

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.**

<p>Inquadramento</p> <p>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.</p>	
<p>Perché alcune fonti indicano il lopinavir/ritonavir come un farmaco utile nella cura di COVID-19?</p>	<p>Razionale</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</p>	<p>Studi clinici</p> <p>È disponibile qualche dato di efficacia su piccole casistiche (associato o meno alla ribavirina) sul coronavirus responsabile della SARS o della MERS.</p> <p>Rispetto alla patologia da COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 $SaO_2 \leq 94\%$, una $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mg Hg ed un punteggio mediano NEWS2 di 5. Complessivamente, l'aggiunta dell'antiretrovirale alla *usual care* non ha comportato un beneficio clinico in termini di riduzione di 2 punti sulla category scale a 7 punti che valuta lo stato di salute dei pazienti con malattie respiratorie gravi o di dimissione (esito primario dello studio). Un'analisi *post-hoc* condotta per valutare l'efficacia di LPV/r vs la sola *usual care* nei 2 sottogruppi di pazienti randomizzati entro 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi o dopo più di 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi non indica un beneficio clinico dell'antiretrovirale in nessuno dei due sottogruppi. La mortalità (esito secondario dello studio, per cui non è stato potenziato) mostra una differenza assoluta del 5,8% a favore di lopinavir che però non raggiunge la significatività statistica.

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 ($SaO_2 \leq 94\%$, 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.

<p>Per quali pazienti è raccomandabile?</p>	<p>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</p> <p>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.</p> <p>Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di lopinavir/ritonavir con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.</p> <p>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.</p> <p>Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</p>
<p>A quali dosaggi e in quali forme prescriberla e per quanto tempo?</p>	<p>Dosaggio consigliato da scheda tecnica</p> <p>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)</p> <p>Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf</p>
<p>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?</p>	<p>Modalità di prescrizione</p> <p>Nelle indicazioni autorizzate il farmaco è soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo.</p> <p>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-).</p>
<p>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</p>	<p>Avvertenze nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh) - Interazioni farmacologiche <p>La combinazione LPV/r non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante.</p> <p>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: $\geq 1/100$).</p> <p>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.</p>
<p>Può essere prescritto o meno</p>	<p>Principali Interazioni nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (da scheda tecnica):</p>

<p><i>insieme ad altri farmaci?</i></p>	<p>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.</p> <p>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/.</p>
<p><i>Studi in corso in Italia</i></p>	<p>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</p>
<p><i>Bibliografia</i></p>	<p>Lopinavir/ritonavir Scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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/</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>(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;</p> <p>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</p>