

Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Update del 22 luglio 2020

(precedenti pubblicazioni: 2 aprile 2020; 29 aprile 2020; 29 maggio 2020)

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.

Nelle prime fasi dell'epidemia l'uso off-label di idrossiclorochina è stato consentito, sulla base dei dati preliminari disponibili, unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi riportati nelle precedenti versioni della scheda. Alla luce delle attuali evidenze di letteratura, **l'AIFA conferma la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo off-label del farmaco al di fuori degli studi clinici.**

Le disposizioni di seguito riportate sono da estendersi anche all'utilizzo di cloroquina.

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.	
Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?	Razionale Idrossiclorochina (HCQ) e cloroquina (CQ) (ed i loro metaboliti attivi) hanno dimostrato <i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i> 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 sinergisticamente potenziare l'effetto antivirale <i>in vivo</i>. Da studi <i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i>; secondo uno studio recente, l'HCQ potrebbe essere attiva contro SARS-COV-2 a concentrazioni minori rispetto alla CQ.
Quali prove di efficacia e sicurezza si sono via via rese disponibili nel corso dell'epidemia?	Studi clinici Evidenze al 2 aprile 2020 - esistevano alcuni risultati aneddotici descritti a suo tempo come segue; - "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)”. Nell’aggiornamento del 29 aprile 2020 sono stati aggiunti gli studi di seguito descritti: - “3 marzo 2020 (<i>Chen J et al</i>): Un RCT su 30 pazienti positivi al COVID-19 ha confrontato HCQ (400 mg die per 5 giorni) vs lo “standard of care” (SOC). L’esito primario misurato era il tasso di conversione negativo del tampone faringeo. Lo studio non ha riscontrato un miglioramento rispetto alla negativizzazione del tampone faringeo: dopo 7 giorni di trattamento il tasso era del 86,7% nel gruppo HCQ e del 93,3% nel gruppo SOC. - 30 marzo 2020 (<i>Chen Z et al</i>): i dati preliminari di un RCT 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>Tang W et al</i>): 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 3 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 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. La qualità delle prove derivanti dagli RCT, valutata con il metodo GRADE, è nel complesso molto bassa. 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 (<i>Lane J et al</i>). -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-CoV-2 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 (<i>Magagnoli J et al</i>). 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." Nell'aggiornamento del 28 Maggio 2020 sono stati aggiunti ulteriori studi di seguito descritti . - <i>Mehra et al.</i> Tale studio è stato ritirato dagli autori il 4 giugno 2020 in seguito alla segnalazione di possibili importanti difetti nel data base utilizzato per l'analisi. Si tratta di un'analisi di registro multinazionale in cui sono stati analizzati i dati provenienti da 671 ospedali in 6 continenti e relativi ai soggetti ospedalizzati con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 nel periodo compreso tra il 20 dicembre 2019 e il 14 aprile 2020. I soggetti sono stati categorizzati sulla base di 4 distinti trattamenti di interesse (CQ, CQ + macrolide, HCQ, e HCQ + macrolide), mentre i soggetti ricoverati ma non esposti a nessuno dei suddetti trattamenti rappresentavano il gruppo di controllo. Al fine di rendere più omogenei i gruppi di confronto tutti i soggetti dovevano aver iniziato la terapia non oltre le 48 ore dalla diagnosi ed erano esclusi i soggetti in ventilazione meccanica o in trattamento con remdesivir. L'analisi finale dello studio ha incluso 96.032 soggetti (14.888 nel gruppo di trattamento con cloroquina/idrossicloroquina e 81.144 nel gruppo di controllo). L'endpoint primario era rappresentato dalla mortalità ospedaliera, principale endpoint secondario era l'occorrenza di aritmie ventricolari clinicamente rilevanti . Dopo aggiustamento per numerosi fattori di confondimento, i trattamenti con CQ o HCQ, sia da soli che in associazione, si associavano ad un tasso di mortalità significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo. In particolare, a fronte di una mortalità del 9.3% nel gruppo di controllo, tale valore era pari a 18.0% nel gruppo trattato con HCQ (HR 1.33; 95%CI 1.22-1.46), a 23.8% nel gruppo HCQ+macrolide, a 16.4% nel gruppo CQ (HR 3.56; 1.22-1.53), e a 22.2% nel gruppo trattato con CQ+macrolide (HR 1.37; 1.27-1.47). Anche il rischio di insorgenza di aritmie ventricolari di rilevanza clinica, rispetto al gruppo di controllo (0.3%), era significativamente maggiore nei gruppi di trattamento attivo (6.1% per HCQ, 8.1% per HCQ+macrolide, 4.3% per CQ e 6.5% per CQ+macrolide). - <i>Rosenberg et al.</i> È uno studio retrospettivo condotto negli Stati Uniti che ha valutato l'associazione tra uso di HCQ, con o senza azitromicina, ed esiti clinici (mortalità e arresto cardiaco) in pazienti affetti da COVID-19. Nello studio sono stati inclusi tutti i soggetti ricoverati per almeno 24 ore, nella regione metropolitana di New York nel periodo 15-28 marzo 2020. Su un totale di 1.438 pazienti con COVID-19, il 51.1% aveva ricevuto HCQ + Azitromicina, il 18.8% solo HCQ, il 14.7% solo azitromicina e il 15.4% del campione non aveva ricevuto nessun farmaco. Nel complesso, è stata osservata una mortalità pari al 20%. Considerando le caratteristiche demografiche, la tipologia di ospedale, le condizioni preesistenti e la gravità di malattia, lo studio non ha riportato nessuna differenza nel tasso di
--	--

	mortalità tra gruppi. Tuttavia, nel confronto con il gruppo che non ha ricevuto nessun farmaco, lo studio riporta una maggiore probabilità di arresto cardiaco nel gruppo HCQ+azitromicina (adjusted OR=2.13 [95%CI, 1.12-4.05] e non nel gruppo HCQ da sola (adjusted OR=1.91 [95% CI, 0.96-3.81] o azitromicina in monoterapia (adjusted OR= 0.64 [95%CI, 0.27-1.56]). - <i>Geleris et al.</i> Studio osservazionale condotto in un unico centro clinico nella città di New York. Sono stati analizzati i dati di tutti i soggetti ricoverati per COVID-19 escludendo i soggetti intubati e quelli deceduti o dimessi entro le 24 dall'ingresso in ospedale, per un totale di 1.376 soggetti valutabili. L'endpoint primario (intubazione o morte) è stato confrontato tra il gruppo di soggetti trattati con HCQ (n=811; 58.9%) e il gruppo di soggetti non trattati con HCQ (n=565; 41.1%). Dopo un follow-up mediano di 22.5 giorni, l'endpoint primario era stato raggiunto in 346 soggetti (25.1%) e lo studio non ha mostrato alcuna associazione significativa tra l'endpoint e l'assunzione di HCQ (HR 1.04; 95%CI 0.82-1.32). - <i>Mahevas et al.</i> Studio retrospettivo condotto in 4 ospedali francesi su 181 pazienti ricoverati in ospedale per COVID19 e polmonite che richiedevano ossigeno (2020). Quattro differenti endpoint (sopravvivenza generale senza trasferimento in terapia intensiva, sopravvivenza in generale a 21 giorni, sopravvivenza senza ARDS, sospensione dell'ossigeno e dimissione) sono stati comparati tra un gruppo di 84 pazienti esposti a HCQ 600mg/die (nella maggior parte dei casi iniziata entro 48 ore dal ricovero) e un gruppo di 89 pazienti non esposti a HCQ. Nel gruppo in trattamento non si sono registrati miglioramenti clinici significativi in nessuno degli endpoint considerati, mentre il 10% dei pazienti nel gruppo HCQ presentano problemi all'ECG che richiedono interruzione del farmaco dopo un tempo mediano di 4 giorni dall'inizio del trattamento. Nel complesso, sebbene in molti di questi studi siano state adottati opportuni aggiustamenti statistici, la loro natura osservazionale, il possibile bias di selezione nell'indicazione al trattamento e il fatto di essere stati tutti condotti in un setting ospedaliero, non consentono di trarre conclusioni definitive e generalizzabili in altri ambiti di utilizzo più precoce. Altri studi osservazionali hanno valutato come endpoint principale specifici eventi di sicurezza quali il prolungamento del tratto QT: - <i>Mercurio et al.</i> Studio di coorte in cui sono stati inclusi tutti i soggetti ospedalizzati con diagnosi di polmonite da COVID-19 trattati con HCQ in monoterapia (n=37) o in combinazione con azitromicina (n=53). Un prolungamento del QTc$\geq$500 millisecondi si è verificato nel 19% dei soggetti trattati con HCQ in monoterapia e nel 21% dei soggetti trattati con HCQ in combinazione con azitromicina. Un paziente del gruppo HCQ+azitromicina con un prolungamento dell'intervallo QT ha sviluppato torsioni di punta e successivamente altre aritmie ventricolari. - <i>Bessière et al.</i> Studio osservazionale in cui il prolungamento del QT è stato valutato sui soggetti ricoverati in UCT e trattati con HCQ in monoterapia (n=18; 45%) o in combinazione con azitromicina (n=22, 55%). In un periodo di trattamento tra 2 e 5 giorni un allungamento del QTc è stato osservato complessivamente nel 36% dei soggetti; il 33% dei soggetti trattati con HCQ in monoterapia ha avuto un prolungamento del QTc$\geq$500 millisecondi rispetto al 5% dei soggetti trattati con la sola HCQ. Ci sono, infine, una serie di altri piccoli studi osservazionali che hanno valutato in maniera retrospettiva l'utilizzo di HCQ, da sola o in combinazione con azitromicina. Tuttavia l'assenza di un gruppo di controllo e le numerose criticità metodologiche
--	---

rappresentate da bias di selezione e di valutazione degli endpoint (con un evidente rischio di un *immortal time bias*) rendono difficilmente interpretabili i risultati.

L'accumularsi di queste nuove evidenze cliniche relative all'utilizzo di idrossiclorochina nei soggetti con infezione da SARS-CoV-2 sembra indicare un beneficio in termini di efficacia sempre più incerto e un profilo di sicurezza gravato da potenziali rischi. In attesa di acquisire ulteriori evidenze da studi randomizzati, l'attuale scenario impone pertanto l'adozione di misure restrittive a tutela della sicurezza dei pazienti."

Aggiornamento al 20 luglio 2020

In merito agli studi randomizzati, gli aggiornamenti più rilevanti riguardano la comunicazione dei dati relativi al braccio di trattamento con idrossiclorochina nello studio britannico RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY), e la pubblicazione del primo trial randomizzato relativo all'utilizzo di HCQ nella fasi precoci dell'infezioni.

Lo studio RECOVERY è un ampio trial multi-arm adattivo volto a valutare l'efficacia di differenti opzioni terapeutiche per pazienti Covid-19 ricoverati. In un *press release* rilasciato in data 05/06/2020, infatti, gli sperimentatori riportano che i dati di una interim-analysis, che valutava 1.542 pazienti randomizzati al braccio con idrossiclorochina e 3.132 assegnati alle cure abituali, non hanno evidenziato differenze di mortalità tra i due gruppi dopo un mese (25.7% vs 23.5%; HR 1.11; 95% CI 0.98-1.26), né differenze di permanenza in ospedale o su altri esiti (<https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>).

In data 17/07/2020 è stata resa disponibile on-line la pubblicazione di uno studio randomizzato Internet-based, in doppio-cieco, vs placebo, che valutava l'efficacia e la sicurezza di HCQ in un setting precoce di utilizzo rappresentato da soggetti sintomatici, non ospedalizzati, con diagnosi confermata o probabile (definita come insorgenza di sintomatologia dopo un contatto ad alto rischio con fonte certa) di COVID-19. La terapia con HCQ o placebo doveva essere iniziata entro 4 giorni all'inizio dei sintomi. La dose somministrata è stata di 800 mg (1° dose), poi 600 mg (dopo 6-8 ore), poi 600 mg al giorno per ulteriori 4 giorni. Lo studio, condotto in US e Canada, ha arruolato 491 soggetti, di cui 423 sono stati inclusi nell'analisi primaria, il cui end-point era rappresentato dalla variazione dello score di gravità dei sintomi su una scala analogica visuale di 10 punti nell'arco di 14 giorni. Tra i due gruppi in studio non si sono osservate differenze statisticamente significative in termini di variazione dello score di gravità dei sintomi nell'arco di 14 giorni (nel gruppo HCQ la riduzione media dal baseline era pari a 2,60 punti rispetto a una riduzione di 2,33-punti nel gruppo placebo con una differenza in termini assoluti di -0,27 punti [95% CI, -0,61 -0,07]; P = 0,117). Nell'arco di osservazione di 14 giorni, il 24% dei pazienti trattati con HCQ presentava sintomi persistenti rispetto al 30% del gruppo placebo. Non vi erano differenze statisticamente significative nemmeno relativamente all'incidenza di ospedalizzazioni o decessi (P = 0,29): nel gruppo trattato con HCQ si sono verificati 4 ricoveri e 1 decesso non ospedalizzato, mentre nel gruppo placebo si sono verificati 10 ricoveri (2 non correlati a COVID-19), incluso 1 decesso in ospedale. Gli effetti collaterali dei farmaci si sono verificati nel 43% (92 su 212) dei partecipanti trattati con idrossiclorochina rispetto al 22% (46 su 211) trattati con placebo (P <0,001). Non è stato osservato nessun evento avverso grave attribuito al farmaco. Lo studio presenta alcune limitazioni: la diagnosi certa era stata possibile solo nel 58% dei partecipanti, le valutazioni sono state fatte online o telefonicamente e l'esito primario è stato modificato nel corso dello studio per consentire di concludere lo studio stesso con un minore sample size. Malgrado tali limitazioni, i risultati sembrano indicare che l'HCQ non sia efficace nel ridurre la gravità

o la persistenza dei sintomi in un setting di utilizzo precoce per il trattamento di forme lievi di COVID-19.

E' stato inoltre pubblicato uno studio randomizzato in doppio cieco controllato vs placebo che ha valutato l'efficacia dell'idrossiclorochina assunta come profilassi post-esposizione. Lo studio è stato condotto negli Stati Uniti e in Canada secondo un approccio pragmatico in base al quale sia il reclutamento che il follow-up venivano effettuati on-line, mentre il trattamento veniva direttamente recapitato a casa dei partecipanti. Erano arruolati i soggetti adulti esposti per motivi di convivenza o lavorativi a soggetti con diagnosi confermata di COVID-19. Entro 4 giorni dall'esposizione i soggetti erano randomizzati a ricevere placebo o HCQ (800 mg la prima somministrazione, seguita da 600 mg nelle successive 6-8 ore e quindi 600 mg al giorno per i successivi 4 giorni). Nello studio sono stati arruolati 821 soggetti (87.6% dei casi con esposizione ad alto rischio). Una sintomatologia compatibile con la diagnosi di COVID-19 è stata riportata in 107 soggetti (13.0%) ma la conferma virologica mediante PCR era disponibile in meno del 3% dei soggetti. L'incidenza di nuova sintomatologia compatibile con la diagnosi di COVID non era significativamente differente tra i soggetti che avevano assunto HCQ (49/414 [11.8%]) e coloro che erano stati randomizzati al braccio placebo (58 /407 [14.3%]). Gli effetti collaterali erano invece più frequenti nel gruppo trattato rispetto al placebo (40.1% vs. 16.8%), ma non venivano riportati eventi avversi gravi. Lo studio presenta nel complesso importanti limitazioni metodologiche: tra le principali, la definizione dell'endpoint non suffragata da una diagnosi virologica, la modalità di raccolta di informazioni soggette a inevitabile recall bias, l'impossibilità di alcuna verifica in merito all'aderenza all'intervento e la presenza di un importante selection bias per cui sono stati arruolati tutti soggetti giovani e in relativa buona salute). Sono pertanto necessari ulteriori studi per poter definire con chiarezza il ruolo del farmaco nella profilassi dell'infezione da SARS-CoV-2.

Per quanto riguarda la disamina degli studi osservazionali, di seguito sono riassunti gli studi più rilevanti dal punto di vista clinico, in cui fosse presente un gruppo di controllo e il cui endpoint fosse la mortalità, pubblicati su riviste internazionali *peer-reviewed*:

- *Magagnoli et al.*: studio multicentrico condotto negli USA, i cui risultati preliminari erano già stati resi disponibili come pre-print. Sono stati pubblicati i dati aggiornati relativi a 807 soggetti di sesso maschile ricoverati per infezione da SARSCoV-2 ed esposti a HCQ (198 pz.) a HCQ+azitromicina (214 pz.) o non esposti a HCQ (395 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 [aHR, 1.83; 95% CI, 1.16–2.89; p = 0.009] 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.
- *Paccoud et al.*: studio di piccole dimensioni (n=84) in cui è riportata l'analisi retrospettiva in cui i dati di 38 soggetti trattati con HCQ (200mg tid per 10 giorni) in aggiunta a SOC sono stati confrontati a 46 soggetti senza controindicazioni all'utilizzo di HCQ trattati con sola SOC. Lo studio valutava un endpoint composito che combinava molteplici outcomes (decesso, ingresso in terapia intensive, o decisione di sospendere trattamenti salva-vita), rispetto al quale non era evidenziato alcun impatto significativo dell'utilizzo di HCQ (HR 0.90 [0.38; 2.1], p = 0.81). Anche la sopravvivenza cumulata non era differente tra i due gruppi in studio (HR 0.89 [0.23; 3.47], p = 1).
- *Yu et al.*: studio monocentrico condotto in Cina, i cui risultati preliminari erano già stati resi disponibili come pre-print. Si tratta di un'analisi retrospettiva di 550 soggetti ricoverati in un ospedale con grave insufficienza respiratoria e necessità di

	ventilazione meccanica. Confrontando i dati dei 48 soggetti trattati con HCQ (200 x2 mg/die per 7-10 gg)+SOC rispetto agli altri soggetti, gli autori riportano un vantaggio in termini di mortalità (9/48 nel gruppo HCQ e del 45.8% (238/520) nel gruppo dei non trattati ($p<0.001$). La bassa qualità dello studio, caratterizzato da importanti bias e imprecisioni, rendono difficilmente interpretabili i risultati ottenuti. • <i>Arshad et al.</i>: studio osservazionale retrospettivo multicentrico, condotto in US, in cui sono stati inclusi tutti i soggetti ricoverati dal 10 marzo al 2 maggio 2020 con diagnosi di COVID-19. In totale sono stati inclusi nell'analisi 2.541 soggetti; il tasso di mortalità totale è risultato pari al 18.1% ed è risultato significativamente minore (13.5%) nei soggetti trattati con HCQ. In analisi multivariata, il trattamento con HCQ (HR 0.34; 95% 0.25-0.45) e con HCQ+azitromicina (HR 0.29; 95%CI 0.22-0.40) si associavano in maniera significativa ad un minor rischio di morte rispetto ai soggetti non trattati. Nel 91% dei casi il trattamento era iniziato entro 48 ore dal ricovero. Tali risultati, in un modello di studio non controllato e soggetti ad un importante rischio di <i>allocation bias</i>, necessitano, come sottolineato dagli stessi autori, di essere confermati in studi prospettici, randomizzati, controllati.
Per quali pazienti è raccomandabile?	Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico In questa fase dell'epidemia, considerate le evidenze attualmente disponibili, l'AIFA conferma la sospensione dell'uso dell'idrossiclorochina, da sola o in associazione ad altri farmaci, al di fuori degli studi clinici. Per analogia tale disposizione si intende applicata anche alla cloroquina Linee di Indirizzo per l'uso profilattico Al di fuori delle osservazioni <i>in vitro</i>, le evidenze disponibili non consentono di definire il ruolo di idrossiclorochina nella profilassi dell'infezione da SARS-CoV-2. Si conferma quindi che l'uso profilattico deve essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.
Quali sono le raccomandazioni degli organismi internazionali?	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. In data 29 maggio l'EMA ha comunicato che, alla luce delle nuove evidenze relative alla sicurezza di idrossiclorochina e cloroquina, tali medicinali dovrebbero essere utilizzati solo nell'ambito di studi clinici o in programmi nazionali di gestione dell'emergenza unicamente in pazienti ospedalizzati sotto stretto monitoraggio. FDA: In data 28 marzo 2020 FDA ha rilasciato una <i>emergency use authorization</i> (EUA) nei casi in cui non fosse possibile eseguire trial clinici. Il 24 Aprile la medesima agenzia 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 <i>torsades de pointes</i> e comprendono alcuni casi fatali. La raccomandazione è quella di mantenere l'uso dell'HCQ all'interno di sperimentazioni cliniche o in un contesto ospedaliero che preveda uno stretto monitoraggio. In data 15/06/2020 FDA ha revocato la EUA (<i>Emergency Use Authorization</i>) precedentemente concessa.

	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. In data 26 maggio 2020 WHO ha sospeso il braccio di trattamento con idrossiclorochina previsto nello studio SOLIDARITY. Si evidenzia tuttavia che in questo studio il dosaggio di idrossiclorochina era notevolmente maggiore rispetto a quello raccomandato nella precedente versione della scheda. In data 4 giugno 2020 il braccio di trattamento con idrossiclorochina nello studio SOLIDARITY è stato riaperto per gli arruolamenti, per essere poi definitivamente chiuso in data 17 giugno 2020.
<i>A quali dosaggi e in quali forme prescriberla e per quanto tempo?</i>	L'utilizzo di dosi elevate di HCQ aumenta il rischio di eventi avversi. Per tale ragione, anche nell'ambito di eventuali studi clinici, si raccomanda di utilizzare il dosaggio più basso e per il minor tempo possibile (5-7 giorni). Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
<i>Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID?</i>	Modalità di prescrizione L'uso off label di HCQ e CQ al di fuori di sperimentazioni cliniche non è né autorizzato né rimborsato dal SSN.
<i>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</i>	È essenziale che gli studi clinici che utilizzano HCQ e CQ prevedano opportune misure di minimizzazione dei rischi e un attento monitoraggio dei seguenti aspetti. 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 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+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767
<i>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</i>	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 antinfettivi) - 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
<i>Studi in corso in Italia</i>	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&retry=0&sys=m0b113
- SIF: Scheda informativa Cloroquina/idrossiclorochina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020 https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_Informativa_Cloroquina-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.istage.ist.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/pdf-char/en
- Cortegiani 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
- 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.
- Chen Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
- Tang W 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>
- Efficacia comparativa dei trattamenti farmacologici per il trattamento delle persone affette da COVID-19. <https://www.deplazio.net/it/component/content/article/78-area-covid-19/342-efficacia-comparativa-dei-trattamenti-farmacologici-per-il-trattamento-delle-persone-affette-da-covid-19>
- Living mapping and living systematic review of Covid-19 studies. https://covid-nma.com/living_data/index.php
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext)
- Rosenberg ES et al. 2020 Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 10.1001/jama.2020.8630 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117>
- Mahévas M. et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data *BMJ* 2020; 369 :m1844. <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1844>
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2012410. doi:10.1056/NEJMoa2012410. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410>
- Mercurio NJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine with or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765631>
- Bessière F, Rocchia H, Delinière A, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit [published online ahead of print, 2020 May 1]. *JAMA Cardiol*. 2020;e201787. doi:10.1001/jamacardio.2020.1787. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765633>
- RECOVERY Trial. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020. [Epub ahead of print]. doi:10.7326/M20-4207.
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2016638. doi:10.1056/NEJMoa2016638
- Cohen MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMe2020388. doi:10.1056/NEJMe2020388
- Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. 2020;doi:10.1016/j.medi.2020.06.001
- Paccoud O, Tubach F, Baptiste A, et al. Compassionate use of hydroxychloroquine in clinical practice for patients with mild to severe Covid-19 in a French university hospital [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa791. doi:10.1093/cid/ciaa791.
- Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 15] [published correction appears in *Sci China Life Sci*. 2020 Jun 18;]. *Sci China Life Sci*. 2020;1-7. doi:10.1007/s11427-020-1732-2

	• Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. Int J Infect Dis. 2020;S1201-9712(20)30534-8. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.099 • 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 • COVID-19: reminder of the risks of chloroquine and Hydroxychloroquine. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf • FDA Drug Safety Communication https://www.fda.gov/media/137250/download • https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or • World Health Organization https://www.who.int/news-room/q-a-detail/malaria-and-the-covid-19-pandemic • https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19
--	--

Lopinavir/ritonavir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Update del 17 Luglio 2020

(precedenti pubblicazioni: 4 aprile 2020)

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.

Nelle prime fasi dell'epidemia l'uso off-label di lopinavir/ritonavir è stato consentito, sulla base dei dati preliminari disponibili, unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi riportati nella precedente versione della scheda. Alla luce delle attuali evidenze di letteratura, **l'AIFA decide la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo off-label del farmaco al di fuori degli studi clinici.**

Inquadramento Lopinavir/ritonavir (Kaletra® cp da 200/50 mg; soluzione orale: (80 mg + 20 mg) / ml e farmaci equivalenti). È un inibitore delle proteasi potenziato 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.	
Perché alcune fonti indicano il lopinavir/ritonavir come un farmaco utile nella cura di COVID-19?	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.
Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?	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 <i>case report</i> pubblicati su singoli pazienti; un <i>case report</i> 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 <u>se somministrato precocemente</u>. - 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 $\text{SaO}_2 \leq 94\%$, una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mg Hg}$ 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.

Aggiornamento del 17 luglio 2020

- Il 29 giugno 2020, attraverso un comunicato stampa, i ricercatori dello studio RECOVERY in corso in Gran Bretagna e che includeva anche un braccio con LPV/r in pazienti con COVID19, hanno annunciato la sospensione del trattamento. Nello studio 1596 pazienti ospedalizzati sono stati randomizzati a LPV/r e confrontati con 3376 trattati con le sole cure ordinarie. Una analisi preliminare ha mostrato che non vi era alcuna differenza significativa nella mortalità a 28 giorni (22,1% di LPV/r rispetto al 21,3% delle cure ordinarie; rischio relativo 1,04 [intervallo di confidenza al 95% 0,91-1,18]; $p = 0,58$). Tali risultati erano coerenti con quanto rilevato in diversi sottogruppi di pazienti. Non sono stati inoltre evidenziati vantaggi con il farmaco relativamente al rischio di progressione verso la ventilazione meccanica o la durata della degenza ospedaliera. Gli autori commentano che tali risultati non sono trasferibili ai pazienti in ventilazione meccanica perché marginalmente presenti nella casistica. Inoltre è importante notare che la casistica studiata riguarda esclusivamente pazienti ricoverati.

- Vi è un ulteriore piccolo studio (86 pazienti) esplorativo randomizzato (2: 2: 1) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di LPV/r o arbidol in monoterapia rispetto a nessun antivirale per il trattamento di pazienti con COVID-19 lieve / moderato. I risultati non mostrano differenze negli esiti primari (il tempo medio di conversione da positivo a negativo dell'acido nucleico SARS-CoV-2 e i tassi di conversione ai giorni 7 e 14), e negli esiti secondari (i tassi di antipiresi, l'alleviamento della tosse o il miglioramento della TC toracica ai giorni 7 o 14). Secondo gli autori il LPV/r o arbidol in monoterapia non presentano benefici nei pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 lieve / moderata rispetto alle cure di supporto.

In conclusione

Mentre il primo studio poneva dei dubbi rispetto all'utilizzo del lopinavir/ritonavir in pazienti COVID-19 con un quadro clinico grave e instabile ($\text{SaO}_2 \leq 94\%$, necessità di ricorrere all'ossigenoterapia o a tecniche di ventilazione meccanica e che hanno manifestato i sintomi della patologia da più di 12 giorni), la sospensione del braccio di trattamento con questo farmaco nello studio RECOVERY porta ad una riconsiderazione generale del suo profilo beneficio rischio in tutti i pazienti con COVID 19. Infatti, al momento l'insieme delle prove di efficacia indica che la somministrazione di lopinavir/ritonavir non è associabile ad un beneficio clinico rispetto alla terapia ordinaria.

Pur non escludendo la possibile esistenza di specifiche sottopopolazioni di pazienti che possano in qualche modo beneficiare di tale trattamento, l'attuale quadro di incertezza suggerisce di attendere ulteriori risultati prima di raccomandarne l'uso al di fuori di un contesto sperimentale.

Per quali pazienti è raccomandabile?	Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico Nell'attuale fase di emergenza, considerate le premesse sopra descritte, l'uso terapeutico del lopinavir/ritonavir per il COVID-19 può essere considerato solo limitatamente ai pazienti inclusi in studi clinici. 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.
A quali dosaggi e in quali forme prescriberla e per quanto tempo?	Dosaggio consigliato da scheda tecnica 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-epar-product-information_it.pdf
Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?	Modalità di prescrizione Nelle indicazioni autorizzate il farmaco è soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. L'uso di lopinavir/ritonavir per l'infezione da SARS-CoV-2 dovrebbe essere limitato agli studi clinici i quali sono regolati da specifiche norme (https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/gestione-degli-studi-clinici-in-italia-in-corso-di-emergenza-covid-19-coronavirus-disease-19-).
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (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.
Può essere prescritto o meno	Principali Interazioni nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (da scheda tecnica):

<i>insieme ad altri farmaci?</i>	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/.
<i>Studi in corso in Italia</i>	Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
<i>Bibliografia</i>	Lopinavir/ritonavir Scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalettra-epar-product-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 (NCT04381936).RECOVERY Trial. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. Available from https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-oflopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery-on-01/07/2020; Yueping Li, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). Pre-print https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20038984v2.full.pdf

Darunavir/cobicistat nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Update del 17 Luglio 2020

(precedenti pubblicazioni: 4 aprile 2020)

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.

Nelle prime fasi dell'epidemia l'uso off-label di darunavir/cobicistat è stato consentito, in alternativa a lopinavir/ritonavir, sulla base dei dati preliminari disponibili per quest'ultimo, unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi riportati nella precedente versione della scheda. Alla luce delle attuali evidenze di letteratura, analogamente a quanto stabilito per lopinavir/ritonavir, **l'AIFA decide la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo off-label del farmaco al di fuori degli studi clinici.**

<i>Inquadramento</i> Darunavir/cobicistat (Rezolsta® cp da 800 /150 mg) È un inibitore delle proteasi potenziato 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.	
<i>Perché alcune fonti indicano darunavir/cobicistat come il farmaco utile nella cura di COVID-19?</i>	<i>Razionale</i> Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV-) possono, legandosi e inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro, inibire 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.
<i>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</i>	<i>Studi clinici</i> 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.
<i>Per quali pazienti è raccomandabile?</i>	<i>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</i> 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, e cioè esclusivamente all'interno di studi clinici) quando quest'ultimo non è tollerato per diarrea.

	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. 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.
A quali dosaggi e in quali forme prescrivere e per quanto tempo?	Dosaggio consigliato da scheda tecnica 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-product-information_it.pdf
Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?	Modalità di prescrizione Nelle indicazioni autorizzate il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. L'uso di darunavir/cobicistat per l'infezione da SARS-CoV-2 dovrebbe essere limitato, in alternativa a lopinavir/ritonavir, agli studi clinici i quali sono regolati da specifiche norme (https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/gestione-degli-studi-clinici-in-italia-in-corso-di-emergenza-covid-19-coronavirus-disease-19-).
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (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 usata 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.

<i>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</i>	Principali Interazioni nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (da scheda tecnica): Darunavir/cobicistat inibisce 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, alle glicoproteine-P e ad altri meccanismi, in caso di politerapie è opportuno consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/
<i>Studi in corso in Italia</i>	Vedi apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
<i>Bibliografia</i>	Darunavir/cobicistat Scheda tecnica https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf