

## PROGRAMMA REGIONALE DI VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE - HTA

Alert HTA per tecnologie di potenziale interesse per il SSN, indipendente da produttori ed erogatori\*

# IDROSSICLOROCHINA PER COVID-19

### Autori

- Eleonora Bossi, Medico specializzando in Igiene e Sanità Pubblica Università Vita e Salute, tirocinante presso DG Welfare Lombardia, Centro regionale di HTA Milano
- Paola Colombo, Medico UO Qualità e Rischio clinico ASST G.O.M. Niguarda Milano; DG Welfare Lombardia, Centro regionale di HTA Milano
- Enrico Eugenio Guffanti, Medico Pneumologo, già Direttore Dipartimento Geriatrico Riabilitativo ad indirizzo Pneumologico INRCA IRCCS, già componente Commissione CTE HTA di Regione Lombardia
- Gloria Innocenti, Documentalista biomedica ASST G.O.M. Niguarda Milano
- Silvia Vecchio, Farmacista ospedaliero, ATS di Pavia
- Olivia Leoni, Struttura Epidemiologia e Valutazione delle performance, U.O. Osservatorio Epidemiologico Regionale, DG Welfare Lombardia - Responsabile scientifico del CRFV
- Maria Concetta Bilancio e Francesco Congi, Farmacisti borsisti presso il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRF) della Lombardia
- Michele Tringali, Medico ATS Pavia; DG Welfare Lombardia, Centro regionale di HTA Milano

Indirizzo per corrispondenza: [michele\\_tringali@regione.lombardia.it](mailto:michele_tringali@regione.lombardia.it)

26 marzo 2020

---

\*Limitazione di responsabilità: gli Alert HTA costituiscono un servizio informativo della Direzione Generale Welfare della Regione Lombardia e delle ASST e degli IRCCS aventi sede in Lombardia, sviluppato nell'ambito del programma regionale di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTADM Lombardia) ed indirizzato alle aziende sanitarie operanti in Lombardia. Gli Alert HTA sono realizzati con ricerche bibliografiche limitate, non sono revisioni sistematiche delle documentazioni, e forniscono elenchi e sintesi che è stato possibile identificare nei limiti delle risorse disponibili. Gli Alert HTA vanno interpretati assieme ad altri tipi di documentazione e non possono in alcun caso sostituire il giudizio clinico e sanitario, né possono essere utilizzate come raccomandazione favorevole o contraria all'impiego di particolari tecnologie sanitarie per particolari pazienti. Gli utenti devono tenere conto che una scarsità di buona documentazione scientifica e clinica non necessariamente costituisce la prova di una mancanza di efficacia o sicurezza di interventi diagnostici o terapeutici, soprattutto nel caso di tecnologie emergenti o in crescita per cui le informazioni attuali possono essere insufficienti. Nonostante l'attenzione impiegata dalla Direzione Generale Welfare della Regione Lombardia nel raccogliere ed elaborare contenuti in modo accurato, completo e aggiornato, la Direzione Generale Welfare non garantisce in nessun modo la qualità degli Alert HTA. La Direzione Generale Welfare non deve essere considerata responsabile per eventuali perdite o danni conseguenti in qualsiasi modo all'utilizzo acritico e non responsabile dei contenuti riportati nel rapporto. Gli Alert HTA possono contenere collegamenti ad altre fonti sul web, prodotte da terze parti. La Direzione Generale Welfare non ha controllo sui contenuti collegati. L'utente deve ricordare che l'uso di questi contenuti collegati è disciplinato da termini e condizioni stabiliti dalle terze parti nei rispettivi siti.

## Indice

SINTESI	2
CONOSCENZE E INCERTEZZE	4
Altre proposte farmacologiche	6
STUDI CLINICI IN CORSO	7
Archivi Chinese Clinical Trial Registry, Clinicaltrials.gov e International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP) al 1° marzo	7
Archivi ClinicalTrials.gov (USA) e EudraCT (EU) al 23 marzo	7
Outcome ricercati nei protocolli di studi clinici in corso	13
PLAQUENIL: SINTESI MODALITÀ E PRECAUZIONI D'USO	14
SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DA IDROSSICLOROCHINA	15
SITOGRAFIA	18
BIBLIOGRAFIA	19

## SINTESI

Attualmente l'unico modo per prevenire la diffusione di SARS-CoV-2 è applicare interventi efficaci di controllo dell'infezione<sup>1</sup>. I vaccini sviluppati non sono efficaci o, in alcuni casi, sono stati coinvolti nella selezione di nuovi coronavirus divenuti patogeni in seguito a ricombinazione genetica dei ceppi circolanti. Occorre notare che quasi 20 anni dopo la SARS (la malattia dal SARS-CoV-1), non esiste ancora un vaccino per i coronavirus. Non esistono terapie antivirali specificamente attive sui coronavirus umani, e il trattamento è solo di supporto<sup>2</sup>.

Fra i farmaci ipotizzati come potenzialmente efficaci numerosi autori hanno riportato che il noto agente antimalarico cloroquina, come il suo derivato di comune impiego, la idrossicloroquina, inibisce il virus SARS-CoV-2 in vitro e ne hanno suggerito la valutazione in pazienti affetti da malattia COVID-19<sup>3</sup>.

La cloroquina ha meccanismi di azioni composti, tra cui effetti antivirali in vitro contro RNA virus e DNA virus compresi HIV di tipo 1, epatite B, herpes simplex e HCoV-229E. Le proprietà antivirali della cloroquina descritte in vitro sono state confermate durante il trattamento di pazienti infettati, sebbene non sempre siano state riprodotte negli studi clinici<sup>3</sup>. La cloroquina è anche immunomodulante, in grado di sopprimere la produzione e il rilascio di fattori che mediano le complicanze infiammatorie delle malattie virali (fattore di necrosi tumorale e interleuchina 6). Possiede anche proprietà antinfiammatorie che possono essere utili per il trattamento della SARS<sup>4</sup>.

Tabella 1: PICO

<b>Pazienti</b>	Adulti e bambini asintomatici e sintomatici per malattia covid-19
<b>Intervento</b> <i>Fase di sviluppo</i> <i>Indicazione</i>	Plaquenil (idrossicloroquina solfato) 200 mg compresse uso orale <i>In commercio da oltre 70 anni per altre indicazioni (malaria, artrite reumatoide).</i> <i>Indicazioni in corso di sperimentazione: potenziale trattamento della polmonite da COVID-19, potenziale profilassi dell'infezione.</i>
<b>Comparatori</b>	Trattamenti di supporto di comune uso clinico; placebo; altri farmaci in corso di sperimentazione (sezione "Altre proposte farmacologiche").
<b>Outcome (esiti attesi)</b>	Esiti clinici ricercati negli studi clinici in corso: <ul style="list-style-type: none"><li>• Outcome di popolazione (es. riduzione della diffusione; dettagli in tabella 11)</li><li>• Outcome clinici (es. riduzione della mortalità, del rischio infettivo e dei sintomi respiratori; dettagli in tabella 12)</li></ul>

Il razionale per l'impiego della idrossiclorochina come trattamento di emergenza in pazienti affetti da polmonite COVID-19, sia entro un protocollo di ricerca clinica che per uso compassionevole, è sostenuto da questi fatti:

1. Non esiste terapia specifica antivirale per l'infezione da SARS-CoV-2.
2. Non è realistico ipotizzare la disponibilità di un vaccino nel breve periodo.
3. Il razionale biologico per l'impiego della idrossiclorochina in questi pazienti è costituito dalla dimostrazione di un meccanismo d'azione composito ed efficace in vitro, con azione antivirale (chikungunya, dengue e influenza stagionale), immunomodulante e antinfiammatoria, sebbene i risultati di studi clinici su malattie virali siano stati finora insoddisfacenti<sup>5</sup>. La cloroquina è attiva in vitro contro i recenti coronavirus SARS-CoV-1, MERS-CoV e l'attuale SARS-CoV-2 (e la idrossiclorochina ha attività antivirale in vitro anche maggiore rispetto alla cloroquina), sebbene non sia chiaro se e in che misura tale attività in vitro si traduca in attività sulle cellule dell'epitelio respiratorio, in vitro e in vivo<sup>5</sup>.
4. I requisiti per l'impiego sicuro nella malattia COVID-19 di qualsiasi farmaco, tra quelli attualmente in studio per la verifica di efficacia, sono: una disponibilità attuale ed effettiva, un profilo farmacocinetico e farmacodinamico noto, un profilo di sicurezza stabile e gestibile.

La idrossiclorochina possiede tali requisiti perché:

- è un farmaco (Plaquenil) in uso da circa 70 anni, di basso costo e di natura chimica senza difficoltà tecniche di produzione;
  - il monitoraggio dei potenziali effetti collaterali indesiderati (intervallo QT, gastrointestinali, interazione con altri farmaci) è consuetudine consolidata nella pratica (cfr. Tabelle 13, 14 e 15);
  - i dosaggi finora esplorati per la polmonite COVID-19 sono compatibili con l'esperienza clinica dell'impiego attuale del farmaco per altre indicazioni;
  - le durate di impiego finora esplorate per la polmonite COVID-19 corrispondono a periodi di tempo non prolungati e consentono di sfruttare le due aree di azione, finora dimostrate in vitro, ovvero sia la profilassi della polmonite nel paziente infettato sintomatico e la cura del paziente già evoluto in polmonite.
5. I requisiti per l'impiego efficace nella malattia COVID-19 di qualsiasi farmaco sono: una dimostrazione di effetto vantaggioso rispetto al placebo o al trattamento clinico standard di supporto. Tra gli oltre 500 studi clinici<sup>5</sup> avviati in Asia, Europa e America del Nord, almeno 35 hanno lo scopo di confermare l'esistenza e verificare l'entità dell'effetto clinico della idrossiclorochina in termini di efficacia e di sicurezza<sup>6</sup> (nessuno con obiettivo di testare il potenziale uso come profilassi, e molti con numeri di pazienti piccoli e senza adeguato potere statistico<sup>5</sup>), ma tra i primi risultati osservati in uno studio francese sono compresi *outcome* di assoluto interesse per i pazienti affetti da polmonite COVID-19, tra cui:
    - *outcome* clinici: riduzione o scomparsa della febbre, miglioramento del quadro radiologico;
    - *outcome* di laboratorio: netta riduzione della carica virale, fino alla scomparsa entro pochi giorni.Nello studio in aperto su 42 pazienti ricoverati per polmonite COVID-19 nel sud della Francia, l'impiego di idrossiclorochina assieme a azitromicina ha consentito di ridurre il carico virale, rispetto alla sola idrossiclorochina<sup>7</sup>. In un altro studio effettuato su 30 pazienti in Cina e da poco pubblicato non sono invece stati osservati miglioramenti clinici o laboratoristici rispetto ai pazienti del gruppo di controllo.
  6. Il giorno 11 marzo è stato annunciato lo studio europeo DISCOVERY (su 3.200 pazienti e con centri in Francia, Belgio, Olanda, Lussemburgo, Regno Unito, Germania e Spagna, ma non in Italia), avviato domenica 22. Inizialmente previsto per provare eventuali vantaggi, rispetto al trattamento standard di supporto, di: remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir e beta-interferone, è stato poi integrato con un quinto braccio di confronto con idrossiclorochina<sup>8</sup>.
  7. OMS ha pubblicato un protocollo generico per studi clinici randomizzati per studiare l'efficacia clinica e la sicurezza dei farmaci in pazienti ospedalizzati con COVID-19 (vale a dire un "modello standard" per la ricerca di farmaci in questo contesto). Il 20 marzo OMS ha annunciato l'avvio di un mega-studio a livello mondiale (SOLIDARITY), con progettato con modalità semplici allo scopo di facilitare la partecipazione di

ospedali già pesantemente coinvolti nel trattamento di grandi numeri di polmoniti COVID-19<sup>9</sup>.

L'arruolamento dei pazienti in questo studio è stato semplificato: una volta identificato un paziente candidato, il curante può inserire i dati del paziente in un sito web dell'OMS, comprese eventuali condizioni sottostanti che potrebbero modificare il decorso della malattia, come il diabete o l'infezione da HIV. Il partecipante firma un modulo di consenso informato che viene scansato e inviato all'OMS per via elettronica, e il curante dichiara quali farmaci sono disponibili presso il suo ospedale. Ottenute queste semplici informazioni il servizio web OMS collocherà, in modo casuale, il paziente a uno dei farmaci disponibili (compresa la idrossiclorochina) oppure alle cure standard locali disponibili per la polmonite COVID-19. Il curante registrerà, al termine, il giorno in cui il paziente ha lasciato l'ospedale oppure se è morto, la durata della degenza in ospedale e se il paziente ha richiesto ossigeno o ventilazione. Benché il disegno di questo mega-studio non sia in doppio cieco e quindi potrebbero manifestarsi effetti placebo, il protocollo consente un buon equilibrio tra il rigore scientifico e la tempestività delle informazioni che sono richieste nello scenario della pandemia COVID-19.

8. La Fondazione Bill e Melinda Gates (BMGF) ha curato lo sviluppo di uno studio clinico mirato a esplorare l'uso della idrossiclorochina come trattamento di profilassi nei pazienti esposti al virus SARS-CoV-2 (profilassi a breve termine). Questo studio, il cui avvio è previsto per la fine del mese di marzo<sup>5</sup>, potrebbe confluire nel mega-trial della OMS.

## CONOSCENZE E INCERTEZZE

Per decenni, la cloroquina (CQ) è stata un farmaco di prima linea per il trattamento e la profilassi della malaria ed è uno dei farmaci più prescritti in tutto il mondo. Fa parte dell'elenco dei medicinali essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. È un farmaco economico e ha un profilo di sicurezza clinica stabilito<sup>9</sup>. Gli studi pubblicati finora sulle caratteristiche e sulla gestione dei pazienti con COVID-19 non hanno riportato dati solidi sull'uso della cloroquina<sup>10</sup>.

La cloroquina e l'idrossiclorochina (HCQ) appartengono alla stessa famiglia molecolare quella delle 4-aminochinoline. L'idrossiclorochina si differenzia dalla cloroquina per la presenza di un gruppo ossidrilico all'estremità della catena laterale. Questa molecola è disponibile per la somministrazione orale sotto forma di idrossiclorochina solfato<sup>3</sup>.

Sebbene ci siano più dati clinici sull'attività anti-coronavirus della cloroquina rispetto a quelli relativi all'idrossiclorochina, entrambi questi agenti sono teoricamente simili nella loro attività antivirale. In alcuni paesi la cloroquina non è così ampiamente disponibile come l'idrossiclorochina<sup>11</sup>.

Sia la HCQ che la CQ hanno un buon livello di sicurezza e si distribuiscono bene in tutto il corpo dopo la somministrazione orale, specialmente in compartimenti acidi come lisosomi e tessuti infiammati. Un altro vantaggio di HCQ e CQ è che non comportano rischi di complicanze infettive, diversamente dai farmaci immunosoppressori come il metotrexate e la leflunomide. Effetti gastrointestinali, come vomito e diarrea sono i più comuni eventi avversi con questi due farmaci<sup>5</sup>.

Per quanto riguarda il loro meccanismo d'azione sul virus SARS-CoV-2 i dati preliminari indicano che la cloroquina interferisce con i tentativi di SARS-CoV-2 di acidificare i lisosomi e presumibilmente inibisce le catepsine, che richiedono un basso pH per la scissione ottimale della proteina S del COVID-19, un prerequisito essenziale per la formazione dell'autofagosoma<sup>3</sup>. In assenza del pH acido, necessario affinché l'endosoma e il lisosoma eseguano la funzione di scissione, la replica e l'infezione da parte del coronavirus sono bloccate<sup>12</sup>.

Dato che SARS-CoV-2 utilizza lo stesso recettore ACE2 della superficie cellulare (espresso in polmone, cuore, rene e intestino) di SARS-CoV-1 (Figura 1), quale uno dei meccanismi per entrare nella cellula, è lecito ipotizzare che la cloroquina interferisca anche con la glicosilazione del recettore ACE2, impedendo così il legame SARS-CoV-2 alle cellule bersaglio<sup>5</sup>.

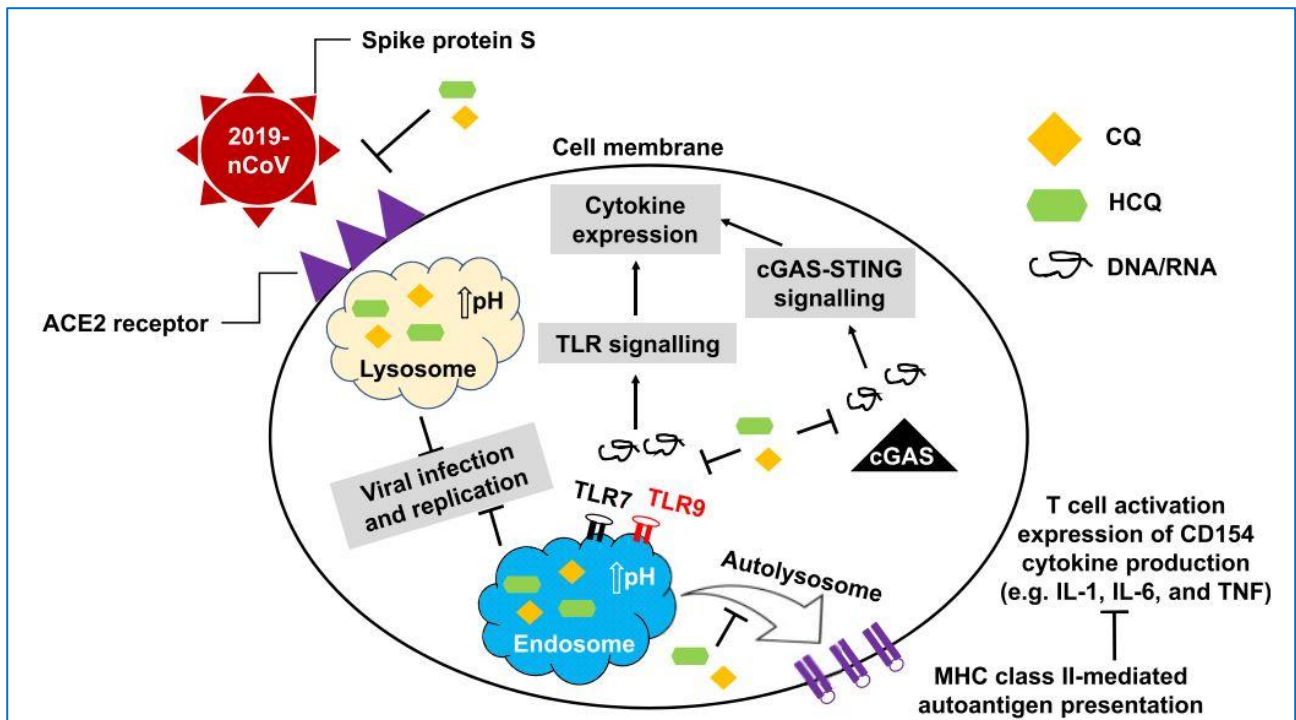


Figura 1: Tratta da Zhou D et al<sup>12</sup>.

HCQ e CQ inibiscono infatti il legame del recettore e la fusione di membrana, due passaggi chiave necessari per l'ingresso nelle cellule da parte dei coronavirus. È stato dimostrato che la CQ esercita un effetto antivirale durante le condizioni pre e post infezione. I farmaci interferiscono come già detto con la glicosilazione del recettore ACE2 e bloccano la fusione del virus con la cellula dell'ospite. In tal modo viene ridotta l'efficienza del legame fra ACE2 della cellula ospite e la proteina S del COVID-19. Con questo meccanismo i farmaci tendono a prevenire l'infezione. All'interno della cellula l'incremento del pH operato da HCQ e CQ tende ad ostacolare il processo di fusione tra virus ed endosomi. HCQ e CQ svolgono quindi la loro azione anche ad infezione in corso.

Alcuni autori segnalano che un ulteriore meccanismo di azione potrebbe essere l'inibizione di chinasi come MAPK. Inoltre, la cloroquina potrebbe anche interferire con l'elaborazione proteolitica della proteina M e alterare l'assemblaggio e la gemmazione dei virioni. Infine, nella polmonite COVID-19 questo farmaco potrebbe agire indirettamente riducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e/o attivando le cellule T CD8 + anti-SARS-CoV-2<sup>4</sup>.

Un gruppo di ricercatori cinesi ha studiato l'effetto della CQ in vitro, utilizzando cellule Vero E6 infettate da SARS-CoV-2. Lo studio ha dimostrato che la CQ era altamente efficace nel ridurre la replicazione virale, con una concentrazione effettiva (EC90 di 6,90 µM) che può essere facilmente raggiungibile con un dosaggio standard, grazie alla sua penetrazione favorevole nei tessuti, incluso il polmone<sup>6</sup>.

Tali meccanismi supportano l'ipotesi che la HCQ possa agire sopprimendo la CRS (Sindrome da Rilascio delle Citochine), che è dovuta alla iperattivazione del sistema immunitario innescata dall'infezione SARS-CoV-2, e conseguentemente ridurre il rischio di progressione della malattia da lieve a grave. Sono necessari studi clinici per convalidare questa ipotesi<sup>5</sup>.

Studi clinici sono stati rapidamente condotti in Cina per testare l'efficacia e la sicurezza di cloroquina o idrossicloroquina nel trattamento della polmonite associata a COVID-19<sup>13</sup>. Purtroppo, i dati dettagliati di tali studi non sono stati reperiti nonostante l'esame accurato della letteratura disponibile<sup>9</sup>.

I rapporti preliminari delle autorità cinesi riportano però che circa 100 pazienti infettati da COVID-19 trattati con cloroquina hanno sperimentato un più rapido declino della febbre e un miglioramento delle immagini alla TAC toracica, hanno recuperato condizioni cliniche accettabili in un tempo più breve rispetto ai gruppi di controllo, senza effetti avversi gravi. Sulla base di tali osservazioni il comitato consultivo medico cinese ha suggerito l'inclusione della CQ nelle linee guida cinesi per il trattamento della SARS-CoV-2<sup>3</sup>.

Un parere emerso da una consensus di esperti è stato pubblicato il 20 febbraio da un gruppo di collaborazione multicentrica del Dipartimento di Scienza e Tecnologia della Provincia del Guangdong e della Commissione della Salute della Provincia del Guangdong e si è riferito specificamente all'uso della cloroquina fosfato. Sulla base di prove in vitro ed esperienza clinica ancora inedita, il gruppo ha raccomandato la compressa di cloroquina fosfato, alla dose di 500 mg due volte al giorno per 10 giorni, per i pazienti con diagnosi di casi lievi, moderati e gravi di polmonite SARS-CoV-2 in assenza di controindicazioni all'uso del farmaco. Il gruppo di esperti ha raccomandato di utilizzare diverse precauzioni, tra cui esami del sangue per escludere lo sviluppo di anemia, trombocitopenia o leucopenia, nonché disturbi sierici di elettroliti e/o disfunzione epatica e renale. Sono state anche raccomandati l'elettrocardiogramma di routine per escludere lo sviluppo di prolungamento dell'intervallo QT o di bradicardia e interviste ai pazienti mirate a monitorare la comparsa di disturbi quali il deterioramento visivo e/o mentale. Il gruppo di esperti ha raccomandato di evitare la somministrazione concomitante di altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (chinoloni, macrolidi, ondansetron) nonché vari farmaci antiaritmici, antidepressivi e antipsicotici<sup>14</sup>.

Il centro olandese di controllo delle malattie (CDC), in un documento pubblico sul suo sito web, ha suggerito un regime negli adulti costituito al giorno 1 da 600 mg di cloroquina base (6 compresse A-CQ100 mg) seguito da 300 mg dopo 12 ore, quindi 300 mg  $\times$  2 / die os nei giorni 2–5. Lo stesso CDC ha anche sottolineato 1) la necessità di interrompere il trattamento al giorno 5 per ridurre il rischio di effetti collaterali, considerando la lunga emivita del farmaco (30 ore); 2) la necessità di distinguere tra i regimi basati sulla cloroquina fosfato e sulla cloroquina base poiché 500 mg del primo corrispondono a 300 mg del secondo<sup>15</sup>.

Un altro documento orientativo della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (sezione Lombardia) raccomanda l'uso di cloroquina 500 mg  $\times$  2 / die o di idrossicloroquina 200 mg die per 10 giorni, sebbene il trattamento possa variare da 5 a 20 giorni a seconda della gravità clinica. La popolazione target suggerita comprende sia pazienti con lievi sintomi respiratori e comorbilità che pazienti con grave insufficienza respiratoria<sup>6</sup>.

Circa la sicurezza la cloroquina è associata a maggiori effetti avversi rispetto all'idrossicloroquina<sup>6</sup>. La HCQ ha un livello inferiore di accumulo di tessuto, cosa che può spiegare il minor numero di eventi avversi rispetto al CQ; in effetti, è probabile che solo l'assunzione di HCQ ad alte dosi e a lungo termine (oltre 5 anni di trattamento giornaliero) contribuisca allo sviluppo della retinopatia, e ciò spiega l'attuale preferenza dell'uso di HCQ in terapia<sup>5</sup>.

In un editoriale scritto da ricercatori francesi si è anche discusso del rapporto rischi / benefici potenzialmente favorevole, dell'alta sicurezza e della bassa spesa di tale trattamento nel contesto dell'attuale epidemia di COVID-19. Dato che finora sono stati segnalati casi in 85 paesi (5 marzo 2020), il basso costo della cloroquina è un grande vantaggio sia per i sistemi sanitari altamente stressati dei paesi ad alto reddito coinvolti sia per i sistemi sanitari sotto finanziati nei paesi a medio e basso reddito<sup>9</sup>.

In conclusione, vi sono sufficienti motivazioni precliniche e prove relative all'efficacia della cloroquina per il trattamento di COVID-19, nonché prove di sicurezza dall'uso a lungo termine nella pratica clinica per altre indicazioni<sup>3</sup> per giustificare la ricerca clinica sull'argomento<sup>8</sup>.

Esistono tre ragioni principali per sostenere tale impiego:

- 1) è probabile che HCQ attenui la grave progressione di COVID-19 inibendo la tempesta di citochine riducendo l'espressione di CD154 nelle cellule T;
- 2) HCQ e CQ hanno un effetto antivirale simile sia nelle fasi pre che post infezione;
- 3) HCQ ha meno effetti collaterali, è sicuro in gravidanza, è più economico e più altamente disponibile.

L'azitromicina aggiunta all'idrossicloroquina sembra più efficiente per l'eliminazione del virus<sup>7</sup>.

### Altre proposte farmacologiche

Sulla base della dimostrazione di efficacia in vitro e / o in modelli animali sono stati suggeriti diversi farmaci come potenziali candidati per il trattamento della polmonite COVID-19, sebbene per nessuna di queste proposte sia stata già dimostrata l'efficacia clinica<sup>16</sup>: lopinavir/ ritonavir (Kaletra), analoghi nucleosidici,

inibitori delle neuroaminidasi, remdesivir, umifenovir (Arbidol), inibitori della sintesi del DNA (ad esempio tenofovir disoproxil e lamivudina), peptidi attivi sul recettore ACE2, inibitori delle proteasi 3C-simili (3CLpro), inibitore delle proteasi a base di vinilsulfone, teicoplanina, immunoglobuline endovenose che non interferiscono con l'idrossiclorochina<sup>6</sup>, infine anche medicine tradizionali cinesi (quali le capsule di ShuFengJieDu o di Lianhuaqingwen)<sup>1</sup>. Sono in corso numerosi studi su questi candidati.

In vitro gli interferoni (IFN) sono solo parzialmente efficaci contro i coronavirus. In vivo, l'efficacia degli IFN combinati con ribavirina richiede ulteriori valutazioni. L'evidenza clinica non supporta l'uso del trattamento con corticosteroidi per la lesione polmonare da SARS-CoV-2<sup>2</sup>. La teicoplanina, un antibiotico glicopeptidico utilizzato nel trattamento delle infezioni batteriche Gram-positive, specialmente da stafilococco, ha mostrato efficacia contro vari virus come Ebola, virus dell'influenza, flavivirus, virus dell'epatite C, virus HIV e su coronavirus come MERS-CoV e SARS-CoV<sup>16</sup>.

## STUDI CLINICI IN CORSO

### Archivi Chinese Clinical Trial Registry, Clinicaltrial.gov e International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP) al 1° marzo

Cortegiani et al<sup>10</sup> hanno condotto una revisione sistematica della (assai recente) letteratura scientifica disponibile al 1° marzo 2020, al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento del COVID-19 con cloroquina. La ricerca è stata condotta interrogando due database bibliografici (PubMed ed EMBASE) e tre database di protocolli di studi clinici (Chinese Clinical Trial Registry, Clinicaltrial.gov e International Clinical Trials Registry Platform WHO-ICTRP)<sup>9</sup>. Dopo un primo screening, sono stati inclusi nello studio 6 articoli scientifici e 23 protocolli di studi clinici in corso. Dall'analisi descrittiva degli studi inclusi emerge che si tratta di sperimentazioni tutte (23/23) condotte in Cina e in 19 su 23 casi (83%) presso un unico centro. Si tratta quindi di un filone di ricerca ancora relativamente circoscritto e preliminare, seppur su un argomento rilevante, e in un progressivo sviluppo. La popolazione media inclusa negli studi è di 134 pazienti, con una mediana di 100 pazienti ed un range da 10 a 520 pazienti. Il gruppo di controllo è costituito da pazienti sottoposti al trattamento standard o a placebo. Gli *outcome* primari considerati (*allegato 1*) sono in maggioranza inerenti a parametri di laboratorio correlati con l'infezione (18/48, 38%), e in quota minore riguardano parametri clinici (9/48, 19%) e di laboratorio (8/48, 17%) correlati con le manifestazioni respiratorie.

Poiché tutti questi studi clinici sono in una fase preliminare di reclutamento o approvazione, non disponendo di risultati di esito, la discussione degli autori si focalizza sulla letteratura disponibile a sostegno dell'utilizzo della cloroquina. Sono inoltre riportate le indicazioni specifiche inerenti all'utilizzo e al dosaggio della cloroquina, il target di popolazione, il monitoraggio e le possibili interazioni farmacologiche, elaborate da gruppi multicentrici di collaborazione, società scientifiche e dal Centre for Disease Control and Prevention (CDC) USA. Tuttavia, il messaggio chiave è rappresentato dall'attuale assenza di uno studio clinico controllato e randomizzato che dimostri l'efficacia del trattamento con idrossiclorochina. Gli autori concludono pertanto l'utilizzo di tale farmaco ad oggi è consentito solo in due contesti: come sperimentazione scientifica approvata da un Comitato Etico, oppure come uso eccezionale per indicazione non autorizzata (*off label*) in aderenza al Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions (MEURI) Framework (si veda in Sitografia), e sotto stretto monitoraggio.

Gli autori di questa revisione, infine, sottolineano come l'evidenza preclinica su efficacia e sicurezza a lungo termine del trattamento cloroquina per il COVID-19 sia ad oggi sufficiente per giustificarne la ricerca clinica.

### Archivi ClinicalTrials.gov (USA) e EudraCT (EU) al 23 marzo

Alla data del 23 marzo erano disponibili negli archivi ClinicalTrials.gov (USA) e EudraCT (EU) informazioni sui protocolli di otto studi clinici, due dei quali considerati nella revisione prima citata, che indagano sull'impiego di idrossiclorochina per il trattamento, e in un caso per la prevenzione, della malattia COVID-19. Nella tabella 1 è riportato un quadro sinottico di questi otto studi, e nelle tabelle da 2 a 9 sono riportati ulteriori dettagli su questi studi.

Tabella 1: quadro sinottico di sette studi clinici in corso.

Fonte	Eudra CT EU	CTG USA	CTG USA	CTG USA	CTG USA	CTG USA	CTG USA	CTG USA
Codice fonte	<b>2020-000890-25</b>	<b>NCT04261517</b>	<b>NCT04286503</b>	<b>NCT04303507</b>	<b>NCT04307693</b>	<b>NCT04308668</b>	<b>NCT04315896</b>	<b>NCT04316377</b>
Acronimo				COPCOV			HYDRA	NO COVID-19
Altro identificativo		HC-nCoV	BeijingYouan Hospital	VIR20001	S2020-0472-0001	STUDY00009267	Hidroxicloroquina COVID19	REC 121446
Titolo	Treatment of Coronavirus SARS-Cov2 Respiratory Infections with Hydroxychloroquine	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (HC-nCoV )	The Clinical Study of Carrimycin on Treatment Patients With COVID-19	Chloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting	Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19)	Post-exposure Prophylaxis for SARS-Coronavirus-2	Hydroxychloroquine Treatment for Severe COVID-19 Pulmonary Infection (HYDRA Trial)	Norwegian Coronavirus Disease 2019 Study
Fase	3	3	4	Non applicabile	2	2 / 3	3	4
Partecipanti	25 + controlli	30	520	10.000	150	1.500	500	202
Centro sperimentatore	HU Méditerranée Infection	Shanghai Public Health Clinical Center, China	9 ospedali, 2 università, 1 azienda farmaceutica	University of Oxford	Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Sud Corea	University of Minnesota, Minneapolis, United States	National Institute of Respiratory Diseases, Mexico   Sanofi	University Hospital, Akershus
Nazione	Francia	Cina	Cina	Cina	Sud Corea	USA	Messico / Sanofi	Norvegia
Reclutamento	Terminato	Terminato	Non avviato	Non avviato	In corso	In corso	Non avviato	Non avviato

Fonti: archivi di protocolli di studi clinici ClinicalTrials.gov (USA) e EudraCT (EU), consultati il 26.03.2020.



Tabella 3: studio condotto a Marsiglia, Francia su 25 pazienti infetti con virus SARS-CoV-2 (polmonite COVID-19) compresi cinque pazienti tra 12 e 18 anni, dieci tra 18 e 64 anni years, e altri dieci con età maggiore di 65 anni. Non randomizzato e con allocazione non mascherata. Al sesto giorno di trattamento, il 75% dei pazienti trattati non era più positivo al test molecolare per il virus, mentre solo il 10% dei pazienti nel gruppo di controllo (trattati in altri ospedali, a Nizza e Avignone) erano riscontrati negativi al test. Inoltre, il genoma virale non veniva più riscontrato nel 95% dei casi pazienti trattati con la combinazione idrossiclorochina e azitromicina.

La pubblicazione anticipata su YouTube ha sollevato critiche, ed è stato ricordato il caso della ciclosporina per il virus HIV, inizialmente sperata efficace poi non verificata tale con studi completi<sup>17</sup>. Mentre è in corso la diatriba scientifica, l'argomentazione clinica allo stato attuale è stata riassunta dal dr. Alexandre Bleibtreu dell'ospedale Pitié Salpêtrière di Parigi: "*La finalità non è avere ragione, ma che i pazienti stiano meglio. Non esistono trattamenti magici e la pubblicazione solleva dubbi, ma tra il fare nulla e il riutilizzare farmaci<sup>b</sup> sulla base di quanto se ne conosce in termini di eventi avversi ed interazioni, si deve provare cammin facendo.*"

Fonte / Codice	Eudra CT EU / 2020-000890-25
Titolo	Treatment of Coronavirus SARS-Cov2 Respiratory Infections with Hydroxychloroquine
Intervento	Idrossiclorochina
Controllo	Terapia di base
Misure di outcome	Primario: <b>Results of SARS-COV2 virus detection at Day 1, Day 4, Day 7 and Day 14</b> Apyrexia / Normalization of respiratory rate / Average length of hospital stay Average mortality
Genere / Età	Tutti / Oltre 12 anni; adulti, anziani
Fase / Partecipanti	Fase 3 / 25 + controlli
Allocazione	Non randomizzata
Modello	Gruppi paralleli
Mascheramento	Nessuno (aperto)
Scopo principale	Trattamento
Data di inizio	05/03/2020
Criteri di esclusione	Child less than 12 years-old; Known hypersensitivity to chloroquine or hydroxychloroquine; Feeding; Retinopathy; Known deficit in G6PD; Refusal to participate in the study; Patient with known QT prolongation

Tabella 4: Piccolo studio non in cieco su 30 pazienti, completato presso Shanghai Public Health Clinical Center dichiarato pubblicato il 26 marzo, ma link non attivo:

<http://www.zujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>.

Fonte / Codice	CTG USA / NCT04261517
Titolo	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV ( HC-nCoV )
Intervento	Idrossiclorochina
Controllo	Non documentato
Misure di outcome	Primario: <b>The virological clearance rate of throat swabs, sputum, or lower respiratory tract secretions at day 3 5 and 7</b> The mortality rate of subjects at weeks 2 N of participants with treatment-related adverse events as assessed by CTCAE v5.0 The critical illness rate of subjects at weeks 2

<sup>b</sup> Nota degli autori del presente rapporto: fuori indicazione autorizzata.

Genere / Età	Tutti / Oltre 18 anni; adulti, anziani
Fase / Partecipanti	Fase 3 / 30
Allocazione	Randomizzata
Modello	Gruppi paralleli
Mascheramento	Nessuno (aperto)
Scopo principale	Trattamento
Data di inizio	06/02/2020

Tabella 5

Fonte / Codice	CTG USA / NCT04286503
Titolo	The Clinical Study of Carrimycin on Treatment Patients With COVID-19
Intervento	Carrimycin; Lopinavir+Ritonavir; Arbidol; Cloroquina fosfato
Controllo	Terapia di base
Misure di <i>outcome</i>	Primario: <b>Fever to normal time (day)</b> Pulmonary inflammation resolution time (HRCT) (day) Negative conversion (%) of 2019-nCOVRNA in gargle (throat swabs) at the end of treatment
Genere / Età	Tutti / > 18 anni, adulti, anziani fino a 75 anni
Fase / Partecipanti	Fase 4 / 520
Allocazione	Randomizzata
Modello	Gruppi paralleli
Mascheramento	Nessuno (aperto)
Scopo principale	Trattamento
Data di inizio	23/02/2020
Elenco centri partecipanti	Beijing YouAn Hospital, Shenyang Tonglian Group Co. Ltd., Institute of Medicine and Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences, Huangshi Central Hospital, Shenyang Pharmaceutical University, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No.2 People's Hospital of Fuyang City, First Affiliated Hospital Bengbu Medical College, Renmin Hospital of Wuhan University, The sixth people's hospital of Shenyang, Nanyang Central Hospital

Tabella 6: studio su 10.000 partecipanti con intento di dimostrare la prevenzione della malattia COVID-19 tramite impiego profilattico della idrossiclorochina.

Fonte / Codice	CTG USA / NCT04303507
Titolo	Chloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting (COPCOV)
Intervento	Cloroquina
Controllo	Placebo
Misure di <i>outcome</i>	Primario: <b>Number of symptomatic COVID-19 infections</b> Symptoms severity of COVID-19 / Duration of COVID-19 Number of asymptomatic cases of COVID-19 Number of symptomatic acute respiratory illnesses

	Genetic loci and levels of biochemical components will be correlated with frequency of COVID-19, ARI and disease severity
Genere / Età	Tutti / Da 16 anni in su (bambini, adulti, anziani)
Fase / Partecipanti	Non applicabile / 10.000
Allocazione	Randomizzata
Modello	Gruppi paralleli
Mascheramento	Doppio cieco (Paziente, Ricercatore)
Scopo principale	Prevenzione
Data di inizio	01/05/2020

Tabella 7

Fonte / Codice	CTG USA / NCT04307693
Titolo	Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19)
Intervento	Lopinavir/Ritonavir
Controllo	Idrossiclorochina solfato
Misure di <i>outcome</i>	<p>Primario: <b>Viral load</b></p> <p>Viral load change / Time to clinical improvement (TTCI)</p> <p>Percentage of progression to supplemental oxygen requirement by day 7</p> <p>Time to NEWS2 (National Early Warning Score 2) of 3 or more maintained for 24 hours by day 7</p> <p>Time to clinical failure, defined as the time to death, mechanical ventilation, or ICU admission</p> <p>Rate of switch to Lopinavir/ritonavir or hydroxychloroquine by day 7</p> <p>Adverse effects / Concentration of Lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine</p>
Genere / Età	Tutti / Da 16 a 99 anni
Fase / Partecipanti	Fase 2 / 150
Allocazione	Randomizzata
Modello	Gruppi paralleli
Mascheramento	Nessuno (aperto)
Scopo principale	Trattamento
Data di inizio	11/03/2020

Tabella 8

Fonte / Codice	CTG USA / NCT04308668
Titolo	Post-exposure Prophylaxis for SARS-Coronavirus-2
Intervento	Idrossiclorochina
Controllo	Placebo
Misure di <i>outcome</i>	<p>Primario: <b>Incidence of COVID19 Disease</b></p> <p>Ordinal Scale of COVID19 Disease Severity / Incidence of Hospitalization</p> <p>Incidence of Death / Incidence of Confirmed SARS-CoV-2 Detection</p> <p>Incidence of Symptoms Compatible with COVID19 (possible disease)</p> <p>Incidence of All-Cause Study Medicine Discontinuation or Withdrawal</p>

Genere / Età	Tutti / Oltre 18 anni, adulti, anziani
Fase / Partecipanti	Fase 2 / Fase 3 / 1.500
Allocazione	Randomizzata
Modello	Gruppi paralleli
Mascheramento	Quadruplo cieco (Paziente, Clinico, Ricercatore, Controllore dell'outcome)
Scopo principale	Trattamento
Data di inizio	17/03/2020

Tabella 9

Fonte / Codice	CTG USA / NCT04315896
Titolo	Hydroxychloroquine Treatment for Severe COVID-19 Pulmonary Infection (HYDRA Trial)
Intervento	Idrossiclorochina
Controllo	Placebo
Misure di <i>outcome</i>	Primario: <b>All-cause hospital mortality</b> Length of hospital stay / Need of mechanical ventilation Ventilator free days / Grade 3-4 adverse reaction
Genere / Età	Tutti / Da 18 anni a 80 anni, adulti, anziani
Fase / Partecipanti	Fase 3 / 500
Allocazione	Randomizzata
Modello	Gruppi paralleli
Mascheramento	Quadruplo cieco (Paziente, Clinico, Ricercatore, Controllore dell'outcome)
Scopo principale	Trattamento
Data di inizio	23/03/2020

Tabella 10

Fonte / Codice	CTG USA / NCT04316377
Titolo	Norwegian Coronavirus Disease 2019 Study
Intervento	Idrossiclorochina solfato
Controllo	Non documentato
Misure di <i>outcome</i>	Primario: <b>Rate of decline in SARS-CoV-2 viral load</b> Change in National Early Warning Score score / Admission to intensive care unit In-hospital mortality / Duration of hospital admission Mortality at 30 and 90 days / Clinical status
Genere / Età	Tutti / Oltre 18 anni, adulti, anziani
Fase / Partecipanti	Fase 4 / 202
Allocazione	Randomizzata
Modello	Gruppi paralleli
Mascheramento	Nessuno (aperto)
Scopo principale	Trattamento
Data di inizio	23/03/2020

## Outcome ricercati nei protocolli di studi clinici in corso

Tabella 11: Outcome di popolazione

Outcome ricercato	N
Incidence of COVID19 disease	2
Number of asymptomatic cases of COVID-19	1
Incidence of death; Average mortality	2
Incidence of hospitalization	1
Incidence of confirmed SARS-CoV-2 Detection	1
Incidence of symptoms compatible with COVID19 (possible disease)	1

Tabella 12: Outcome clinici

AREA	DOMINIO	CATEGORIA	Outcome ricercato	CTG	W-I-C	Totale
Mortalità		Per ogni causa	14 and 28-day mortality and prognosis	3	3	6
		Specifica	30-day mortality for COVID-19	0	2	2
Generale			Temperature change	1	1	2
Clinica	Infettivo	Parametri di laboratorio	Viral nucleic acid test, Clearance rate of secretions (at day 3,5,7), Time to negative conversion and conversion rate of nucleic acid, Concentration of drugs, Co-infections, Biochemistry parameters	9	18	27
	Respiratorio	Parametri clinici	N of symptomatics, Severity, (time to) Clinical improvement and recovery, (time to) Clinical failure, Supplemental oxygen requirement or mechanical ventilation, Change in National Early Warning Score (NEWS), Rate of switch of therapy, Progression to suspected or confirmed disease, Pulmonary imaging scores	17	18	35
Utilizzo di risorse		Ospedaliere	Length of stay, Admission to intensive care unit.	4	3	7
Sicurezza		Eventi avversi	N of patients with treatment-related (3-4 grade) adverse events and withdrawals	4	0	4
<b>Totale</b>				<b>38</b>	<b>45</b>	<b>83</b>

Legenda: CTG = ClinicalTrials.Gov. W-I-C = World Health Organisation, ICTRP, Chinese Clinical Trial Registry.

## FONTI

Per il presente rapporto in data 23.03.2020 sono state consultate 23 citazioni, estratte da un database di 1.114 citazioni (file di progetto Citavi) costruito nel mese di marzo dagli autori in preparazione di rapporti sulla malattia COVID-19, selezionate ricercando nel testo completo i termini: hydroxychloroquine, chloroquine.

Il 24.03 è stata effettuata la seguente ricerca di citazioni su MEDLINE:

1	(chloroquine[TW])	24.006
2	(covid OR covid19 OR covid2019 OR novel coronavirus OR ncov OR 2019-ncov OR novel betacov OR novel betacoronavirus)	3.167
3	COMBINE: #1 AND #2	17

8 delle 17 citazioni erano già state reperite nella selezione estratta dal file di progetto Citavi. Delle restanti 9, due erano disponibili in formato abstract con testo completo in lingua cinese. Per tutte le 30 citazioni

sono stati reperiti i testi completi, che sono stati distribuiti tra gli autori per la lettura e l'elaborazione tramite la funzione di categorizzazione ed annotazione del software Citavi, versione cloud 6.0<sup>c</sup>.

Sono stati consultati due archivi di protocolli di studi clinici: ClinicalTrials.gov (USA) e EudraCT (EU). Per la consultazione della scheda tecnica del prodotto è stato ricercato il database CODIFA. Infine, sono stati ricercati articoli di giornale su stampa generalista e su rassegne specialistiche cliniche.

## PLAQUENIL: SINTESI MODALITÀ E PRECAUZIONI D'USO

Estratto da CODIFA 2020: Plaquenil (idrossiclorochina solfato) - 25.03.20201

PLAQUENIL 200 MG COMPRESSE RIVESTITE

PLAQUENIL è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva e cronica e nel lupus eritematoso discoide e disseminato.

Controindicazioni

1. Ipersensibilità al principio attivo e verso i composti 4-aminochinolinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
2. Alterazioni retiniche e del campo visivo attribuibili a composti 4-aminochinolinici.
3. In caso di maculopatie preesistenti.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO Sanofi S.p.A.

NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO AIC n° 0139670561

USO OFF LABEL: TRATTAMENTO DEI PAZIENTI AFFETTI DA INFEZIONE DA SARS-CoV2 (COVID-19)

DETERMINA 17 marzo 2020 (G.U. 69 del 17/3/2020) Rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali cloroquina, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, danuravir/cobicistat, darunavir, ritonavir per il trattamento **anche in regime domiciliare** dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19). (Determina n. DG 258). [...]

Art. 1. I medicinali a base di cloroquina, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, danuravir/cobicistat, darunavir, ritonavir sono **a totale carico del Servizio sanitario nazionale per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19), nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato 1** che fa parte integrante della presente determina.

Art. 2. 1. I medicinali di cui all'art. 1 dovranno essere **dispensati dalle farmacie ospedaliere**. 2. È fatto **obbligo alla struttura prescrittrice di trasmettere tempestivamente all'area pre-autorizzazione dell'AIFA i dati relativi ai pazienti trattati** con i medicinali di cui all'art. 1 secondo le modalità indicate nell'apposita sezione del sito istituzionale dell'AIFA <>, al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>.

Art. 3. La presente determina ha una validità di **tre mesi** a decorrere dall'entrata in vigore della stessa. Art.

4. La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 17 marzo 2020

Il direttore generale: MAGRINI

### ALLEGATO 1

Medicinali: cloroquina, idrossiclorochina

L'impiego di tali farmaci è riferito al **trattamento** e non alla profilassi per il COVID-19.

Dosaggio per ciascun medicinale:

1. Cloroquina bifosfato cpr: 500 mg 2 volte die.
2. Idrossiclorochina solfato cpr: 200 mg per 2 volte die (se associata ad antivirale).
3. Idrossiclorochina solfato cpr: 400 mg 2 volte die il 1° giorno; dal 2° giorno 200 mg per 2 volte die (se somministrata in monoterapia)

Schema terapeutico: Idrossiclorochina (o Cloroquina)

Durata del trattamento: da stabilire a seconda dell'evoluzione clinica.

---

<sup>c</sup> <https://www.citavi.com/it>

## SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE DA IDROSSICLOROCHINA

Estrazione delle schede di segnalazione di sospette reazioni avverse (ADR – Adverse Drug Reaction) con farmaco sospetto idrossiclorochina, inserite in Italia dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza - RNF a partire dal 2002 (ovvero anno di istituzione della RNF)<sup>d</sup>.

Applicativo impiegato per l'estrazione: VigiSegn

Criteri:

- Segnalazioni inserite in RNF (dati italiani)
- Periodo di riferimento dal 01/01/2002 al 15/03/2020
- Idrossiclorochina come farmaco "sospetto" (non "concomitante")
- Segnalazioni Gravi e Non gravi (con % sul totale delle ADR segnalate nel periodo)
- Esito delle segnalazioni gravi
- MedDRA SOC delle ADR gravi
- MedDRA pt delle ADR gravi (con dettaglio ADR tipo SJ, AGEP, DRESS, LYELL)

Risultati:

- Segnalazioni inserite in RNF (dati italiani): **484 su 482.102 (0,1% delle schede totali inserite in RNF)**
- Segnalazioni gravi: 215 (44,4% delle schede tot per idrossiclorochina; la quota è 33,3% per tutte le segnalazioni della RNF)
- MedDRA SOC delle ADR gravi: 44% risulta relativo a patologie della cute e del sottocutaneo
- MedDRA pt delle ADR gravi

Tabella 13: Sintesi delle segnalazioni di sospette ADR registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza in 18 anni consecutivi e dettaglio per le segnalazioni con idrossiclorochina come farmaco "sospetto"

Segnalazioni nella RNF	N° segnalazioni tot	N° segnalazioni GRAVI	% segnalazioni GRAVI su tot
<b>Totali</b>	482.102	159.060	32,99%
<b>Con idrossiclorochina "sospetto"</b>	484	215	44,42%
<b>% idrossiclorochina su tot</b>	0,10%	0,14%	

ESITO segnalazioni GRAVI con idrossiclorochina "sospetto"	N° segnalazioni GRAVI	% SUL TOTALE
MIGLIORAMENTO	72	33,49%
RISOLUZIONE COMPLETA	62	28,84%
NON DISPONIBILE	46	21,40%
NON ANCORA GUARITO	29	13,49%
RISOLUZIONE CON POSTUMI	6	2,79%
TOTALE	215	100%

<sup>d</sup> A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza – CRF, Regione Lombardia. Note:

- MedDRA è il sistema di codifica delle ADR; poiché ogni scheda di segnalazione può contenere un numero di ADR anche maggiore di 1, il n° delle segnalazioni è inferiore al n° di ADR.

. SOC: System Organ Class, classificazione delle ADR per organo/apparato colpito.

- pt: preferred term, ovvero il livello più dettagliato per descrivere la ADR all'interno del SOC.

Tabella 14: Distribuzione per SOC delle ADR gravi con idrossiclorochina come farmaco “sospetto” registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza in 18 anni consecutivi

MedDRA SOC ( System Organ Class) GRAVI con idrossiclorochina	N° ADR	% sul totale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	196	44,14%
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	37	8,33%
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	28	6,31%
<b>Disturbi psichiatrici</b>	23	5,18%
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	20	4,50%
<b>Patologie gastrointestinali</b>	19	4,28%
<b>Patologie vascolari</b>	15	3,38%
<b>Patologie epatobiliari</b>	13	2,93%
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	12	2,70%
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	12	2,70%
<b>Patologie cardiache</b>	12	2,70%
<b>Patologie dell'occhio</b>	12	2,70%
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	11	2,48%
<b>Esami diagnostici</b>	8	1,80%
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	7	1,58%
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	6	1,35%
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>	4	0,90%
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	4	0,90%
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	2	0,45%
<b>Patologie renali e urinarie</b>	2	0,45%
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	1	0,23%
<b>Totale complessivo</b>	444	100,00%



Tabella 15: Dettaglio delle ADR gravi con idrossiclorochina come farmaco "sospetto" registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza in 18 anni consecutivi (fino a 3 ADR)

ADR gravi con idrossiclorochina "sospetto"	N° ADR	% sul totale
Eritema	20	5,56%
Eritema multiforme	20	5,56%
Prurito	20	5,56%
Orticaria	19	5,28%
Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)	18	5,00%
Eruzione cutanea	16	4,44%
Eruzione cutanea maculo-papulare	10	2,78%
Esantema eritematoso	8	2,22%
Sindrome di Stevens-Johnson	8	2,22%
Dermatite esfoliativa generalizzata	7	1,94%
Esfoliazione cutanea	7	1,94%
Eruzione cutanea tossica	6	1,67%
Eruzione da farmaci	6	1,67%
Vertigine	5	1,39%
Anemia	4	1,11%
Dermatite	4	1,11%
Edema della faccia	4	1,11%
Nausea	4	1,11%
Difetto del campo visivo	3	0,83%
Eruzione cutanea maculare	3	0,83%
Eruzione cutanea papulare	3	0,83%
Esantema pustoloso	3	0,83%
Lesione cutanea	3	0,83%
Neutropenia	3	0,83%
Piressia	3	0,83%
Psoriasi pustolosa	3	0,83%
Sopore	3	0,83%
Vomito	3	0,83%

## SITOGRAFIA

1. MEURI - Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions Framework: è un protocollo etico sviluppato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per valutare la potenziale applicazione di farmaci sperimentali nel corso di emergenze di sanità pubblica. Il protocollo è stato istituito nel 2014 da un gruppo di esperti scientifici indipendenti convocato dall'OMS allo scopo di valutare le terapie sperimentali per la malattia da virus Ebola (EVD) durante l'epidemia.  
<https://www.afro.who.int/publications/consultation-monitored-emergency-use-unregistered-and-investigational-interventions>, e <https://www.who.int/emergencies/ebola/MEURI-Ebola.pdf?ua=1>.
2. WHO <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>: il progetto di ricerca e sviluppo (R&D) Blueprint è un'iniziativa del WHO volta a ridurre il tempo che intercorre tra la dichiarazione di un'emergenza sanitaria globale e la disponibilità di test diagnostici, vaccini e trattamenti efficaci. Per focalizzare in modo produttivo le risorse a disposizione è stata creata una lista di "Priority Diseases" e patogeni che, a causa del loro potenziale epidemico e/o in assenza di valide contromisure, potrebbero generare un rischio considerevole per la salute pubblica
3. Articolo di "Repubblica" del 18-3-20 sull'utilizzo della idrossiclorochina in Francia:  
<https://www.repubblica.it/salute/medicina-e-ricerca/2020/03/18/news/coronavirus-il-farmaco-contro-la-malaria-funziona-in-3-casi-su-4-251594568/>
4. Articolo di approfondimento sui farmaci attualmente in sperimentazione per Covid-19:  
<https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/lesperto-risponde/coronavirus-diversi-i-farmaci-in-sperimentazione>
5. Articolo di approfondimento del 14-03-20 a cura di Enrico Bucci, Adjunct Professor in Systems Biology, Sbarro Health Research Organization, Temple University, Philadelphia; Ernesto Carafoli, Istituto Veneto di Medicina Molecolare, Padova, socio lincoo: [https://www.huffingtonpost.it/entry/le-terapie-contro-il-covid-19-la-lotta-entra-nel-vivo\\_it\\_5e6cef0dc5b6dda30fc9fd80](https://www.huffingtonpost.it/entry/le-terapie-contro-il-covid-19-la-lotta-entra-nel-vivo_it_5e6cef0dc5b6dda30fc9fd80)
6. Portale di informazioni sui farmaci Drugs.com, voce "Hydroxychloroquine Sulfate":  
<https://www.drugs.com/monograph/hydroxychloroquine-sulfate.html>.
7. Portale di informazioni sui farmaci della National Library of Medicine (NLM) USA, voce "HYDROXYCHLOROQUINE": <https://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal/name/hydroxychloroquine>.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>.
- <sup>2</sup> Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of autoimmunity* 2020: 102434. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>.
- <sup>3</sup> Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020: 105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>.
- <sup>4</sup> Pang J, Wang MX, Ang IYH, et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *Journal of clinical medicine* 2020; 9. <https://doi.org/10.3390/jcm9030623>.
- <sup>5</sup> WHO R&D Blueprint. COVID-1. Informal consultation on the potential role of chloroquine in the clinical management of COVID 19 infection, 13th 2020.
- <sup>6</sup> The Medical Letter on Drugs and Therapeutics: COVID-19 - Some Drug-Related Issues. March 24, 2020- pubblicazione disponibile in solo formato elettronico (epub).
- <sup>7</sup> Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020: 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- <sup>8</sup> Damien Coulomb: Covid-19: l'hydroxychloroquine s'invite dans l'essai clinique européen *Discovery. lequotidiendumedecin*. 23.3.2020.
- <sup>9</sup> Science. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments. *Science* 24 March 2020.
- <sup>10</sup> Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.
- <sup>11</sup> Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020: 105945. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105945>.
- <sup>12</sup> Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>.
- <sup>13</sup> Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; **14**: 72–73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
- <sup>14</sup> Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43: E019. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019>.
- <sup>15</sup> <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/behandeladvies>.
- <sup>16</sup> Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain J-M. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020: 105944. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>.
- <sup>17</sup> Aude Lecrubier. COVID-19: Could Hydroxychloroquine Really Be An Answer? *Medscape* 2020.