARS e infezione da virus Ebola, la terapia a base di siero iperimmune può rappresentare un'altra utile opzione terapeutica. Capofila della sperimentazione, il Policlinico San Matteo di Pavia sta sperimentando l'uso delle immunoglobuline purificate prelevate da pazienti donatori guariti dalla malattia (10).

Anche la FDA è in fase di reclutamento di pazienti che riceveranno il plasma di donatori convalescenti.

Nuove speranze contro il coronavirus giungono anche da altre due molecole come il camostat mesilato e nafamostat mesilato, entrambi sviluppati in Giappone per il trattamento della pancreatite cronica. "Ma come funzionano esattamente questi farmaci? Per spiegarlo - aggiungono il Prof. G. Racagni e la Prof.ssa A. Capuano - gli scienziati hanno prima identificato il modo in cui il coronavirus penetra nelle cellule umane".

Secondo i ricercatori dell'Università di Tokyo, nafamostat previene la fusione dell'envelope virale con le

proteine della superficie della cellula ospite (Angiotensin converting enzyme 2, ACE2), a un decimo della concentrazione richiesta da camostat mesilato, recentemente identificato da un gruppo tedesco, come un inibitore dell'infezione da SARS-CoV-2 (11).

Speranze, in attesa dello sviluppo di un vaccino efficace nel prevenire la malattia, sono riposte sull'antiparassitario ad ampio spettro ivermectina. I dati sono, comunque, preliminari e lo studio è ancora in fase pre-clinica.

#### Bibliografia

1. <https://www.aboutpharma.com/blog/2020/04/07/covid-19-i-farmaci-in-sperimentazione-di-cui-non-si-parla-quali-i-piu-promettenti/>
2. *Eculizumab (Soliris) in Covid-19 Infected Patients (SOLID-C19)*. Disponibile on-line: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288713>
3. *Coronavirus SARS-CoV2 Trial (COLCORONA) (COVID-19)*. Disponibile on-line: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322682>
4. *Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study. (BARI-COVID)*. Disponibile on-line: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320277>
5. *Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients*. Disponibile on-line: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321993>
6. *Immunomodulatory Therapy for Severe Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19)*. Disponibile on-line: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49161>
7. *Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial*. Disponibile on-line: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1>
8. *Bevacizumab in Severe or Critical Patients With COVID-19 Pneumonia (BEST-CP)*. Disponibile on-line: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275414>
9. *Intravenous Aviptadil for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress (COVID-AIV)*. Disponibile on-line: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311697>
10. *Hyperimmune Plasma for Critical Patients With COVID-19 (COV19-PLASMA)*. Disponibile on-line: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321421>
11. *The Impact of Camostat Mesilate on COVID-19 Infection (CamoCO-19)*. Disponibile on-line: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321096>

# Sperimentazioni cliniche approvate da AIFA

In questa sezione sono disponibili le informazioni aggiornate sulle sperimentazioni in corso e i relativi documenti.

Di seguito sono elencate le sperimentazioni già autorizzate (data autorizzazione, nome dello studio e del farmaco in sperimentazione, promotore):

- 24/04/2020 - COVID-SARI - Studio sull'utilizzo di sarilumab (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 30/03/2020 - COP-COV - Studio sull'utilizzo di idrossiclorochina in profilassi (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 22/04/2020 - BARCIVID - Studio sull'utilizzo di baricitinib (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 22/04/2020 - INHIXACOVID - Studio sull'utilizzo di enoxaparina (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 20/04/2020 - ColCOVID - Studio sull'utilizzo di colchicina (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 11/04/2020 - COLVID-19 - Studio randomizzato sull'utilizzo di colchicina (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 09/04/2020 - SOLIDARITY - Studio randomizzato OMS (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 08/04/2020 - Hydro-Stop - somministrazione precoce di idrossiclorochina - ASUR-AV5 Ascoli Piceno (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 30/03/2020 - Tocilizumab 2020-001154-22 (tocilizumab) - F. Hoffmann-La Roche Ltd. (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 27/03/2020 - RCT-TCZ-COVID-19 (tocilizumab) - AUSL – IRCSS di Reggio Emilia (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 26/03/2020 - Sarilumab COVID-19 (sarilumab) - Sanofi-Aventis Recherche & Développement (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 25/03/2020 - Sobi.IMMUNO-101 (emapalumab/ anakinra) – SOBI (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 22/03/2020 - TOCIDVID-19 (tocilizumab) - Istituto Nazionale Tumori, IRCSS, Fondazione G. Pascale di Napoli (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 11/03/2020 - GS-US-540-5773 (remdesivir) – Gilead (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))
- 11/03/2020 - GS-US-540-5774 (remdesivir) – Gilead (DOCUMENTAZIONE – [ZIP](#))

# AIFA approva due nuove sperimentazioni cliniche e un programma d'uso compassionevole

In data 29/04/2020, AIFA ha comunicato l'approvazione di due sperimentazioni cliniche e un programma di uso compassionevole per il trattamento di COVID-19 [1]. I due studi interessano l'utilizzo di sarilumab nel trattamento e di idrossiclorochina nella profilassi di COVID-19. Relativamente al programma di uso compassionevole è stato autorizzato l'uso di solnatide per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza polmonare acuta.

Lo studio **COVID-SARI** [2] è uno studio pilota monocentrico di dose escalation a singolo braccio in aperto con l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia clinica di sarilumab nei pazienti adulti ospedalizzati a causa di una polmonite grave da COVID-19. Lo studio arruolerà 40 pazienti adulti in totale, per un periodo di circa 6 settimane, ricoverati nell'Unità Interdipartimentale di malattia infettive dell'ASST Fatebenefratelli-Sacco.

Sarilumab è un anticorpo monoclonale umano (sottotipo IgG1) indicato, in combinazione con metotrexato, per il trattamento dell'artrite reumatoide. Sulla base dei dati pubblicati sull'esperienza in Cina e dei dati resi disponibili da diversi ospedali italiani responsabili per il trattamento di questi pazienti, uno dei più importanti fattori prognostici negativi in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 è rappresentato dall'iper-infiammazione causata dalla tempesta citochinica a seguito di una risposta esagerata del sistema

immunitario alla presenza del virus. Ciò rappresenta il razionale per testare farmaci che hanno come target la riduzione della tempesta citochinica. Infatti, nonostante non siano disponibili dati clinici relativi ai pazienti COVID-19 trattati con sarilumab né per via sottocutanea né endovenosa, il razionale di utilizzo si basa sul meccanismo d'azione di sarilumab che inibisce i recettori dell'IL-6 interrompendo la tempesta citochinica causata dall'infezione di SARS-CoV-2.

Saranno inclusi nello studio i pazienti con età compresa tra 18 e 85 anni con polmonite interstiziale grave (BCRSS  $\geq 3$  e  $< 4$ ) con insufficienza respiratoria (che richiede ossigeno supplementare).

Sono esclusi dallo studio i pazienti con AST/ALT  $< 5 \times$  ULN, con conta dei neutrofili inferiore a 500 cellule/mL o conteggio PTL inferiore a 50000 cellule/mL, con sepsi documentata dovuta a infezioni diverse da COVID-19, pazienti con gravi comorbidità (es. BPCO, diabete o cardiomiopatie), con diverticolite complicata o perforazione intestinale e pazienti in terapia immunosoppressiva dovuta al trapianto di organi.

Lo studio **COP-COV** [3] è uno studio multicentrico coordinato in Italia dall'IRCCS Sacro Cuore Don Calabria – Negrar di Valpolicella (VR), che valuterà l'efficacia e la sicurezza della profilassi con idrossiclorochina negli operatori sanitari ad alto rischio o in altri

soggetti ad alto rischio che non abbiano una diagnosi di COVID-19 né un'infezione respiratoria acuta in atto. Sono esclusi dallo studio i pazienti che hanno mostrato reazioni di ipersensibilità a cloroquina, idrossiclorochina o composti 4-aminochinolinici, a soggetti a cui è controindicato l'uso di cloroquina (es. epilettici o con la clearance della creatinina  $< 10 \text{ ml/min}$ ), soggetti già in trattamento con cloroquina, idrossiclorochina o composti 4-aminochinolinici, soggetti con malattie della retina o con sindrome nota del QT lungo.

Infine, è stato autorizzato il **programma di uso compassionevole con Solnatide** [4] per il trattamento dell'edema da permeabilità polmonare in pazienti affetti da COVID-19 con insufficienza polmonare acuta. Solnatide è un farmaco attualmente non autorizzato, ma in sviluppo clinico per il trattamento della Sindrome da distress respiratorio acuto (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) e dell'edema polmonare. L'obiettivo del programma è la diminuzione della gravità dell'ARDS in base alla scala WHO per il miglioramento clinico WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement da 6/7 (ventilazione meccanica/ECMO) a 5 (ventilazione non invasiva o ossigeno ad alto flusso).

Saranno inclusi pazienti adulti in condizioni critiche (di sesso maschile/femminile) con COVID-19 causata da infezione da SARS-CoV-2 da diagnosi di laboratorio, ricoverati in terapia intensiva con ipossiemia

che sviluppano ARDS e che sono in ventilazione meccanica.

Saranno esclusi dal trattamento pazienti con anamnesi di allergie clinicamente rilevanti o idiosincrasie a solnatide, pazienti con sindrome da insufficienza multiorgano e donne in gravidanza, allattamento o con test di gravidanza positivo.

#### **Bibliografia**

1. AIFA – COVID19 (<https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-aifa-autorizza-due-nuovi-studi-e-un-programma-d-uso-compassionevole>)
2. AIFA – COVID-SARI ([https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1131319/COVID-SARI\\_documenti.zip/0bcde5c3-7e59-ee65-0d5c-a57e10e4b86b](https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1131319/COVID-SARI_documenti.zip/0bcde5c3-7e59-ee65-0d5c-a57e10e4b86b))
3. AIFA – COP-COV ([https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/COP-COV\\_documenti.zip/7dbc0bd0-db22-4200-e20d-56597ea8da7e](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/COP-COV_documenti.zip/7dbc0bd0-db22-4200-e20d-56597ea8da7e))
4. AIFA – Solnatide ([https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Solnatide\\_documenti.zip/0eca136e-1072-eca2-cea2-5e7675ab6044](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Solnatide_documenti.zip/0eca136e-1072-eca2-cea2-5e7675ab6044))

# BARCIVID – Studio sull'utilizzo di baricitinib (22/04/2020)

Lo studio “MultiCentre, randomised, Phase IIa clinical trial evaluating efficacy and tolerability of Baricitinib as add-on treatment of in-patients with COVID-19 compared to standard therapy” BARCIVID-19, promosso dall’Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, è uno studio “proof of concept”, di fase IIa, randomizzato, controllato a due bracci per valutare efficacia, sicurezza e tollerabilità di baricitinib in aggiunta al trattamento usuale nei pazienti con polmonite da COVID19 [1].

Baricitinib è un farmaco immunosoppressore approvato per il trattamento dell’artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia, che agisce come inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2. Le JAK sono enzimi che trasducono segnali intracellulari dai recettori sulla superficie cellulare per una serie di citochine e di fattori di crescita coinvolti nella ematopoiesi, nell’infiammazione e nella funzione

immunitaria. All’interno del percorso di segnalazione intracellulare, i JAK fosforilano ed attivano trasduttori di segnale e attivatori della trascrizione (STAT), che inducono l’espressione del gene all’interno della cellula. La somministrazione di baricitinib, oltre a inibire parzialmente l’attività enzimatica di JAK1 e JAK2, determina un’inibizione dose-dipendente di IL-6 indotta dalla fosforilazione di STAT3. Il razionale d’uso del farmaco nel trattamento della COVID-19 si basa oltre che sulla sua azione di mitigare la cascata infiammatoria anche sulla riduzione dell’ingresso del virus nelle cellule del polmone. È ormai noto che il recettore a cui si lega il virus SARS-CoV-2 per infettare le cellule del polmone è ACE2, una proteina di superficie presente su diverse cellule tra cui anche le cellule epiteliale alveolari AT2 del polmone. Uno dei fattori di regolazione dell’endocitosi virale è la proteina chinasi associata a AP2 (AAK1), su cui baricitinib sembra avere una forte affinità di legame. L’inibizione dell’AAK1 da parte di baricitinib potrebbe provocare un

blocco del passaggio del virus nella cellula, da cui la sua attività di riduzione dell’endocitosi virale.

Si prevede l’arruolamento nello studio di 126 pazienti tra cui un gruppo di 63 pazienti riceverà, in aggiunta alla terapia standard, baricitinib 4 mg (1 compressa al giorno – o mezza compressa in caso di pazienti con IRC- per 14 giorni). Al 7° e al 14° giorno di trattamento sarà valutato, come endpoint primario, il numero di pazienti con insufficienza respiratoria che necessiterà di ventilazione meccanica invasiva. Tra gli endpoint secondari, oltre alla valutazione degli eventi avversi, sono inclusi la mortalità a 14 e 28 giorni, la durata del periodo di intubazione, il tempo di indipendenza dalla ventilazione meccanica non invasiva e il tempo di indipendenza dall’ossigenoterapia.

## Bibliografia

1. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/BARCIVID\\_documenti.zip/a307911a-1f72-8474-b7aa-e2ed96868547](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/BARCIVID_documenti.zip/a307911a-1f72-8474-b7aa-e2ed96868547)

# INHIXACOVID – Studio sull'utilizzo di enoxaparina (22/04/2020)

“Intermediate dose enoxaparin in hospitalized patients with moderate-severe COVID19: a pilot phase II single-arm study”, INHIXACOVID19, coordinato dal prof. Viale dell'Università di Bologna e direttore dell'Unità Operativa Malattie Infettive dell'Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, è uno studio pilota di fase II, a singolo braccio, con l'obiettivo di valutare l'efficacia di enoxaparina a dosaggi intermedi nei pazienti ricoverati con infezione da SARS-CoV-2 di grado da moderato a grave [1].

Il razionale di utilizzo di enoxaparina sodica si basa sul concetto che l'immobilità, unita allo stato iperinfiammatorio vascolare e al danno endoteliale indotti dal virus, aumenta il rischio di sviluppare trombosi ed embolie per le quali gli attuali protocolli prevedevano già la somministrazione di anticoagulanti a dosi preventive.

Secondo i criteri di inclusione, saranno arruolati 300 pazienti con almeno 18 anni di età, con infezione da SARS-CoV-2 confermata e di entità

moderata-severa come di seguito descritto:

- febbre, difficoltà respiratoria e segni radiografici di polmonite (moderata),
- febbre, difficoltà respiratoria e segni radiografici di polmonite e almeno uno dei seguenti segni: RR>30 respiri/min, saturazione di ossigeno <93% in aria ambiente, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300 mmHg (grave).

Pazienti con trombocitopenia, coagulopatia (INR >1,5 o aPTT>1,4), danno renale, ipersensibilità ad eparina, presenza di sanguinamento in corso o di patologia suscettibile al sanguinamento in presenza di enoxaparina, terapia anticoagulante in corso per altri trattamenti (fibrillazione atriale, tromboembolismo venoso, protesi delle valvole cardiache), terapia antiaggregante piastrinica e donne in gravidanza o allattamento sono esclusi dallo studio.

I pazienti provenienti da 14 istituti italiani saranno trattati per 14

giorni con enoxaparina biosimilare per via sottocutanea a due diversi dosaggi: 200 pazienti riceveranno la dose profilattica (quella già raccomandata nelle linee guida per la profilassi tromboembolica, ovvero 4 mila UI), mentre 100 pazienti riceveranno dosi più elevate, potenzialmente terapeutiche, da 6 mila fino a 10 mila UI in base alla massa corporea. Gli endpoint di efficacia includono la mortalità da tutte le cause a 30 e a 90 giorni, la progressione della sintomatologia clinica della patologia, l'accesso e la permanenza in terapia intensiva e la durata del ricovero. Gli endpoint di sicurezza includono la comparsa e la gravità di eventi avversi durante, alla fine e a 30 giorni dalla fine del trattamento, così come la comparsa di eventi tromboembolici a 90 giorni dalla diagnosi di COVID-19.

## Bibliografia

1. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/INHIXACOVID\\_documenti.zip/34bb0c41-6d12-40c2-22b5-4379c43825d1](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/INHIXACOVID_documenti.zip/34bb0c41-6d12-40c2-22b5-4379c43825d1)

# ColCOVID – Studio sull'utilizzo di colchicina (20/04/2020)

Lo studio "Colchicine Counteracting Inflammation in COVID-19 Pneumonia", ColCOVID-19, promosso dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, randomizzato, in aperto, a bracci paralleli, prevede l'arruolamento di 310 pazienti i quali verranno randomizzati per ricevere o la terapia standard oppure colchicina 1 mg (o 0,5 mg in pazienti con IRC) /die in aggiunta alla terapia standard per la polmonite causata da COVID-19 [1].

Il razionale dell'utilizzo di colchicina in pazienti COVID-19 si basa sulla sua attività inibitoria della formazione dei microtubuli, sul suo effetto anti-infiammatorio maggiormente pronunciato sull'asse citochinico IL-1

e IL-6, sull'inibizione dell'inflammasoma NLRP3 e sul suo effetto inibitorio del meccanismo pro-infiammatorio indotto dai neutrofili, a fronte di un buon profilo di tollerabilità.

Secondo i criteri di inclusione saranno arruolati pazienti che in base al "Protocollo terapeutico per la terapia antivirale per i pazienti con infezione da Covid19", realizzato dalla Regione Emilia-Romagna, e in accordo alle linee guida SIMIT, sono:

- paucisintomatici, con tampone nasofaringeo positivo per COVID-19 ed età  $\geq 70$  anni e/o con fattori di rischio clinici di scarso esito (malattia polmonare cronica

clinicamente rilevante, diabete e/o malattia cardiaca) in aggiunta a segni suggestivi di polmonite virale (oltre il 5% del parenchima polmonare) da esito TC;

- sintomatici con sintomi respiratori o sistemici (temperatura  $\geq 38$  °C e/o tosse intensa e/o respiro breve) con imaging TC che mostra segni di polmonite virale e tampone nasofaringeo positivo o in sospeso per COVID-19.

## Bibliografia

1. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/ColCOVID\\_documento.zip/40aa0ac5-81aa-0b72-db50-2b286f7a9dc1](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/ColCOVID_documento.zip/40aa0ac5-81aa-0b72-db50-2b286f7a9dc1)

# COLVID-19 – Studio randomizzato sull'utilizzo di colchicina (11/04/2020)

In data 11/04/2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato la conduzione di uno studio clinico multicentrico italiano sul trattamento con COLchicina in pazienti affetti da COVID-19 (COLVID-19), coordinato dall'Azienda Ospedaliera di Perugia, con il sostegno della Società Italiana di Reumatologia (SIR), della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e dell'Associazione italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) [1].

Colchicina è un vecchio farmaco utilizzato nei disturbi su base auto-infiammatoria e nella gotta. Il farmaco resta il trattamento principale di diverse malattie reumatiche il cui evento patogenetico è caratterizzato dall'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, un complesso citosolico responsabile della produzione di interleuchina (IL)-1 $\beta$  e IL-18 e del rilascio di citochine pro-infiammatorie [2-4].

Alcune fonti hanno evidenziato che la malattia COVID-19 è caratterizzata da uno stato pro-infiammatorio con alti livelli di IL-1B, IL-1RA, TNF-alfa e che i pazienti in terapia intensiva presentano concentrazioni più alte di IL-2, IL-10 e TNF-alfa. Inoltre, è stato documentato che il SARS-CoV-2 potrebbe attivare l'inflammasoma NLRP3 e servirsi dei microtubuli per la replicazione virale. Il SARS-CoV-2 sembra provocare un'alterazione dell'attività delle cellule della linea mieloide.

Il razionale dell'utilizzo di colchicina in pazienti COVID-19 si basa sulla sua attività inibitoria della formazione dei microtubuli, sul suo effetto anti-

infiammatorio maggiormente pronunciato sull'asse citochinico IL-1 e IL-6, sull'inibizione dell'inflammasoma NLRP3 e sul suo effetto inibitorio del meccanismo pro-infiammatorio indotto dai neutrofili. Inoltre, studi in vivo hanno dimostrato proprietà antivirali di colchicina contro flaviviridae. Il farmaco è inoltre poco costoso e ha un buon profilo di tollerabilità.

Lo studio COLVID-19, uno studio pilota, multicentrico, randomizzato 1:1 vs standard di cura (SOC), in aperto, di Fase II, mira a valutare l'efficacia e la sicurezza di colchicina in pazienti ricoverati per COVID-19. Nello specifico, come obiettivo primario, valuterà la riduzione ad un mese del tasso di peggioramento clinico inteso come necessità di ventilazione meccanica, ricovero in terapia intensiva e mortalità. Tra gli endpoint secondari rientrano la conta dei globuli bianchi, la variazione del punteggio "Sequential Organ Failure Assessment" (SOFA), la valutazione del tasso di ripristino dei parametri biochimici (CK, ALT, ferritina) e del tasso di remissione di malattia e la tossicità del farmaco.

È previsto l'arruolamento di circa 308 pazienti con polmonite da COVID-19 con deficit di saturazione dell'ossigeno e che richiedono assistenza in regime di ricovero, secondo i seguenti criteri di inclusione:

- almeno 18 anni di età e consenso informato per la partecipazione allo studio;

- diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, confermata da tampone nasofaringeo-PCR;

- ricovero ospedaliero con diagnosi clinica/strumentale di polmonite;

- saturazione di ossigeno a riposo in aria ambiente  $\leq 94\%$ ;

- rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> da 350 a 200.

Ipersensibilità alla colchicina, diarrea grave, diverticolite o perforazione intestinale, indisponibilità alla somministrazione per os, insufficienza cardiaca, renale o epatica, conta neutrofili  $<1000/\text{mmc}$  o piastrinica  $<50000/\text{mmc}$ , pazienti già in terapia intensiva o che richiedono ventilazione meccanica, in trattamento con tocilizumab o arruolati in altri studi clinici, in gravidanza o allattamento, sono elencati tra i criteri di esclusione dallo studio.

I pazienti saranno randomizzati a ricevere terapia standard o colchicina in aggiunta alla terapia standard secondo il seguente schema posologico:

- 0,5 mg di colchicina tre volte al giorno in pazienti con peso corporeo fino a 100 kg;

- 1 mg due volte al giorno in pazienti con peso corporeo  $>100$  kg.

Tale posologia può essere ridotta se compaiono dei sintomi gastrointestinali, come diarrea, a discrezione dello sperimentatore.

Durante lo studio verranno effettuate quotidianamente (o almeno ogni 3 giorni) emogasanalisi, analisi di laboratorio, valutazione dei segni vitali, punteggio SOFA,

valutazione degli eventi avversi e delle terapie concomitanti. L'assistenza respiratoria, l'ECG, RX o TC torace e sopravvivenza verranno valutati al basale e alla dimissione.

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico unico dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma. L'intera documentazione è

disponibile sul sito AIFA nella sezione "Sperimentazioni cliniche - COVID-19" [1].

#### **Bibliografia**

1. [https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1131319/colchicina\\_Documenti.zip/76310b53-a303-b529-97ec-9d68f4328de5](https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1131319/colchicina_Documenti.zip/76310b53-a303-b529-97ec-9d68f4328de5)
2. *Cacoub PP. Colchicine for treatment of acute or recurrent pericarditis. Lancet. 2014 Jun 28;383(9936):2193-4.*
3. *Slobodnick A, et al. Update on colchicine, 2017. Rheumatology (Oxford) 2018 Jan; 57(Suppl 1).*
4. *Tardif JC, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019 Dec 26;381(26):2497-2505.*

# **SOLIDARITY (remdesivir e lopinavir/ritonavir da solo o in combinazione con interferone beta), cloroquina e idrossicloroquina – Studio randomizzato OMS (09/04/2020)**

In data 10/04/2020, AIFA ha autorizzato lo studio SOLIDARITY promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [1]. Si tratta di un trial multicentrico di carattere internazionale che coinvolgerà migliaia di pazienti affetti da COVID-19 in cui si valuteranno differenti strategie terapeutiche:

- remdesivir (per infusione giornaliera per 10 giorni),
- cloroquina e idrossicloroquina (2 dosi di carico per via orale, poi 2 somministrazioni orali al giorno per 10 giorni),

- lopinavir/ritonavir (2 somministrazioni orali al giorno per 14 giorni),

- lopinavir/ritonavir con interferone (con iniezione giornaliera per 6 giorni).

Saranno valutati, a intervalli prestabiliti, i risultati intermedi del trial e sarà possibile modificare i bracci in studio in relazione alle evidenze che si renderanno via via disponibili.

In Italia, il centro coordinatore è la Divisione di Malattie Infettive,

Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona (Principal Investigator: Prof.ssa Evelina Tacconelli) e al momento sono inclusi 32 centri clinici dislocati su tutto il territorio nazionale, in modo da rendere quanto più omogenea ed equa la possibilità di accesso allo studio.

## **Bibliografia**

1. AIFA – *Emergenza COVID-19*: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>

# Hydro-Stop - somministrazione precoce di idrossiclorochina - ASUR-AV5 Ascoli Piceno (08/04/2020)

In data 08/04/2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato la conduzione di uno studio clinico, promosso da ASUR-AV5 Ascoli Piceno, volto a valutare l'efficacia dell'idrossiclorochina (HCQ), rispetto alla terapia standard, per il trattamento domiciliare di pazienti che presentano un quadro clinico lieve di COVID-19 e che si trovano in isolamento domiciliare (Hydro-Stop-COVID19). [1].

L'HCQ (Plaquenil® cp da 200mg) è un analogo della cloroquina, chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. Attualmente in Italia è approvato in campo reumatologico alla dose di 200 mg/2 die anche per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla cloroquina) riguardo alla sua tollerabilità [2]. Il razionale dell'utilizzo del farmaco in COVID-19 si basa su studi in vitro e in vivo che dimostrano, oltre ad un suo effetto antivirale attraverso l'alterazione (aumento) del pH endosomiale, determinante per la fusione virus-cellula e della glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-COV-2, un'attività immunomodulante che potrebbe potenziare l'effetto antivirale in vivo. HCQ ha anche mostrato effetti immunosoppressivi su alcune citochine e fattori pro-infiammatori. A questo si aggiungono i risultati preliminari di uno studio francese condotto su 20 pazienti ospedalizzati con COVID-19 confermata e trattati con HCQ 200 mg/3die per 10 giorni che hanno mostrato una remissione virologica della malattia rispetto al gruppo di controllo (70% dei pazienti trattati vs. rispetto 12,5% dei pazienti non

trattati con HCQ) [3]. AIFA ha recentemente consentito l'uso off-label del farmaco, nell'ambito del piano nazionale di gestione della pandemia COVID-19 sia in pazienti con COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia in pazienti ospedalizzati, previa valutazione clinica del caso circa il rapporto beneficio-rischio del farmaco [2].

Lo studio Hydro-Stop-COVID19, trial pragmatico, randomizzato, in open label, mira a valutare se il trattamento domiciliare dei pazienti con infezione sintomatica da SARS-CoV-2 in fase precoce possa ridurre la carica virale e la necessità di ospedalizzazione, quindi prevenire la progressione della malattia a condizioni critiche e che mettono in pericolo la vita.

È previsto l'arruolamento di circa 216 pazienti secondo i seguenti criteri di inclusione:

- almeno 18 anni di età,
- diagnosi di infezione da SARS-CoV-2, confermata da tampone nasofaringeo;
- isolamento domiciliare perché il quadro clinico secondo l'azienda sanitaria locale non è abbastanza severo da richiedere ricovero ospedaliero;
- con almeno uno dei segni/sintomi presenti il giorno del tampone: Febbre >37,0°, dispnea, tosse.

Età <18 anni, controindicazioni al trattamento, tra cui allergia al principio attivo, e gravidanza o allattamento, sono elencati tra i criteri di esclusione dallo studio.

Dopo l'arruolamento iniziale di tutti i pazienti sottoposti a tampone nasofaringeo, saranno randomizzati solo quelli con esito positivo e firma del consenso informato a ricevere:

- trattamento con HCQ, in aggiunta alla terapia standard: somministrazione di una dose di carico di 400 mg/2die il primo giorno e di dosi di mantenimento di 200 mg/2die per i successivi 6 giorni,
- sola terapia standard secondo le linee guida SIMIT.

I pazienti di almeno 70 anni, o con compromissione renale o epatica o cardiaca non riceveranno la dose di carico di 400 mg/2 die ma solo quella di 200 mg/2die per tutti i 7 giorni di trattamento. I pazienti nel braccio in trattamento riceveranno la quota di farmaco assegnata direttamente a casa. Per entrambi i bracci, si procede ripetendo il tampone nei giorni 8 e 15 per valutare la clearance virologica (esito negativo del test). Durante lo studio verranno monitorate telefonicamente (o tramite visite domiciliari dove necessario) temperatura corporea, frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno periferica, ospedalizzazione e mortalità.

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico unico dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma. L'intera documentazione è disponibile sul sito AIFA nella sezione "Sperimentazioni cliniche - COVID-19" [1].

## Bibliografia

1.

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Hydro-Stop\\_Documenti.zip/f2aa3915-6433-e7da-0c61-3b929a8f8617](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/Hydro-Stop_Documenti.zip/f2aa3915-6433-e7da-0c61-3b929a8f8617)

2. *Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. Scheda informativa disponibile al seguente link:*

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/idrossiclorochina\\_02.04.2020.pdf/9b4cf710-44ec-3a8e-8493-649d96cfb106](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/idrossiclorochina_02.04.2020.pdf/9b4cf710-44ec-3a8e-8493-649d96cfb106)

3. *Gautret P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020:105949.*

# Tocilizumab 2020-001154-22 (tocilizumab) - F. Hoffmann-La Roche Ltd. (30/03/2020)

In data 03/04/2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha approvato la conduzione di un nuovo studio clinico, promosso dall'azienda F. Hoffmann-La Roche Ltd., per l'utilizzo del tocilizumab (TCZ) nel trattamento della malattia da COVID-19 [1]. Si tratta del terzo studio clinico, autorizzato da AIFA, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza del TCZ in pazienti affetti da polmonite da COVID-19, quelli promossi dall'Istituto Nazionale Tumori IRCCS-Fondazione G. Pascale di Napoli e dall'Azienda Unità Sanitaria Locale IRCCS di Reggio Emilia.

Il TCZ è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante, appartenente alla sottoclasse delle immunoglobuline G1 (IgG1), è autorizzato in Italia per il trattamento dell'artrite reumatoide da moderata a grave, sia in monoterapia che in associazione al metotressato, dell'artrite e poliartrite idiopatica giovanile e dell'artrite a cellule giganti in pazienti adulti.

In Italia il farmaco è in uso per il trattamento di pazienti COVID-19 tramite l'arruolamento degli stessi in una delle due sperimentazioni cliniche in corso. Le ultime evidenze scientifiche suggeriscono che il legame specifico di TCZ ai recettori dell'IL-6, citochina pleiotropica pro-infiammatoria, vada ad inibire tale via contrastando la risposta immunitaria infiammatoria che si realizza a livello degli alveoli polmonari, tipica dei pazienti affetti dalla malattia da COVID-19 e all'origine della sindrome da distress respiratorio acuto [2, 3] e considerano incoraggianti i risultati

ottenuti su 21 pazienti cinesi con polmonite da COVID-19 da moderata a grave trattati con TCZ somministrato off-label alla dose di 400 mg/iv [4].

Tale studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti ricoverati in ospedale con grave polmonite da COVID-19 si pone cinque obiettivi. Oltre a valutare l'efficacia e la sicurezza del TCZ rispetto al placebo, in combinazione con le cure standard (Standard of care - SOC), per il trattamento della polmonite grave da COVID-19, mira a caratterizzare gli effetti farmacodinamici e il profilo farmacocinetico del TCZ negli stessi pazienti e, infine, identificare dei biomarcatori predittivi di risposta al trattamento con TCZ.

È previsto l'arruolamento di circa 330 pazienti, di qualsiasi genere, di almeno 18 anni di età, che abbiano ricevuto una diagnosi di polmonite da COVID-19, confermata secondo i criteri dell'OMS (inclusa una PCR positiva per qualsiasi campione; ad es., vie respiratorie, sangue, urine, feci, altri fluidi corporei) ed evidenziata da radiografia del torace o TC. Al momento dell'arruolamento i pazienti devono avere un tasso di SpO<sub>2</sub> ≤ 93% o PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg. Le donne in età fertile devono esprimere il consenso all'astinenza dai rapporti sessuali o devono utilizzare metodi contraccettivi. Dopo lo screening iniziale, i pazienti saranno

randomizzati secondo un rapporto di 2:1 per ricevere il trattamento in cieco, rispettivamente con TCZ (8 mg/kg, max. 800 mg) e placebo, entrambi in combinazione con SOC. Per entrambi i bracci, se i segni clinici o i sintomi peggiorano o non migliorano è possibile somministrare un'infusione aggiuntiva di trattamento in cieco di TCZ o placebo 8-12 ore dopo l'infusione iniziale. Durante lo studio, le valutazioni da fare includono: esame obiettivo, segni vitali, saturazione di ossigeno, valutazione dello stato di coscienza, presenza e assenza di un supporto respiratorio, eventi avversi, terapie concomitanti, test clinici di laboratorio e tamponi nasofaringei. Dopo il giorno 28 dall'inizio dello studio, infine, i pazienti saranno sottoposti a follow-up per un totale di 60 giorni dopo la prima dose del farmaco.

Si prevede che lo studio avrà una durata totale, dallo screening del primo paziente alla fine dello studio, di circa 10 mesi.

## Bibliografia

1. <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-aifa-autorizza-nuovo-studio-clinico-con-tocilizumab>
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 16.

3. Wen Zhang, Yan Zhao, Fengchun Zhang, Qian Wang, Taisheng Li, Zhengyin Liu, Jinglan Wang, Yan Qin, Xuan Zhang, Xiaowei Yan, Xiaofeng Zeng, Shuyang Zhang, *The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China*, *Clinical Immunology*, Volume 214, 2020, 08393, ISSN 1521-6616.
4. Xiaoling Xu<sup>1</sup>, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. *Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab*. *ChinaXiv*: 202003.00026v1.

# RCT-TCZ-COVID-19 (tocilizumab) - AUSL – IRCSS di Reggio Emilia (27/03/2020)

RCT-TCZ-COVID-19 è uno studio randomizzato di fase 2 multicentrico in aperto per valutare l'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab (TCZ) rispetto alla sua somministrazione all'aggravamento in pazienti affetti da polmonite da COVID-19 (Numero EudraCT: 2020-001386-37) [1]. Rispetto allo studio TOCIVID-19, questo ha l'obiettivo primario di valutare l'efficacia di TCZ somministrato precocemente in pazienti affetti da polmonite da COVID-19 rispetto alla terapia standard a 2 settimane dall'ingresso in studio e, come obiettivo secondario, confrontare l'efficacia del TCZ in termini di accesso alla Terapia Intensiva con ventilazione

meccanica invasiva e di mortalità da tutte le cause tra due gruppi, quello in cui i pazienti sono trattati precocemente come da protocollo e quello in cui vengono trattati solo all'aggravamento. In aggiunta saranno valutate la tossicità del farmaco, i livelli plasmatici di IL-6 e PCR, di ferritina, LDH e D-dimero e loro correlazione con l'effetto del trattamento, l'andamento del rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e il trend temporale della conta dei linfociti. La popolazione in studio include i pazienti con polmonite da Covid-19 di recente insorgenza che richiedono assistenza ospedaliera, ma non procedure di ventilazione meccanica invasiva o semi-

invasiva. Il braccio sperimentale riceverà la terapia con TCZ entro 8 ore dall'ingresso in studio in aggiunta alla terapia standard, mentre il braccio di controllo riceverà la terapia standard e solo in caso di aggravamento (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <150 ad una delle misurazioni di EGA programmate o ad una misurazione in urgenza, ma comunque confermata da un secondo esame entro 4 ore) o di ingresso in terapia intensiva, i pazienti riceveranno TCZ.

## Bibliografia

1. <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>

# Sarilumab COVID-19 (sarilumab) - Sanofi-Aventis Recherche & Développement (26/03/2020)

Sarilumab COVID-19, è uno studio di Fase 2/3, randomizzato, in doppio-cieco, controllato rispetto a placebo, il cui obiettivo è la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di somministrazioni endovenose a diversi dosaggi di sarilumab in pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 in fase avanzata (grave o critica) (Numero EudraCT: 2020-001162-12) [1]. Sarilumab, è un anticorpo monoclonale umano (sottotipo IgG1), che si lega specificamente ai recettori dell'IL-6 (IL-6R $\alpha$ ) sia solubili che legati alla membrana e inibisce la segnalazione mediata dall'IL-6 che coinvolge la glicoproteina 130 (gp130), proteina ubiquitaria trasduttrice del segnale, e il trasduttore del segnale e attivatore

della trascrizione 3 (STAT-3). L'IL-6 è una citochina pleiotropica che stimola risposte cellulari diversificate quali proliferazione, differenziazione, sopravvivenza e apoptosi e che può attivare gli epatociti per rilasciare proteine di fase acuta, quali la proteina C-reattiva (PCR) e la proteina amiloide sierica A. Alti livelli di IL-6 si trovano nel liquido sinoviale dei pazienti che soffrono di artrite reumatoide e giocano un ruolo sia nell'infiammazione patologica che nella distruzione articolare che sono segni distintivi dell'artrite reumatoide, indicazione per il quale il farmaco è approvato in Italia con il nome commerciale di Kevzara®. Lo studio prevede

l'arruolamento di 300 pazienti. La fase due si concluderà quando saranno arruolati circa 100 pazienti con COVID-19 grave. I restanti 200 pazienti saranno arruolati nella Fase 3. I pazienti saranno randomizzati in un rapporto 2: 2: 1 rispetto a sarilumab 400 mg IV, 200 mg IV o placebo. La randomizzazione sarà stratificata in base alla gravità della malattia (grave, critica, disfunzione multi-sistema d'organo) e all'uso di corticosteroidi sistemici per COVID-19.

## Bibliografia

1. <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>

# Sobi.IMMUNO-101 (emapalumab/ anakinra) – SOBI (25/03/2020)

Sobi.IMMUNO-101, è uno studio clinico di fase 2/3 che prevede l'utilizzo di emapalumab o anakinra a confronto con la terapia standard in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 (Numero EudraCT: 2020-001167-93) [1]. L'obiettivo dello studio è di valutare nuove possibilità terapeutiche in grado di ridurre il numero di pazienti COVID-19 che necessitano della ventilazione meccanica, quindi di prevenire l'accesso alla terapia intensiva e ridurre potenzialmente la mortalità. Sulla base dell'esperienza cinese e dei dati provenienti da diversi ospedali italiani responsabili della gestione di questi pazienti, il rationale dello studio si basa sulla considerazione che la risposta infiammatoria massiccia causata dalla tempesta di citochine come risultato di una risposta esagerata del sistema immunitario al virus rappresenta il fattore prognostico negativo più importante nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. Emapalumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che agisce da inibitore non competitivo del recettore IFN- $\gamma$ . In particolare, emapalumab si lega sia all'IFN $\gamma$  libero e che all'IFN $\gamma$ -Receptor-1 (IFN $\gamma$ R1) legato compromettendo l'interazione tra il ligando endogeno e i recettori cellulari IFN $\gamma$ R1 e IFN $\gamma$ R2 [2]. Inoltre, impedisce il reclutamento di IFN $\gamma$ R2, ma non ha effetti sull'endocitosi e sull'internalizzazione dell'IFN $\gamma$ R1 nei lisosomi. Il trattamento emapalumab è stato associato a una riduzione dei livelli circolanti di IFN $\gamma$  e della sua chemochina inducibile CXCL9.

Emapalumab è stato approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento della linfocitopenia emofagocitica, una rara malattia genetica caratterizzata da iperinfiammazione dovuta principalmente all'elevata produzione di interferone-gamma, che porta ad avere febbre prolungata, splenomegalia/epatomegalia, citopenie, coagulopatia, ipertrigliceridemia, emofagocitosi e ipercitochinemia. Anakinra è un antagonista del recettore interleuchina-1 (IL-1) umano ricombinante esogeno, il cui esatto meccanismo non è completamente chiaro. Si pensa che anakinra somministrato ad alte dosi competi con IL-1 per il suo recettore riducendo, quindi, l'attività dell'IL-1 impedendo la trasduzione del segnale intracellulare. È stato dimostrato che IL-1 $\alpha$  riduce la secrezione di prostaglandina-E2 dipendente dall'IL-1, che può essere direttamente responsabile della tossicità cellulare e dell'apoptosi. Anakinra è approvato, in associazione al metotressato, per il trattamento dell'artrite reumatoide con il nome commerciale di Kieneret®.

I criteri di inclusione nel protocollo di ricerca prevedono che il paziente, di qualsiasi genere, previa autorizzazione tramite consenso informato e infezione conclamata da SARS-CoV-2, abbia un'età compresa tra 30 e 80 anni,

presenza di distress respiratorio (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> compresa tra 200 e 300 mm Hg o frequenza respiratoria  $\geq$ 30 respiri/min o SpO<sub>2</sub> 93% a riposo) e presenza di stato di iperinfiammazione definita dai seguenti parametri ematici: conta di linfociti < 1000 cellule/mL e almeno due tra i seguenti parametri alterati: ferritina > 500ng/mL, LDH > 300 U/L, D-Dimero > 1000 ng/mL. Lo studio prevede 2 settimane di trattamento e 8 settimane di osservazione. I pazienti per randomizzazione riceveranno in aperto e in aggiunta alla terapia standard: emapalumab IV al dosaggio di 6 mg/kg il primo giorno e, successivamente, di 3 mg/kg ogni 3 giorni (giorno 4, 7, 10, 13) per un totale di cinque infusioni oppure Anakinra IV al dosaggio di 400 mg/die (divise in 4 somministrazioni) per quindici giorni, oppure placebo. Gli outcome dello studio includono l'efficacia di emapalumab e anakinra sull'iperinfiammazione e sulla funzionalità polmonare in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 (obiettivi primari), e il profilo di sicurezza e tollerabilità dei farmaci al dosaggio in studio (secondari).

## Bibliografia

1. <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>
2. Hatterer E, Richard F, Malinge P, et al. Investigating the novel mechanism of action for NI-0501, a human interferon gamma monoclonal antibody [abstract no. P156]. *Cytokine*. 2012;59(3):570.

# TOCIVID-19 (tocilizumab) - Istituto Nazionale Tumori, IRCSS, Fondazione G. Pascale di Napoli (22/03/2020)

Sono disponibili sul portale AIFA le informazioni circa le sperimentazioni cliniche sul trattamento della COVID-19 con i riferimenti utili per la partecipazione [1]. Relativamente allo studio TOCIVID-19 autorizzato da AIFA il 17/03/2020 per l'utilizzo del tocilizumab nei pazienti affetti da COVID-19 [2], l'Agenzia ha diffuso alcune informazioni utili agli sperimentatori per la gestione dello studio: protocollo dello studio, sinossi, parere del comitato etico e le istruzioni ai centri clinici per la partecipazione allo studio.

In breve, la polmonite è la più frequente e grave complicazione della COVID-19. In particolare, è ormai chiaro che l'infezione da SARS-CoV-2 induce un'eccessiva e aberrante risposta autoimmune associata a sindrome acuta di distress respiratorio e al fenomeno noto come tempesta di citochine o sindrome da rilascio di citochine (CRS), caratterizzato da aumento dei livelli plasmatici e tissutali di diverse citochine che producono danno a lungo termine e fibrosi del tessuto polmonare.

Il razionale dello studio si basa sul ruolo chiave che può giocare l'Interleuchina (IL)-6, una citochina pleiotropica pro-infiammatoria multifunzionale prodotta in vari tipi di cellule, nel processo patogenetico della CRS indotta dall'infezione da SARS-CoV-2, contribuendo alla comparsa nella maggior parte dei casi critici, del complesso quadro sintomatologico caratterizzato da perdita vascolare, coagulazione intravascolare disseminata e disfunzione cardiaca. IL-6, dunque,

rappresenta il target di una potenziale strategia terapeutica nel trattamento dei casi gravi e critici di COVID-19.

Ciò premesso, l'impiego di tocilizumab, anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante IgG1, nei pazienti complessi con infezione da SARS-CoV-2, si basa sulla sua capacità di bloccare il recettore dell'IL-6 impedendone così gli effetti e non sulla capacità del farmaco di uccidere il virus.

L'esperienza dei ricercatori cinesi (Xiaoling Xu1, Mingfeng Han, Tiantian Li et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv: 202003.00026v1) su 21 pazienti con polmonite da COVID-19 grave o critica trattati con tocilizumab 400 mg iv (dose usata nel trattamento della CRS) ha mostrato risultati "promettenti" con riduzione della richiesta di ossigeno in 15 su 20 pazienti, risoluzione delle lesioni polmonari riportate dalla TC in 19/21 pazienti, normalizzazione della conta linfocitaria (10/19), riduzione dei livelli di PCR (16/19) e dimissione ospedaliera (19/21) con una durata media di ricovero ospedaliero pari a 13,5 giorni.

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'efficacia di tocilizumab tramite il tasso di mortalità ad un mese dalla registrazione del paziente. Tra i secondari sono inclusi la misurazione dei livelli di IL-6 e PCR al basale e durante il trattamento, quali fattori predittivi

di efficacia, il trend del rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e della conta linfocitaria, le variazioni del punteggio dell'insufficienza d'organo sequenziale (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA), la remissione della sintomatologia respiratoria (in termini di tempo di ventilazione meccanica invasiva, tempo alla sospensione definitiva della ventilazione meccanica/estubazione, tempo al raggiungimento dell'indipendenza dalla ventilazione meccanica non invasiva, tempo al raggiungimento dell'indipendenza dall'ossigeno terapia), la durata del ricovero ospedaliero, la risposta radiologica e infine la descrizione della tossicità del farmaco.

Il progetto di studio prevede due differenti disegni di studio, un modello interventistico di fase 2 a braccio singolo e uno parallelo osservazionale di coorte, con l'intento di arruolare in quest'ultimo tutti quei pazienti che non sono eleggibili per lo studio di fase 2. Secondo i criteri di inclusione, difatti, saranno arruolati i pazienti:

- di ogni genere ed età,
- dietro autorizzazione tramite consenso informato (anche orale, o in caso di incapacità del paziente, lo stesso sarà arruolato in base alle necessità, secondo opinione dello sperimentatore),
- con diagnosi virologica di infezione da SARS-CoV-2 confermata da valori real-time di PCR (i livelli plasmatici di IL-6 sono richiesti ma non obbligatori),

- ospedalizzati con diagnosi clinica e strumentale di polmonite,
- con una saturazione di ossigeno a riposo  $\leq 93\%$  (senza ventilazione artificiale, valido solo per pazienti non intubati),
- intubazione entro le 24 ore precedenti l'arruolamento (eleggibili sono per lo studio di fase 2),
- intubazione oltre le 24 ore precedenti l'arruolamento (eligibili solo per lo studio osservazionale),
- già trattati con tocilizumab prima della registrazione (eligibili solo per lo studio osservazionale).

I pazienti arruolati saranno trattati con tocilizumab 8 mg/kg (fino ad un massimo di 800 mg per dosaggio), come approvato da FDA per il trattamento della CRS a seguito della terapia CAR-T. Il farmaco può essere somministrato una seconda volta allo stesso dosaggio dopo 12 ore dalla prima somministrazione se la funzionalità respiratoria non migliora, a discrezione del clinico sperimentatore.

In data 19 Marzo 2020 alle ore 14:00, AIFA ha attivato la piattaforma di

registrazione allo studio della Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli (<https://usc-innapoli.net/servizi/tocivid-19/>).

Al momento dell'attivazione, ciascun centro riceverà una fornitura iniziale di farmaco necessario per il trattamento di tre pazienti, ovvero 6 dosi di tocilizumab (12 fiale da 400 mg), includendo sia la prima dose che l'eventuale seconda dose. Successivamente verrà inviata una fornitura automatica in base al numero di pazienti inseriti [3].

Alle ore 16.30 del 19 Marzo risultavano registrati 65 centri clinici per un totale di 18 pazienti inseriti, di cui 16 soggetti arruolati nello studio di fase 2 e i rimanenti 2 nella coorte osservazionale prospettica.

L'Agenzia provvederà a pubblicare quotidianamente l'aggiornamento in merito all'avanzamento dello studio su questa pagina [4].

## Bibliografia

1. AIFA – Emergenza COVID-19 (<https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>)
2. CRFV Campania – News ([http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=932:emergenza-covid-19-aifa-autorizza-lo-studio-dell-istituto-nazionale-per-lo-studio-e-la-cura-dei-tumori-di-napoli-per-l-utilizzo-del-tocilizumab&catid=72&Itemid=485&lang=it](http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com_content&view=article&id=932:emergenza-covid-19-aifa-autorizza-lo-studio-dell-istituto-nazionale-per-lo-studio-e-la-cura-dei-tumori-di-napoli-per-l-utilizzo-del-tocilizumab&catid=72&Itemid=485&lang=it))
3. AIFA – Emergenza COVID-19 – Istruzione ai centri clinici per la partecipazione allo studio ([https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1127901/TOCIVID-19\\_Istruzioni\\_operative\\_centri.pdf/b632b8f9-cf26-b929-92dd-64820cdf3cfa](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1127901/TOCIVID-19_Istruzioni_operative_centri.pdf/b632b8f9-cf26-b929-92dd-64820cdf3cfa))
4. AIFA -aggiornamento studio TOCIVID ([https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1127901/Studio\\_TOCIVID-19\\_aggiornamento\\_19.03.2020.pdf/c219b75a-714d-ed85-7131-c0b6715f0599](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1127901/Studio_TOCIVID-19_aggiornamento_19.03.2020.pdf/c219b75a-714d-ed85-7131-c0b6715f0599))

# GS-US-540-5773 e GS-US-540-5774 (remdesivir) – Gilead (11/03/2020)

In data 12/03/2020, AIFA ha annunciato la partecipazione dell'Italia ai due studi di fase 3 promossi da Gilead Sciences per valutare l'efficacia e la sicurezza della molecola sperimentale remdesivir negli adulti ricoverati con diagnosi di COVID-19 [1].

Remdesivir è un analogo nucleotidico sperimentale con attività antivirale ad ampio spettro. I dati preclinici limitati in MERS e SARS (entrambi della famiglia dei coronavirus e strutturalmente simili a COVID-19) indicano che remdesivir può avere una potenziale attività contro COVID-19 [2]. Da uno studio condotto dall'Università di Alberta, emerge che il meccanismo d'azione di remdesivir sia il blocco del RNA-polimerasi RNA-dipendente, enzima

necessario per la replicazione virale [3].

Gli studi saranno inizialmente condotti presso l'Ospedale Sacco di Milano, il Policlinico di Pavia, l'Azienda Ospedaliera di Padova, l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma e l'Istituto Nazionale di Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani. Si stanno identificando in collaborazione con AIFA altri centri in Regioni con alta incidenza dell'infezione da covid-19 per l'inclusione negli studi. Attualmente remdesivir non è ancora approvato dalle autorità regolatorie per uso terapeutico e viene fornito per uso compassionevole per il trattamento in emergenza di singoli pazienti affetti da COVID-19

in gravi condizioni e senza valide alternative terapeutiche.

## Bibliografia

1. AIFA – *Sperimentazione clinica dei farmaci* (<https://www.aifa.gov.it/-/aifa-e-gilead-annunciano-che-l-italia-e-tra-i-paesi-che-testeranno-l-antivirale-remdesivir-per-il-trattamento-del-covid-19>)
2. Gilead – *covid-19* (<https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19>)
3. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. *The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Biol Chem.* 2020 Feb 24.

# Focus sperimentazione clinica in corso in Regione Campania

## TOCIVID-19 (tocilizumab) – Istituto Nazionale Tumori, IRCSS, Fondazione G. Pascale di Napoli

I risultati del disegno sperimentale dello studio clinico di fase 2 Tocivid-19 dovrebbero arrivare per gli inizi di maggio. La seguente tabella mostra l'andamento dello studio aggiornato al 31 marzo 2020:

	Centri registrati	Pazienti registrati prospetticamente (fase II + osservazionale)
<b>NORD</b>	<b>321</b>	<b>1499</b>
Lombardia	131	821
Emilia-Romagna	48	345
Veneto	49	166
Piemonte	54	111
Liguria	20	27
Trentino Alto Adige	12	17
Valle d'Aosta	1	7
Friuli Venezia Giulia	6	5
<b>CENTRO</b>	<b>126</b>	<b>356</b>
Lazio	39	157
Toscana	48	90
Marche	32	63
Umbria	7	46
<b>SUD E ISOLE</b>	<b>153</b>	<b>256</b>
Sicilia	46	100
Campania	51	66
Puglia	22	54
Abruzzo	12	13
Sardegna	8	12
Calabria	10	6
Molise	2	5
Basilicata	2	0
<b>ITALIA</b>	<b>600</b>	<b>2111</b>

Oltre a tocilizumab, è stato somministrato **sarilumab** a 15 pazienti per via sottocutanea, di cui 8 intubati. Tutti i 7 pazienti non intubati hanno mostrato un miglioramento nelle 24-48 ore, mentre solo 3 pazienti intubati hanno risposto al trattamento.

# Schede informative

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente. In questa sezione si raccolgono le schede informative dei farmaci attualmente in uso nel trattamento dei pazienti COVID-19.

*Fonte: AIFA*

# Scheda informativa AIFA su eparine a basso peso molecolare

## ***Inquadramento***

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono glicosaminoglicani ottenuti per frazionamento dell'eparina. Sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso post chirurgico e del tromboembolismo venoso in pazienti NON chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso. Sono inoltre utilizzate nel trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare e della sindrome coronarica acuta. Solo enoxaparina ha l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso dei pazienti non chirurgici; la dose raccomandata in RCP è di 40 mg (4.000 U) al giorno sc per almeno 6-14 giorni.

## ***Razionale***

Il decorso clinico della COVID-19 sta sempre più nettamente delineando l'esistenza di 3 distinte fasi cliniche della malattia: 1. una fase iniziale durante la quale il virus si replica all'interno delle cellule dell'ospite. Tale fase si caratterizza clinicamente per la presenza di malessere generale, febbre e tosse secca. I casi in cui si riesce a bloccare l'infezione in questo stadio hanno un decorso assolutamente benigno. 2. La malattia può poi evolvere verso una seconda fase caratterizzata da alterazioni morfofunzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti diretti del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale, molto spesso bilaterale, associata ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è stabile e senza ipossiemia, ma che può successivamente sfociare verso una progressiva instabilità clinica. 3. Tale scenario, in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iper-infiammatorio che determina conseguenze locali e sistemiche e rappresenta un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARD grave e in alcuni casi alla CID. In tale fase si è osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, e citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF $\alpha$ ) e coagulativi quali aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia, ecc. Tale quadro, sia sul piano clinico che dal punto di vista ematochimico, è simile a quello della linfocitopenia emofagocitica (quadro clinico raro spesso scatenato da una infezione virale). Mentre le scelte terapeutiche della prima fase e della seconda fase iniziale (IIA) dovrebbero mirare al contenimento della crescita virale, nella seconda fase avanzata (IIB) e nella terza fase della malattia l'obiettivo dovrebbe essere il contenimento dell'iper-infiammazione e delle sue conseguenze utilizzando farmaci biologici che bloccano la cascata citochinica e verosimilmente anche il cortisone, le EBPM o le eparine non frazionate a dosi terapeutiche sfruttando le loro proprietà anticoagulanti e non solo. È stato dimostrato che scelte terapeutiche tempestive possono migliorare l'esito clinico.

In tale complesso quadro le EBPM si collocano:

- ♣ nella fase iniziale della malattia quando è presente una polmonite e si determina una ipomobilità del paziente con allettamento. In questa fase l'EBPM dovrà essere utilizzata a dose profilattica allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso.
- ♣ nella fase più avanzata, in pazienti ricoverati per contenere i fenomeni trombotici a partenza dal circolo polmonare come conseguenza dell'iper-infiammazione. In tale caso le EBPM dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche.

### **Studi clinici**

Un'analisi retrospettiva su 415 casi consecutivi di polmonite grave in corso di COVID-19 (erano definiti gravi i pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche: FR >30 respiri/min; SpO2 < 94) che considera parametri di laboratorio e clinici. Nei trattati con eparina con valori di D-dimero nella norma è stata osservato un maggior numero di eventi avversi emorragici. Questo studio presenta una serie importante di limiti (è retrospettivo, presenta bias di selezione rispetto alle terapie associate ecc.), ma rappresenta l'unico elemento conoscitivo ad oggi disponibile.

### **Indirizzo terapeutico**

L'uso delle 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 LG e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità. L'enoxaparina è indicata per tale uso clinico alla dose di 40mg/die (4.000UI). L'uso delle EBPM nei casi gravi di CoViD-19 (definiti nello studio per la presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR >30 respiri/min; SpO2 < 94). Poiché tale indicazione si basa su evidenze molto preliminari, essa può essere considerata solo dopo un'attenta valutazione caso per caso. È importante inoltre considerare che lo studio retrospettivo sopra descritto indica che nei pazienti che non mostrano pari livelli di attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina non apporta benefici, ma potrebbe anche indurre un peggioramento. L'effetto negativo è particolarmente evidente nei pazienti che mostrano livelli di D-dimero nei limiti della norma.

***Poiché l'uso terapeutico delle EBPM sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete e con importanti incertezze anche in merito alla sicurezza, si sottolinea l'urgente necessità di studi randomizzati che ne valutino efficacia clinica e sicurezza.***

### **Dosaggio consigliato**

Nelle fasi più avanzate della malattia il dosaggio di enoxaparina utilizzato in Cina è stato di 40-60 mg al giorno ma, considerata la maggior sensibilità riscontrata nella popolazione asiatica, nei pazienti Europei la dose potrebbe avvicinarsi a quella utilizzata a scopo terapeutico (80-100 mg al giorno corrispondenti a 8.000-10.000 UI/die). Tuttavia questa assunzione non è stata verificata in studi clinici.

### **Modalità di prescrizione**

Le EBPM non sono soggette a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati.

### **Avvertenze** (da scheda tecnica)

Tra gli eventi avversi comuni a tutte le EBPM: emorragia, trombocitopenia, trombocitosi, reazione allergica, cefalea, aumento degli enzimi epatici, orticaria, prurito, eritema, ematomi, dolore o altre reazioni nel sito di iniezione. Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.

### **Principali interazioni** (da Liverpool drug Interaction group):

- non sono descritte significative interazioni con farmaci utilizzati in sperimentazione nella CoViD-19.
- non è raccomandato l'uso concomitante di altri farmaci anticoagulanti ed è raccomandata cautela nell'uso di farmaci antiaggreganti.

Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

**Studi in corso in Italia:** Si veda apposita sezione nel sito di AIFA [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid19\\_sperimentazioni\\_in\\_corso\\_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf)

## **Bibliografia**

Enoxaparina RCP:

[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_008055\\_029111\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

Hasan K et Al. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal  
Journal Pre-proof o appear in: Journal of Heart and Lung Transplantation [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/pdf](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf)

McGonagle D et AL. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome  
Autoimmunity Reviews Available online 3 April 2020, 102537 In Press, Journal Pre-proof  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300926>

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020

Iba T, et Al. BMJ Open 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-01704 New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768>

Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. J Thromb Haemost. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817.

Liverpool drug Interaction group – Interaction with experimental COVID-19 Therapies

# Scheda informativa AIFA su azitromicina

## ***Inquadramento***

Azitromicina (comprese da 500mg o polvere per sospensione orale alla concentrazione di 200 mg/5ml) è un antibiotico della famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche, ulcere molli. Il dosaggio indicato è 500 mg al giorno per 3 giorni consecutivi.

## ***Razionale***

La proprietà antibatterica dei macrolidi deriva dalla loro interazione con il ribosoma batterico e la conseguente inibizione della sintesi proteica. Esistono prove secondo cui i macrolidi esercitano effetti benefici nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie oltre alla loro capacità di inibire la replicazione dei batteri patogeni. Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che i macrolidi mitigano l'infiammazione e modulano il sistema immunitario; in particolare essi si sono mostrati in grado di causare la downregulation delle molecole di adesione della superficie cellulare, ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie, stimolare la fagocitosi da parte dei macrofagi alveolari e inibire l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofili. Il meccanismo con cui i macrolidi esercitano questi effetti antinfiammatori e immunomodulatori non è ben noto.

## ***Studi clinici***

Un'analisi retrospettiva su 408 pazienti con batteriemia da pneumococco identificati, nel corso di 10 anni a partire dall'isolamento microbiologico, ha evidenziato una riduzione della mortalità ospedaliera nei pazienti in cui ad un beta lattamico è stato associato un macrolide (non sono note via di somministrazione, dosaggio e durata del trattamento) rispetto ai trattati senza macrolide. Gli autori evidenziano i numerosi limiti metodologici del confronto e concludono sulla necessità di uno studio prospettico. Nessuna conclusione può essere tratta rispetto al motivo di questa differenza; la possibilità che esista un effetto che va al di là di quello antibatterico è una delle tante ipotesi perseguibili. In un RCT versus placebo, la claritromicina somministrata per via endovenosa per 3 giorni, in aggiunta alla restante terapia antibiotica, in 200 pazienti con polmonite e sepsi associata al ventilatore meccanico ha ridotto il tempo di ventilazione meccanica, ma non ha avuto alcun impatto sulla mortalità. Un'analisi post hoc dei dati di uno RCT (LARMA trial) su 235 pazienti in ARDs con Acute Lung Injury (ALI) ha permesso di osservare che i 47 pazienti che avevano assunto un macrolide (non è noto per quale via, a quale dose e per quanto tempo) presentavano una riduzione della mortalità a 3 mesi rispetto a coloro che assumevano altri antibiotici.

Anche in questo caso si tratta di dati preliminari associati ad un elevato numero di confondenti che non consentono di trarre alcuna conclusione. I macrolidi, a causa di possibili effetti antinfiammatori e forse antivirali, sono stati studiati in pazienti con gravi infezioni respiratorie virali (RVI), ma con risultati incoerenti. In un RCT in aperto di pazienti ospedalizzati con influenza (n=107), la terapia di associazione precoce con claritromicina, naprossene e oseltamivir è stata associata alla riduzione della mortalità e della durata del ricovero in ospedale rispetto alla monoterapia con oseltamivir. D'altra parte, in uno studio osservazionale multicentrico (n=733), i macrolidi non sono stati associati a una migliore sopravvivenza in pazienti in condizioni critiche con influenza A (H1N1) pdm09. In un RCT, in cui 50 pazienti adulti ricoverati in ospedale per una infezione da virus influenzale sono stati randomizzati a ricevere oseltamivir e azitromicina o solo oseltamivir, entrambi per 5 giorni, le citochine pro-infiammatorie sono diminuite più rapidamente nel gruppo oseltamivir-azitromicina, ma senza alcuna differenza fra i due gruppi nella clearance virale. In uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Arabia Saudita su 349 pazienti con MERS non si è osservata alcuna differenza in termini di mortalità a 90 giorni e di clearance virale fra coloro che hanno assunto macrolidi durante il ricovero rispetto a coloro che non li hanno assunti. Anche in questo caso i dati sono da considerare preliminari per i limiti metodologici del tipo di studio. Per quanto riguarda la COVID-19, l'unica evidenza attualmente disponibile riguarda i risultati preliminari di un recentissimo studio, condotto in Francia su pazienti ricoverati affetti da COVID-19 asintomatici, sintomatici con disturbi a carico delle alte vie respiratorie o sintomatici con disturbi alle basse vie respiratorie con caratteristiche non meglio precisate. Si tratta di uno studio a braccio singolo in cui a 20 pazienti è stata somministrata

idrossiclorochina in confronto a una coorte controllo costituita da 16 pazienti che non assumevano il farmaco. In alcuni pazienti del gruppo che ha assunto idrossiclorochina, a giudizio clinico, è stata aggiunta azitromicina (6/20 pazienti) per la prevenzione delle sovrainfezioni batteriche. In tale analisi preliminare, gli autori hanno osservato una percentuale più elevata di clearance virale (esito primario dello studio) nei pazienti che avevano assunto azitromicina e idrossiclorochina rispetto a quelli trattati con la sola idrossiclorochina. La forza e l'attendibilità del dato tuttavia vengono messe in discussione da importanti criticità metodologiche: studio non randomizzato, bassa numerosità campionaria complessiva (n=36), numero estremamente piccolo dei soggetti esposti ad azitromicina (n=6), numero relativamente elevato - 6/26 - di persi al follow-up. Infine, un recentissimo report relativo ad un piccolo studio francese, ha mostrato che su 11 pazienti con COVID-19 ricoverati consecutivamente e trattati con idrossiclorochina più azitromicina secondo lo stesso schema posologico usato da Gautret et al., uno è deceduto, 2 sono stati trasferiti in terapia intensiva, in uno il trattamento è stato interrotto per l'allungamento dell'intervallo QT. Dei 10 pazienti sopravvissuti, 8 erano ancora positivi per SARS-CoV2 5-6 giorni dopo l'inizio del trattamento. A fronte delle suddette incertezze in termini di beneficio, si ritiene utile sottolineare il rischio potenziale del prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'associazione dei due farmaci (in particolare in presenza di fattori di rischio noti).

### ***Linee di indirizzo per l'uso terapeutico***

**La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 non consente di raccomandare l'utilizzo dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossiclorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche. L'uso dell'azitromicina per indicazioni diverse da quelle registrate può essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici. Gli usi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati, restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN.**

### ***Avvertenze e principali interazioni*** (da scheda tecnica):

Le principali avvertenze riportate in scheda tecnica riguardano:

- Insufficienza epatica grave
- Prolungamento dell'intervallo QT.

In particolare, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina si dovrà tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti:

- ♣ con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT;
- ♣ in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici della classe IA (chinidina e procainamide) e della classe III (amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina e idrossiclorochina.
- ♣ con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia;
- ♣ con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.

La Società Italiana di Cardiologia ha prodotto un algoritmo rispetto alle interazioni dei farmaci per COVID-19 e intervallo QT: <https://www.sicardiologia.it/public/SIC-Covid-eQT.pdf>

Le principali interazioni con i farmaci utilizzati per COVID-19 (dal Liverpool Drug Interaction group) sono: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

- ♣ Atazanavir (potenziale effetto su tratto Q/T)
- ♣ Lopinavir/Ritonavir (potenziale effetto su tratto Q/T)
- ♣ Cloroquina (potenziale effetto su tratto Q/T)

♣ Idrossiclorochina (potenziale effetto su tratto Q/T)

**Studi in corso in Italia** Si rimanda all'apposita sezione sul sito AIFA: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioncliniche-covid-19>

### **Bibliografia**

Azitromicina scheda tecnica: <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>

P. Zarogoulidis, et al. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012; 68: 479–03. Lin SJ et Al. Azithromycin modulates immune response of human monocyte-derived dendritic cells and CD4+ T cells. *Int Immunopharmacol.* 2016;40:318-326 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576916303861?via%3Dihub>

Martinez JA et Al. Addition of a Macrolide to a  $\beta$ -Lactam-Based Empirical Antibiotic Regimen Is Associated with Lower In-Hospital Mortality for Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36 (4) 389–395, <https://academic.oup.com/cid/article/36/4/389/437900>

Evangelos J et Al. Effect of Clarithromycin in Patients with Sepsis and Ventilator-Associated Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1157–64 <https://academic.oup.com/cid/article/46/8/1157/360285> Walkey AJ. Wiener R S corresponding author and Renda S., Macrolide Antibiotics and Survival in Patients With Acute Lung Injury: *CHEST* 2012; 141(5):1153–1159 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342785/>

Hung IFN, et al Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. *Chest* 151:1069–1080 [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)62393-0/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)62393-0/fulltext)

Martin-Loeches I, et al (2013) Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. *Intensive Care Med*: 2013; 39:693–702 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094901/>

Lee N, et Al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: a randomized controlled trial. *Antiviral Res.* 2017; 144: 48–56. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354217301419?via%3Dihub>

Arabi YM, et Al. Saudi Critical Care Trials group. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis.* 2019 Apr; 81:184-190. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(19\)30052-9/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30052-9/fulltext)

Gautret P et Al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial *Journal Pre-proof To appear in: International Journal of Antimicrobial Agents* 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>

Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Pre-proof To appear in: Medecine et Maladies Infectieuses* 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub>

# Scheda informativa AIFA su darunavir/cobicistat

## ***Inquadramento***

Darunavir/cobicistat (Rezolsta® cp da 800 /150 mg) È un inibitore delle proteasi boosterato con cobicistat. Cobicistat ne migliora il profilo farmacocinetico e inibendo il citocromo P450 isoenzima 3A4 rallenta il metabolismo di darunavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. L'associazione ha dimostrato la sua efficacia nell'ambito della ART per il trattamento dell'HIV.

## ***Razionale***

Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV-) possono inibire, legandosi e inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro, la replicazione virale; la proteasi 3CLpro è un obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus. Modelli animali suggeriscono che l'inibizione della proteasi 3CLpro in animali in condizioni critiche si associa ad un miglioramento. Infine, precedenti esperienze con infezione da SARS-CoV-1 e MERS, suggeriscono che Lopinavir può migliorare alcuni parametri clinici dei pazienti. L'esperienza clinica con l'HIV ha dimostrato che nelle indicazioni autorizzate questi farmaci sono tendenzialmente sicuri, anche se variamente tollerati e con numerose interazioni farmacologiche.

## ***Studi clinici***

La sua efficacia rispetto a COVID-19 è solo aneddotica. È in corso un piccolo studio su darunavir/cobicistat in Cina. Il suo vantaggio clinico attualmente individuato è la sua maggiore tollerabilità intestinale rispetto a lopinavir/ritonavir.

## ***Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico***

**In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico di darunavir/cobicistat può essere considerato, in alternativa al lopinavir/ritonavir (nello stesso setting di pazienti) quando quest'ultimo non è tollerato per diarrea.**

Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando le associazioni farmacologiche e, in particolare, l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450. **Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di darunavir/cobicistat con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.** Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso di associazione con farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia. **Sono necessari studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.**

## ***Dosaggio consigliato***

Darunavir/cobicistat 800/150 mg cp 1 cp/die assunto col cibo. Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-productinformation\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-productinformation_it.pdf)

## ***Modalità di prescrizione***

Il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. Qualora tale limitazione risulti impraticabile sulla base di condizioni organizzative locali legate all'emergenza COVID-19, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza, la prescrizione potrà non essere limitata allo specialista definito nel regime di fornitura. La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali. Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.

**Avvertenze** (da scheda tecnica):

- Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh)
- Poiché cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina, Rezolsta® non deve essere utilizzato in presenza di una clearance della creatinina < 70 mL/min in pazienti per i quali tale parametro è usato per guidare aspetti della loro gestione clinica.
- Interazioni farmacologiche.

La combinazione DRV/c non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante. L'utilizzo di darunavir/cobicistat è controindicato in gravidanza in quanto nel 2° e 3° trimestre si sono osservati livelli di darunavir ridotti che causano bassa esposizione al farmaco.

**Principali Interazioni** (da scheda tecnica):

Darunavir/cobicistat inibisce CYP3A, isoforma del citocromo P450. La cosomministrazione con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi aumentandone gli effetti o gli eventi avversi. Considerate le numerose interazioni farmacologiche legate al citocromo P450, alle glicoproteine-P e ad altri meccanismi, in caso di politerapie è opportuno consultare il sito: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

**Studi in corso in Italia:** Vedi apposita sezione nel sito di AIFA [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid19\\_sperimentazioni\\_in\\_corso\\_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf)

**Bibliografia**

Darunavir/cobicistat Scheda tecnica [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-eparproduct-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-eparproduct-information_it.pdf)

# Scheda informativa AIFA su idrossiclorochina

Update del 29 aprile 2020

(prima pubblicazione: 2 aprile 2020)

## ***Inquadramento***

L'idrossiclorochina (Plaquenil® cp da 200 mg o corrispondente generico) è un analogo della cloroquina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. È un antimalarico, attualmente utilizzato nel nostro Paese in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2 anche per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla cloroquina) riguardo alla sua tollerabilità.

## ***Razionale***

Idrossiclorochina (HCQ) e cloroquina (CQ) (ed i loro metaboliti attivi) hanno dimostrato in vitro o in modelli animali di possedere un effetto antivirale attraverso l'alterazione (aumento) del pH endosomiale che è determinante per la fusione virus-cellula. Tali farmaci inoltre interferiscono sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-COV-2. Dati in vitro riportano che la CQ è in grado di bloccare la replicazione virale di SARS-COV-2 a dosi utilizzate nella pratica clinica. Oltre all'azione antivirale, entrambi i farmaci hanno un'attività immunomodulante che potrebbe sinergicamente potenziare l'effetto antivirale in vivo. Da studi in vitro sembra inoltre che gli effetti sulle cellule sono osservabili sia quando il farmaco è presente prima sia quando è presente dopo l'inoculo virale. CQ e HCQ si distribuiscono in tutto il corpo incluso il polmone dove sembrano concentrarsi. La scelta di HCQ deriva da una maggiore efficacia in vitro; secondo uno studio recente, l'HCQ potrebbe essere attiva contro SARS-COV-2 a concentrazioni minori rispetto alla CQ.

## ***Studi clinici***

### **Studi al 2 aprile 2020**

- esistono alcuni risultati aneddotici;
- i risultati preliminari su più di 100 pazienti trattati in Cina sembrano dimostrare la superiorità della cloroquina rispetto al controllo nel migliorare il decorso della malattia in pazienti con polmonite associata ad infezione da Covid-19;
- una consensus pubblicata in Cina durante la pandemia a Huan ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG.
- uno studio osservazionale retrospettivo su una coorte di 940 pazienti con patologia reumatologica sembra dimostrare che, nel lungo termine, l'HCQ è più tollerabile della cloroquina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla cloroquina).

### **Aggiornamento al 29 aprile 2020**

- 30 marzo 2020: i dati preliminari di un RCT in doppio cieco su 62 pazienti COVID-19 ricoverati per polmonite di grado moderato, che ha confrontato HCQ (200 mg x 2 per 5 giorni) vs "lo standard of care" (SOC), rappresentato da antivirali, antibiotici, immunoglobuline e/o corticosteroidi, sembrano mostrare un miglioramento statisticamente significativo di alcuni sintomi e del quadro TAC.
- 14 aprile 2020: i dati di un RCT in aperto su 150 pazienti COVID-19 ricoverati per polmonite che ha confronto HCQ (1.200 mg/die x 3 gg poi 800 mg/die per 2-3 settimane) vs SOC non meglio definita, non evidenziano nessuna differenza sull'esito primario (clearance virale a 28 gg). L'unico risultato positivo deriva da un'analisi post hoc in un sottogruppo di pazienti che non assumevano antivirali in cui si osserva un maggior effetto sui sintomi. La frequenza degli eventi avversi nei pazienti trattati con HCQ era del 30% (di cui 2 EA gravi: l'EA più frequente era la diarrea) vs il 9 % nel gruppo SOC. Complessivamente la qualità dei 2 RCT risulta molto bassa, in particolare da notare: la poca chiarezza circa le modalità di selezione dei partecipanti che comunque almeno nello studio di maggiore numerosità erano sintomatici da numerosi giorni (mediamente 16), la scarsa numerosità del campione, la mancanza in un caso delle condizioni di cecità e la presenza di uno standard di cura nei gruppi confrontati in cui erano presenti numerosi farmaci di non provata efficacia sul COVID-19, variamente associati fra loro; inoltre l'esito primario non sempre è clinico.
- Due studi retrospettivi (non ancora pubblicati ufficialmente) sull'utilizzo in emergenza dell'HCQ, da sola o in associazione con azitromicina, mostrano alcuni segnali di sicurezza di cui è importante tenere conto. In un primo studio

multicentrico internazionale su una coorte di 956.374 pazienti reumatici con uso prevalente di HCQ, il confronto fra coloro in cui è stato rilevato un uso incidente di azitromicina (323.122 casi) e coloro che hanno aggiunto incidentalmente amoxicillina (351.956 casi) mostra che alla combinazione di HCQ+azitromicina è associato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare a 30 giorni [HR 2,19 IC: 1,22-3,94].

Inoltre, nella stessa casistica, il rischio di eventi avversi gravi non è apparso maggiore nei trattamenti incidenti con HCQ (956.374) a breve termine (30 giorni) rispetto ai trattamenti con sulfasalazina (310.350). Tale dato è stato confermato anche da un'analisi secondaria di casi consecutivi autocontrollata.

Un secondo studio multicentrico condotto negli USA riporta i risultati di un'analisi retrospettiva su 362 pazienti di sesso maschile ricoverati per infezione da SARS-CoV2 ed esposti a HCQ (97 pz.) a HCQ+azitromicina (113 pz.) o non esposti a HCQ (158 pz.). L'analisi mostra che l'HCQ, con o senza azitromicina, non riduce il rischio di evoluzione verso la ventilazione meccanica e, al contrario, si osserva un aumento del rischio di mortalità complessiva [HR 2,61; 95% CI:1,10-6,17; P=0,03] nei pazienti trattati con HCQ da sola rispetto ai pazienti non trattati con HCQ. Inoltre nel sottogruppo dei pazienti in ventilazione meccanica non si è osservata nessuna differenza nella mortalità fra i pazienti esposti e non esposti a HCQ. Mentre il primo studio è di dimensioni rilevanti e metodologicamente robusto, nel secondo caso la numerosità molto limitata di ogni gruppo osservato non consente di trarre conclusioni definitive e induce a suggerire l'esecuzione di studi randomizzati metodologicamente adeguati.

### ***Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico***

**In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina può essere considerato sia nei pazienti COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia nei pazienti ospedalizzati.**

Il prescrittore dovrà considerare caso per caso il rapporto rischio/beneficio valutando, anche alla luce delle più recenti evidenze:

- **le patologie associate.** Si dovrà prestare particolare cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, (sindrome del QT lungo, aritmie maggiori, insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici);
- **le associazioni farmacologiche.** In particolare l'associazione a farmaci che aumentano il QT;
- **l'anamnesi di favismo** (deficit di G6PD) o comunque elementi anamnestici sospetti per tale deficit congenito.

Lo stato attuale delle conoscenze sconsiglia l'utilizzo dell'idrossiclorochina, in associazione con lopinavir/ritonavir o con azitromicina, al di fuori di studi clinici. Poiché l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina è ormai entrato nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è auspicabile la partecipazione a studi randomizzati che ne valutino l'efficacia.

### ***Linee di Indirizzo per l'uso profilattico***

**Al momento l'uso profilattico è basato esclusivamente su osservazioni in vitro, per cui non esistono indicazioni neppure in merito alle dosi da utilizzare. L'uso profilattico deve essere quindi considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.**

**EMA:** Il 24 Aprile l'Agenzia Europea ha richiamato l'attenzione sui rischi di reazioni avverse, anche gravi, associati all'uso dell'HCQ e CQ. In particolare, mentre eventi avversi possono manifestarsi anche a dosaggi terapeutici, le dosi più elevate possono aumentare ulteriormente i problemi legati alle alterazioni del ritmo cardiaco (QT lungo). L'EMA è a conoscenza dell'attuale utilizzo di HCQ nell'ambito della pandemia COVID19 e invita i prescrittori ad un particolare monitoraggio oltre a sollecitare studi clinici sull'efficacia del farmaco nella COVID19.

**FDA:** Il 25 Aprile l'Agenzia USA avverte di essere a conoscenza di segnalazioni di gravi problemi del ritmo cardiaco in pazienti (ospedalizzati e non) con COVID-19 trattati con HCQ o CQ, spesso in associazione con azitromicina e altri medicinali che prolungano il QT, specialmente in pazienti con insufficienza renale. Tali segnalazioni di reazioni avverse includono tachicardia o fibrillazione ventricolare o torsades de pointes e comprendono alcuni casi fatali.

**WHO:** L'utilizzo di alte dosi HCQ o CQ può essere associato a eventi avversi seriamente negativi per la salute. Gli antibiotici non devono essere usati come mezzo di prevenzione o trattamento di COVID-19.

### ***Dosaggio consigliato***

Se in monoterapia: 1° giorno somministrare idrossiclorochina 400 mg x 2/die dal 2° giorno 200 mg x 2 /die. La durata del trattamento dovrà essere inizialmente di 5-7 giorni, da modulare eventualmente in base all'evoluzione clinica. L'utilizzo di dosi elevate di HCQ aumenta il rischio di eventi avversi.

Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica:  
[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_008055\\_013967\\_RCP.pdf&retr y=0&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retr y=0&sys=m0b1l3)

### **Modalità di prescrizione**

Non ha limitazioni prescrittive. Non è richiesta la prescrizione specialistica. La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali. Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma scritta) deve risultare dalla cartella clinica.

### **Avvertenze** (da scheda tecnica):

Prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia (<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette. Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio). Insufficienza epatica o renale. Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi. Per altre informazioni sulla sicurezza si vedano anche gli studi recentemente pubblicati. Per quanto riguarda l'uso in gravidanza la scheda tecnica conclude lasciando al clinico il bilancio fra i benefici e i rischi pur riportando che i dati, derivanti dall'impiego ampio nel trattamento di malattie autoimmuni, non mostrano un aumento del rischio di malformazioni congenite.

Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020.  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31\\_NII\\_clorochina\\_idrossiclorochina\\_GP\\_consolidata+COVID19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_clorochina_idrossiclorochina_GP_consolidata+COVID19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767)

### **Principali Interazioni** (da scheda tecnica) con:

- digossina(aumenta le concentrazioni plasmatiche)
- ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia)
- farmaci che prolungano il QT ( in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi)
- antiepilettici
- ciclosporina.

Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si vedano anche gli studi recentemente pubblicati e si consulti il sito: <https://www.covid19-druginteractions.org/> per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020

**Studi in corso in Italia:** Si veda apposita sezione nel sito di AIFA <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>

### **Bibliografia**

Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica:

[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_008055\\_013967\\_RCP.pdf&retr y=0&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retr y=0&sys=m0b1l3)

SIF: Scheda informativa Clorochina/idrossiclorochina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020

[https://sifwebsite.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda\\_Informativa\\_Clorochina-](https://sifwebsite.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_Informativa_Clorochina-)

Idrossiclorochina.pdf

Wang M, et Al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

Xueting Yao et al: In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)  
<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>

Gao J et Al: letter: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies *BioScience Trends*. 2020; 14(1):72-73.  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14\\_2020.01047/\\_pdf/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_pdf/-char/en)

Corteggiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub> (article in press)

Aviña-Zubieta J A et Al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1998;57:582–587 .

[https://www.researchgate.net/publication/13394691\\_Long\\_term\\_effectiveness\\_of\\_antimalarial\\_drugs\\_in\\_rheumatic\\_diseases](https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases)

Mohammad S. Et Al. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients *Arthritis Care & Research* 2018; 70, 481–485 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296>

Chen J et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*; 2020.

Wei Tang et Al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1>

Lane JCE et Al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1>

Magagnoli J et Al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>

European Medicine Agency. COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine> FDA Drug Safety Communication <https://www.fda.gov/media/137250/download>

World Health Organization <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/malaria-and-the-covid-19-pandemic>

# Scheda informativa AIFA su lopinavir/ritonavir

## **Inquadramento**

Lopinavir/ritonavir (Kaletra® cp da 200/50 mg ; soluzione orale: (80 mg + 20 mg) / ml e farmaci equivalenti). È un inibitore delle proteasi boosterato con ritonavir. Ritonavir ne migliora il profilo farmacocinetico e inibendo il citocromo P450, isoenzima 3A4, rallenta il metabolismo di lopinavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. L'associazione si è dimostrata efficace nell'ambito della ART per il trattamento dell'HIV.

## **Razionale**

Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV- ) possono inibire la replicazione virale inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro; la proteasi 3CLpro è un obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus. Modelli animali suggeriscono che l'inibizione della proteasi 3CLpro in animali in condizioni critiche si associa ad un miglioramento. Infine, precedenti esperienze con l'infezione da SARS-CoV-1 e MERS, suggeriscono che Lopinavir può migliorare alcuni parametri clinici dei pazienti. L'esperienza clinica con l'HIV ha dimostrato che nelle indicazioni autorizzate questi farmaci sono tendenzialmente sicuri, anche se variamente tollerati e con numerose interazioni farmacologiche.

## **Studi clinici**

È disponibile qualche dato di efficacia su piccole casistiche (associato o meno alla ribavirina) sul coronavirus responsabile della SARS o della MERS. Rispetto alla patologia da COVID-19:

- Esistono evidenze aneddotiche e case report pubblicati su singoli pazienti; un case report su 5 pazienti affetti da COVID-19 trattati a Singapore, mostra che 3/5 hanno avuto una apparente buona e rapida risposta.
- Una revisione della letteratura pubblicata nel 2020 (solo in lingua cinese) e riportata nella LG appena pubblicata in Cina sembra concludere per un'efficacia del lopinavir/ritonavir nel trattamento delle infezioni da coronavirus nel ridurre mortalità e consumo di glucocorticoidi se somministrato precocemente.
- Sono in corso numerosi studi che coinvolgono lopinavir/ritonavir da solo o associato ad altri antivirali di cui si attendono i risultati nei prossimi mesi.
- Il 18 marzo 2020 è stato pubblicato un RCT in aperto che ha confrontato lopinavir/ritonavir aggiunto alla usual care vs la sola usual care in pazienti (N = 199) ricoverati con polmonite da COVID-19, una SaO<sub>2</sub> ≤ 94%, una PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mg Hg ed un punteggio mediano NEWS2 di 5. Complessivamente, l'aggiunta dell'antiretrovirale alla usual care non ha comportato un beneficio clinico in termini di riduzione di 2 punti sulla category scale a 7 punti che valuta lo stato di salute dei pazienti con malattie respiratorie gravi o di dimissione (esito primario dello studio). Un'analisi post-hoc condotta per valutare l'efficacia di LPV/r vs la sola usual care nei 2 sottogruppi di pazienti randomizzati entro 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi o dopo più di 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi non indica un beneficio clinico dell'antiretrovirale in nessuno dei due sottogruppi. La mortalità (esito secondario dello studio, per cui non è stato potenziato) mostra una differenza assoluta del 5,8% a favore di lopinavir che però non raggiunge la significatività statistica.

## **In conclusione**

Considerati i limiti dello studio (numerosità del campione, mancato bilanciamento tra i bracci rispetto ad alcune caratteristiche, quali la gravità e l'onset dei sintomi al baseline) e le caratteristiche della casistica prevalente studiata, si può affermare che i risultati siano trasferibili principalmente ad una popolazione di pazienti COVID-19 con un quadro clinico grave e instabile (SaO<sub>2</sub> < 94%, necessità di ricorrere all'ossigenoterapia o a tecniche di ventilazione meccanica e che hanno manifestato i sintomi della patologia da più di 12 giorni). In tali pazienti la somministrazione di lopinavir/r non ha dimostrato un beneficio clinico rispetto alla usual care. La mortalità (esito secondario per la quale lo studio non era stato dimensionato) non è stata significativamente diversa rispetto al controllo pur mostrando un trend a favore del trattamento. I risultati dello studio non sono trasferibili a pazienti con un quadro clinico stabile e di minore gravità e che

iniziano precocemente il trattamento, per i quali ancora non esistono dati consistenti che possano confermare o confutare l'efficacia e il rapporto rischio/beneficio del farmaco.

### **Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico**

**Nell'attuale fase di emergenza, considerate le premesse sopra descritte, l'uso terapeutico del lopinavir/ritonavir può essere considerato, limitandolo ai pazienti COVID-19 di minore gravità, gestiti sia a domicilio sia in ospedale in particolare nelle fasi iniziali della malattia.**

Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando in particolare le associazioni farmacologiche, in particolare l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450 o a farmaci che prolungano il QT.

**Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di lopinavir/ritonavir con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.**

Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso di associazione con farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia.

**Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.**

### **Dosaggio consigliato**

Lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp 2 cp x 2/die assunto col cibo (se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os). Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-eparproduct-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-eparproduct-information_it.pdf)

### **Modalità di prescrizione**

Il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. Qualora tale limitazione risulti impraticabile sulla base di condizioni organizzative locali legate all'emergenza COVID-19, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza la prescrizione potrà non essere limitata allo specialista definito nel regime di fornitura. La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali. Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.

### **Avvertenze** (da scheda tecnica):

- Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh)
- Interazioni farmacologiche.

La combinazione LPV/r non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante. I più comuni eventi avversi associati alla terapia con lopinavir/ritonavir nella fase iniziale della somministrazione sono diarrea e nausea (molto comuni:  $\geq 1/10$ ) e vomito (comune:  $\geq 1/100$ ). L'utilizzo di lopinavir/ritonavir compresse non è controindicato in gravidanza. Kaletra® soluzione orale è controindicato nelle donne in gravidanza e nei bambini di età inferiore ai 14 giorni, a causa del possibile rischio di tossicità dell'eccipiente glicole propilenico.

### **Principali Interazioni** (da scheda tecnica):

Lopinavir e ritonavir sono entrambi inibitori di CYP3A, isoforma del citocromo P450. La co-somministrazione con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi aumentandone gli effetti o gli eventi avversi.

Considerate le numerose interazioni farmacologiche legate al citocromo P450 e ad altri meccanismi, in caso di politerapie è opportuno consultare il sito: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

**Studi in corso in Italia:** Si veda apposita sezione nel sito di AIFA [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid19\\_sperimentazioni\\_in\\_corso\\_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf)

### **Bibliografia**

Lopinavir/ritonavir Scheda tecnica: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-eparproduct-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-eparproduct-information_it.pdf)

Kim Y et Al: Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor, PLoS Pathog. 2016 30;12(3).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814111/pdf/ppat.1005531.pdf>

Young B E et Al Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore Marzo 2020 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>

Jaegyun Lim et Al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR Febbraio 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/>

Ying-Hui Jin et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. Military Medical Research 2020, <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>

Cao B et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM 2020, march 18 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true>

# Farmacovigilanza

Date le poche informazioni relative alla sicurezza dei farmaci attualmente in uso nel trattamento dei pazienti COVID-19, va ribadita l'importanza della Farmacovigilanza come strumento che permette di identificare, valutare, comprendere e prevenire gli effetti avversi o qualsiasi altro problema correlato all'uso dei farmaci, al fine di assicurare un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione. In questa sezione è riportato anche un breve report sulle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci indicati per il trattamento di COVID-19 nella Regione Campania.

# Segnalazione di sospette reazioni avverse a medicinali usati in pazienti COVID

In data 24/04/2020, EMA, di concerto con le agenzie regolatorie nazionali ha diramato un comunicato per ricordare ai pazienti confermati positivi o con sospetta infezione da COVID-19 l'importanza di segnalare ogni sospetta reazione avversa che si dovesse manifestare a seguito dell'assunzione di qualsiasi medicinale, sia esso per il trattamento della COVID-19 (anche secondo un uso non conforme a quello autorizzato) sia esso per terapia cronica per malattia preesistente [1].

Si ricorda che attualmente non esistono medicinali autorizzati per trattare la COVID-19, ma nel contesto della pandemia, sulla base di dati preclinici o su ipotesi derivanti dal meccanismo d'azione farmacologico, vengono utilizzati trattamenti autorizzati per altre malattie, le cui informazioni di sicurezza riportate negli RCP sono relative alle indicazioni per i quali sono stati approvati. Pertanto, non si conosce ancora del tutto questo nuovo virus, comprese le possibili interazioni con i medicinali con cui i pazienti possono essere già in trattamento.

La necessità di segnalare le sospette reazioni avverse ai medicinali utilizzati per il trattamento della COVID-19 da parte di pazienti e operatori sanitari nasce dall'esigenza

di raccogliere valide evidenze per meglio orientare l'uso sicuro ed efficace dei medicinali con l'evoluzione della pandemia.

Si ricorda che il paziente/cittadino può segnalare le sospette reazioni avverse:

- direttamente online tramite Vigifarmaco (<https://www.vigifarmaco.it/reports/build/steps/patient>);

- all'azienda farmaceutica produttrice dei medicinali;

- al proprio medico, infermiere o farmacista, che a sua volta inoltrerà i dati ad AIFA, tramite il Responsabile Locale di Farmacovigilanza della ASL o AO di appartenenza.

Quando si segnalano reazioni avverse, devono essere fornite almeno le seguenti informazioni, nel modo più accurato e completo possibile:

- Informazioni sulla persona che ha manifestato la reazione avversa, inclusi età e sesso;

- Se l'infezione da nuovo coronavirus è confermata tramite test o se si basa su sintomi clinici;

- Una descrizione degli effetti indesiderati;

- Il nome del medicinale (nome commerciale e principio attivo) sospetto;

- Dose e durata del trattamento con il medicinale;

- Il numero di lotto del medicinale;

- Eventuali altri medicinali assunti contemporaneamente (compresi medicinali senza prescrizione medica, rimedi a base di erbe o contraccettivi);

- Qualsiasi altra condizione di salute che può avere la persona che ha manifestato la reazione avversa.

La segnalazione da parte dei pazienti va ad integrare le informazioni ricevute dagli operatori sanitari che hanno continuato a segnalare le sospette reazioni avverse ed insieme si aggiungeranno alle conoscenze attualmente disponibili tramite i dati delle sperimentazioni cliniche e di altri studi.

## Bibliografia

1. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/COVID-19\\_segnalazione\\_sospette\\_reazioni\\_avverse.pdf/0984923a-fa86-1b61-0bc2-bec1fb9b9cea](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/COVID-19_segnalazione_sospette_reazioni_avverse.pdf/0984923a-fa86-1b61-0bc2-bec1fb9b9cea)

# Aggiornamento del workshop ICMRA sugli studi osservazionali tramite real world data

In data 16/04/2020, è stato pubblicato sul portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco il rapporto dell'ultimo workshop della Coalizione Internazionale delle Agenzie Regolatorie dei Medicinali (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA), tenutosi in data 06/04/2020 e presieduto da Health Canada e dall'Agenzia Europea dei Medicinali, circa le modalità con cui i dati della reale pratica clinica potrebbero generare evidenze (real world evidence) che vanno ad integrare i risultati degli studi clinici su potenziali trattamenti terapeutici o vaccini contro COVID-19 [1].

Si tratta dell'ultimo di una serie di incontri virtuali organizzati dall'ICMRA, nei mesi di marzo e aprile, dedicati all'emergenza COVID-19, dopo quello tenuto in data 02/04/2020 sui potenziali trattamenti terapeutici per il nuovo coronavirus con particolare riferimento agli studi clinici e ai programmi di uso compassionevole e quello in data 18/03/2020 dove si è affrontata la problematica dello sviluppo dei vaccini [2-3].

Dal workshop, al quale hanno partecipato 25 paesi, in rappresentanza di 28 autorità regolatorie dei medicinali a livello globale, insieme ad esperti dell'OMS e della Commissione Europea, è emersa l'importanza della conduzione di studi osservazionali utilizzando i real world data che consentono non solo di aumentare l'efficacia e l'efficienza dei processi regolatori relativi alle fasi di sviluppo, autorizzazione e monitoraggio dei medicinali e/o vaccini utili al trattamento di COVID-19, ma anche

di incrementare rapidamente, insieme agli studi clinici, le evidenze e le conoscenze scientifiche rispetto al nuovo coronavirus.

I partecipanti al meeting, inoltre, hanno condiviso e scambiato informazioni circa gli studi osservazionali, già avviati o pianificati nei diversi paesi, volti a caratterizzare la malattia COVID-19 e informazioni pratiche su quesiti scientifici, protocolli e procedure al fine di garantire l'affidabilità dei risultati richiesti a livello regolatorio.

Alla data del 3 Aprile, sono stati identificati 42 argomenti di studi osservazionali in 12 Paesi Europei, alcuni dei quali di carattere internazionale: 2 studi su ACE inibitori e sartani sono stati finalizzati e 8 sullo stesso argomento, su FANS e su (idrossi)cloroquina sono ancora in corso. Entro dicembre 2020, non appena sarà disponibile sul mercato il primo vaccino, EMA lancerà uno studio di monitoraggio sull'efficacia e sulla sicurezza dei vaccini. EMA incoraggia caldamente i ricercatori a utilizzare il registro EU PAS (<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>), un database pubblico dove registrare il proprio studio e condividere rapidamente informazioni su protocolli di ricerca e risultati.

La condivisione dei risultati e dei metodi scientifici è una priorità per la cooperazione e l'approccio globale adottato dalla comunità scientifica internazionale nel fronteggiare la pandemia in corso,

sfruttando i mezzi disponibili: posta elettronica per scambio di idee/informazioni su progetti, protocolli e risultati, teleconferenze mensili, pubblicazione dei risultati degli studi osservazionali su siti web nazionali, [clinicaltrials.org](http://clinicaltrials.org) (anche studi clinici) e su registro EUPAS.

A conclusione del workshop, sono state definite le priorità attuali a cui devono essere indirizzati gli studi osservazionali, sottolineando, tuttavia, che gli obiettivi di studio possono variare continuamente:

- ACE inibitori, sartani e FANS (diversi gruppi di lavoro stanno lavorando sull'argomento, quindi si richiama la necessità di condivisione di risultati/interpretazione);
- superinfezioni;
- profilo benefico/rischio di interventi e terapie;
- popolazioni vulnerabili (pazienti trapiantati, donne in gravidanza, bambini);
- sicurezza ed efficacia degli antivirali e dei vaccini.

## Bibliografia

1. Fonte AIFA. Le agenzie regolatorie mondiali discutono sugli studi osservazionali basati su dati del mondo reale relativi ai medicinali per COVID-19. Disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/-/le-agenzie-regolatorie-mondiali-discutono-sugli-studi-osservazionali-basati-su-dati-del-mondo-reale-relativi-ai-medicinali-per-covid-19>
2. [http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=969:emergenza-covid-19-le-agenzie-regolatorie-mondiali-sottolineano-la-necessita-](http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com_content&view=article&id=969:emergenza-covid-19-le-agenzie-regolatorie-mondiali-sottolineano-la-necessita-)

di-ottenere-prove-solide-sui-  
trattamenti-per-covid-  
19&catid=72:farmacovigilanza&Item  
id=485&lang=it

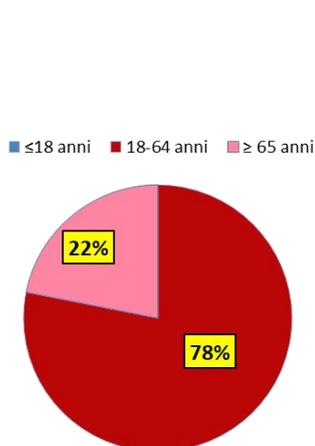
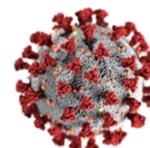
3.  
[http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com\\_content&view=article&id=943:emergenza-covid-19-definiti-i-requisiti-](http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com_content&view=article&id=943:emergenza-covid-19-definiti-i-requisiti-)

per-gli-studi-sui-vaccini-di-fase-i-  
dalla-coalizione-internazionale-delle-  
autorita-regolatorie-dei-medicinali-  
icmra&catid=72:farmacovigilanza&Itemid=485&lang=it

# Numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci utilizzati per infezione da COVID-19 in Regione Campania nel periodo 21-02-2020/30-04-2020

L'analisi è stata condotta utilizzando come fonte dati le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel periodo di riferimento Febbraio 2020 – Aprile 2020. Qualsiasi modifica successiva ad Aprile 2020, siano esse cancellazioni o modifiche dei dati inseriti nelle schede di segnalazione, non è stata presa in considerazione ai fini di quest'analisi.

## 32 Schede di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci



66%

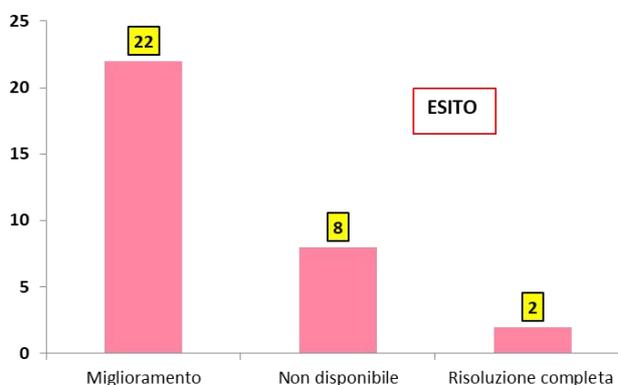


34%



La principale FONTE di segnalazione è rappresentata dal Farmacista per il 97%

27 Non grave  
5 Grave



Delle 32 segnalazioni inserite, 21 (66%) casi sono relativi a soggetti di sesso maschile e 11 (34%) casi a quello femminile. Il 78% (n=26) delle segnalazioni è relativo alla fascia di età compresa tra 18-64 anni, mentre il 22% (n=6) è riferito alla fascia geriatrica (età ≥ 65 anni).

La principale fonte di segnalazione è rappresentata dal farmacista (n=31; 97%), seguita dal medico (n=1; 3%). L'84% (n=27) delle segnalazioni interessa eventi avversi non gravi, mentre il 16% (n=5) interessa eventi avversi gravi così distribuiti: ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione (n=4; 80%) e altra condizione clinicamente rilevante (n=1; 20%). L'esito delle ADR segnalate più frequentemente riportato è il miglioramento (n=22; 69%), seguito da non disponibile (n=8; 25%) e risoluzione completa (n=2; 6%) .

# Approfondimento: panoramica sui potenziali vaccini in fase di sperimentazione

In data 09/04/2020, la rivista Nature ha pubblicato una revisione sullo stato dell'arte dello sviluppo dei potenziali vaccini contro il virus SARS-CoV-2 [1].

La prima condivisione, tra l'11 e il 12 gennaio [2], della sequenza genetica di SARS-CoV-2 ha innescato un'intensa attività globale di ricerca e sviluppo per un vaccino contro la malattia da nuovo coronavirus (COVID-19), con il primo vaccino a entrare nella fase clinica il 16 marzo, con una rapidità senza precedenti [3]. A oggi i vaccini candidati sono 115, dei quali 78 riconosciuti come attivi e 37 la cui attività non è confermata (di questi ultimi, non ci sono informazioni pubbliche sullo stato di sviluppo). Delle 78 sperimentazioni in corso, 73 sono attualmente in fase esplorativa o preclinica. I candidati recentemente promossi alla sperimentazione clinica sono mRNA-1273 di Moderna [4], Ad5-nCoV di CanSino Biologicals [5], INO-4800 di Inovio [6], LV-SMENP-DC [7] e aAPC patogeno-specifico [8] di Shenzhen Geno-Immune Medical Institute, ma ci si aspetta che altri candidati inizieranno la sperimentazione clinica nel 2020. Una caratteristica del panorama di sviluppo del vaccino per COVID-19 è la gamma di piattaforme tecnologiche in fase di valutazione: vaccini a base di acido nucleico (DNA e RNA), particelle virus-simili, peptidi, vettori virali, proteine ricombinanti, vaccini vivi attenuati e vaccini inattivati.

Tra i 78 vaccini ai quali è stata riconosciuta un'attività, 56 (72%)

sono stati sviluppati da aziende private mentre il restante 22 (28%) delle sperimentazioni è guidato da Università, settore pubblico e organizzazioni no profit. Molti degli sviluppatori principali sono piccoli e non preparati alla produzione su larga scala. Per questo motivo sarà importante garantire il coordinamento della produzione dei vaccini al fine soddisfare la domanda globale. A tal proposito, la CEPI (The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) ha recentemente pubblicato un invito a una forte coordinazione e cooperazione internazionale tra gli sviluppatori dei potenziali vaccini, le agenzie regolatorie, i governi, gli enti di sanità pubblica e i finanziatori per stimolare la velocità, la produzione e la distribuzione su vasta scala e accesso globale [9]. Tutti gli studi in corso sono elencati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, a scopo informativo, al seguente sito: <https://www.paho.org/en/documents/draft-landscape-covid-19-candidate-vaccines-26-march>. Inoltre, il Vaccine Centre della London School of Hygiene & Tropical Medicine ha pubblicato un "tracker" che seguirà i vaccini nel loro progresso nelle varie fasi di sperimentazione: [https://vacc-lshtm.shinyapps.io/ncov\\_vaccine\\_landscape/](https://vacc-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/).

## Bibliografia

1. Nature – Nature Reviews Drug Discovery: <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>
2. World Health Organization – Disease outbreak news: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
3. Niderba – Timeline of mRNA-1273: <https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>
4. ClinicalTrials.gov – Identifier: NCT04283461 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>)
5. ClinicalTrials.gov – Identifier: NCT04313127 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313127>)
6. ClinicalTrials.gov – Identifier: NCT04336410 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336410>)
7. ClinicalTrials.gov – Identifier: NCT04276896 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276896>)
8. ClinicalTrials.gov – Identifier: NCT04299724 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04299724>)
9. Yamey G, Schäferhoff M, Hatchett R, Pate M, Zhao F, McDade KK. Ensuring global access to COVID-19 vaccines. Lancet. 2020 Mar 31.