

# Accesso ai farmaci sperimentali per COVID-19

Nicola Magrini

ISS – 22 Maggio 2020



Ringrazio tutti gli esperti della CTS - e la Presidente Patrizia Popoli in modo speciale - che per oltre 50 giorni si sono riuniti in seduta permanente tutti i giorni con una qualità del lavoro straordinaria.

### Accesso ai farmaci sperimentali per COVID19

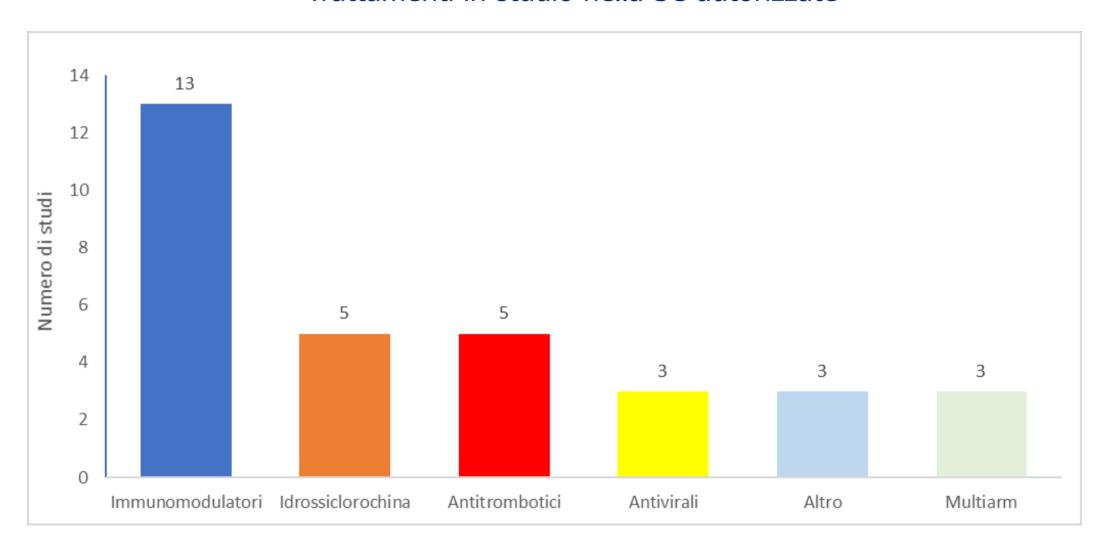


- 1. Una overview complessiva degli studi approvati
- 2. Evoluzione definizione standard of care (terapia standard raccomandata)
- 3. Le schede informative sui farmaci Covid19
- 4. Evoluzione ruolo AIFA e nudging (spintarelle) verso studi ampi, rigorosi e comparative
- 5. Gli sforzi comuni ... AIFA-ISS e plasma convalescent
- 6. Gli studi Covid19 pubblicati

## Sperimentazioni cliniche avviate (n=32)

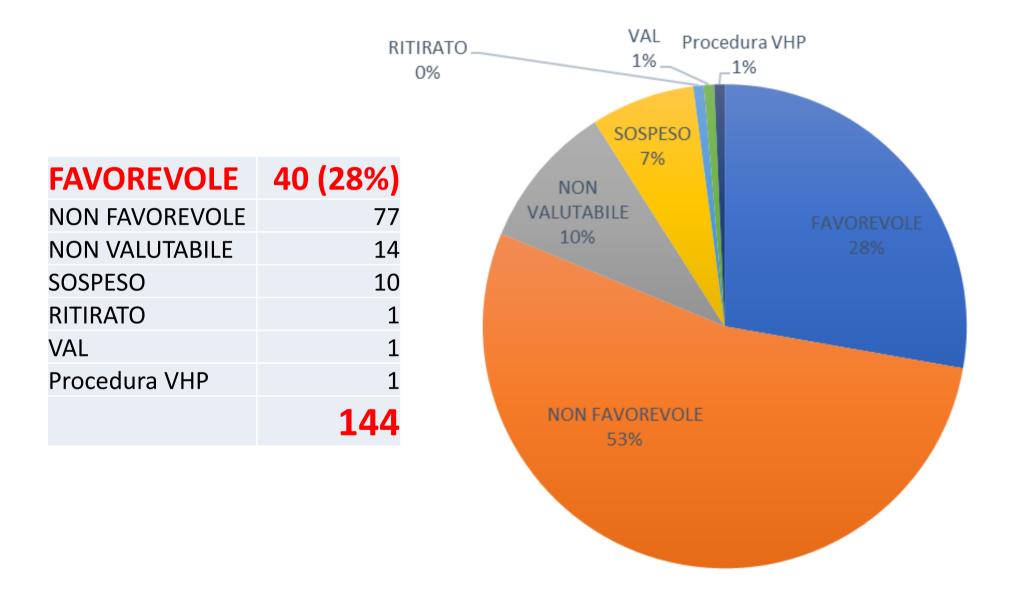


### Trattamenti in studio nella SC autorizzate



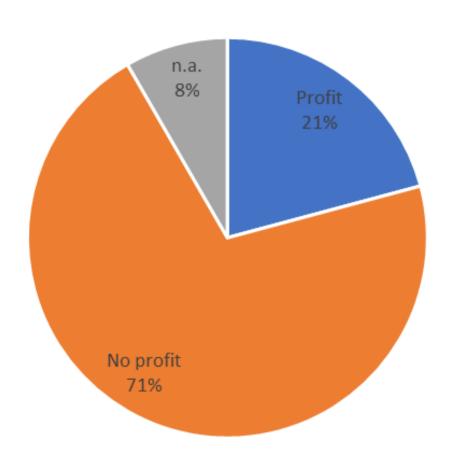
### Studi valutati in CTS al 21/05/2020 (n=144)





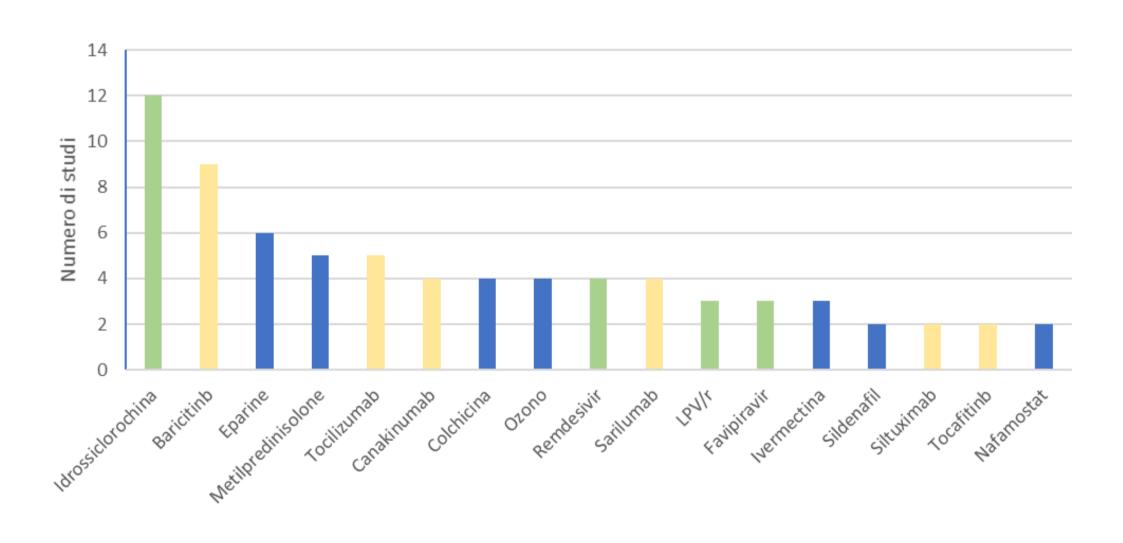
## Tipologie di studi valutati





## Farmaci prevalenti negli studi valutati

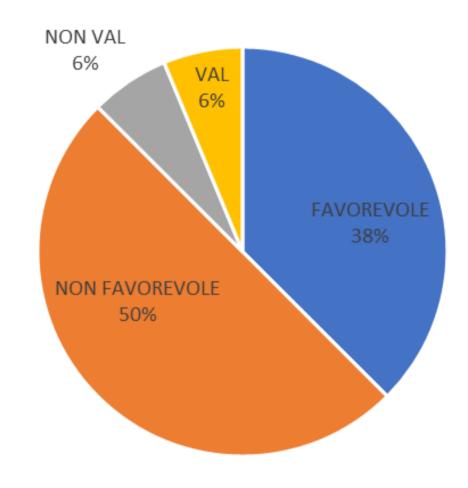






## Programmi di uso terapeutico (agg. 21/05/2020)

<b>FAVOREVOLE</b>	6
NON FAVOREVOLE	8
NON VAL	1
VAL	1
	16





### Agenzia Italiana del Farmaco

Seguici su f 🥑 🛗 🔎







Nell'ambito dell'emergenza epidemiologica del Coronavirus all'AIFA è stato affidato il compito di valutare tutte le sperimentazioni cliniche sui medicinali per pazienti con COVID-19 (Decreto Legge Cura Italia Art. 17). In questa sezione sono disponibili le informazioni aggiornate sulle sperimentazioni in corso e i relativi documenti.

Gli studi sono presentati in ordine di approvazione (dal più recente), con l'indicazione del titolo dello studio e del promotore. Per ogni sperimentazione è possibile visualizzare e scaricare i documenti disponibili sempre aggiornati (protocollo, sinossi, parere del Comitato Etico, ecc.).

È inoltre possibile scaricare i dati in formato aperto e testuale (.csv) e importarli sotto forma di tabelle (con software open o proprietari), con editor testuali, o in database, per agevolarne ricerca e riutilizzo.

ESPANDI TUTTO

**SCARICA CSV** 

Totale risultati: 32

Data ultimo aggiornamento: 14/05/2020



Farmaci utilizzabili per il t COVID19>

Raccomandazioni sull'uso popolazione esposta al vii

Sperimentazioni cliniche -

Programmi di uso compas

Donazioni Emergenza CO\

Procedure di importazione COVID-19>

Condividi







Dati in formato aperto



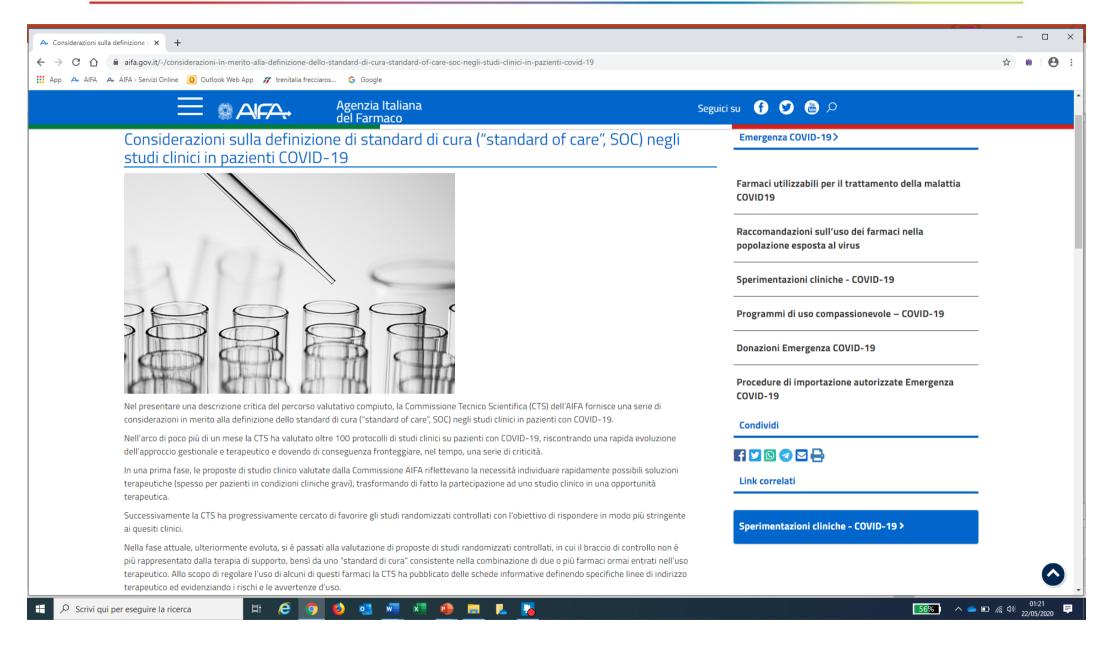
PDF Breve guida all'



# 2. Evoluzione definizione standard of care (terapia standard raccomandata)

Documento CTS pubblicato







### Tre fasi – standard of care

- proposte di studio clinico riflettevano necessità di individuare rapidamente possibili soluzioni terapeutiche (spesso per pazienti in condizioni cliniche gravi), trasformando di fatto la partecipazione ad uno studio clinico in una opportunità terapeutica. Durante tale fase sono stati autorizzati (e a volte sollecitati) studi non randomizzati. Il primo e più importante esempio è quello dello studio TOCIVID,
- seconda fase in cui la CTS ha progressivamente cercato di favorire gli studi randomizzati controllati con l'obiettivo di rispondere in modo più stringente ai quesiti clinici
- terza fase, ... proposta di studi randomizzati controllati in cui il braccio di controllo non è più rappresentato dalla terapia di supporto, ma consiste in uno "standard di cura" consistente nella combinazione di due o più farmaci ormai entrati nell'uso terapeutico

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1145290/Considerazioni standard di cura stu di clinici in pazienti COVID-19 05.05.2020.pdf/9b6b1b07-a7a5-d099-4e9c-3c7a02a1780b



3. Le schede informative sui farmaci Covid19

### Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19

AIFA fornisce in questa sezione informazioni aggiornate sui farmaci utilizzati al di fuori delle sperimentazioni cliniche, come quelli commercializzati per altre indicazioni che vengono resi disponibili ai pazienti, pur in assenza di indicazione terapeutica specifica per il COVID-19, sulla base di evidenze scientifiche spesso piuttosto limitate. Proprio in considerazione dell'alto livello di incertezza con cui queste terapie sono messe a disposizione e del particolare stato di emergenza rispetto ad una pandemia che stiamo imparando a conoscere giorno per giorno, si ritiene importante aggiornare continuamente le informazioni relative alle prove di efficacia e sicurezza che si renderanno a mano a mano disponibili.

A questo scopo la CTS dell'AIFA ha predisposto delle schede che rendono espliciti gli indirizzi terapeutici entro cui è possibile prevedere un uso controllato e sicuro dei farmaci utilizzati nell'ambito di questa emergenza. Le schede riportano in modo chiaro le prove di efficacia e sicurezza oggi disponibili, le interazioni e le modalità d'uso raccomandabili nei pazienti COVID 19. Nello stesso formato, vengono individuati i farmaci per cui è bene che l'utilizzo rimanga all'interno di sperimentazioni cliniche controllate. Nella predisposizione di tali schede si è tenuto conto delle evidenze più aggiornate disponibili al momento.

Schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19 e relative modalità di prescrizione



PDF Eparine a basso peso molecolare nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 [0.24 Mb] >



PDF Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 (aggiornamento al 05/05/2020) [0.17 Mb] >



PDF Darunavir/cobicistat nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 [0.22 Mb] >



PDF Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 (aggiornamento al 29/04/2020) [0.15 Mb] >



PDF Lopinavir/ritonavir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 [0.26 Mb] >



#### Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Update del 29 aprile 2020

(prima pubblicazione: 2 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.

L'uso off-label è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

#### *Inquadramento*

L'idrossiclorochina (Plaquenil® cp da 200 mg o corrispondente generico) è un analogo della clorochina 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 clorochina) riguardo alla sua tollerabilità.

### Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?

#### Razionale

Idrossiclorochina (HCQ) e clorochina (CQ) (ed i loro metaboliti attivi) hanno dimostrato in vitro o in modelli animali di possedere un effetto antivirale attraverso l'alterazione (aumento) del pH endosomiale che è determinante per la fusione virus-cellula. Tali farmaci inoltre interferiscono sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-COV-2. Dati in vitro riportano che la CQ è in grado di bloccare la replicazione virale di SARS-COV-2 a dosi utilizzate nella pratica clinica. Oltre all'azione antivirale, entrambi i farmaci hanno un'attività immunomodulante che potrebbe sinergisticamente potenziare l'effetto antivirale in vivo.

Da studi in vitro sembra inoltre che gli effetti sulle cellule sono osservabili sia quando il farmaco è presente prima sia quando è presente dopo l'inoculo virale.

CQ e HCQ si distribuiscono in tutto il corpo incluso il polmone dove sembrano concentrarsi. La scelta di HCQ deriva da una maggiore efficacia in vitro; secondo uno studio recente, l'HCQ potrebbe essere attiva contro SARS-COV-2 a concentrazioni minori rispetto alla CQ.

### Quali prove di efficacia e

#### Studi clinici Studi al 2 aprile 2020

cicurazza abbiamo

esistono alcuni risultati aneddotici:

142/ 112321 0/1010331c1010c11111a\_23.04.2020.pai/30000cu3 c130 0431 1431 230330174230

tlook Web App 🎢 trenitalia frecciaros... 💪 Google

	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.
Per quali pazienti è raccomandabile?	Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina può essere considerato sia nei pazienti COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia nei pazienti ospedalizzati.
	2

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

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

Lo stato attuale delle conoscenze sconsiglia l'utilizzo dell'idrossiclorochina, in associazione con lopinavir/ritonavir o con azitromicina, al di fuori di studi clinici.

Poiché l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina è ormai entrato nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è auspicabile la partecipazione a studi randomizzati che ne valutino l'efficacia.

Si vedano anche le schede su lopinavir/ritonavir

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/lopinavir\_ritonavir\_02.04.2020.pdf/64b8cf03-acf1-e9fa-80fa-c6d3ecba5f7d 
e su azitromicina

 $\underline{\text{https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina} \_ 08.04.2020.pdf/951fa605-0bf9-3882-ae2f-15128fe97a1b}$ 

Linee di Indirizzo per l'uso profilattico

Zinee ar manizzo per ruso projnattico

## CTS e studi clinici: a «nudging» role



### Covid 19

- Valutazione studi centralizzata e rapida (CTS e CE Spallanzani)
- 2. Schede informative sui farmaci off label e 648/SSN
- Definizione dello standard of care in rapida evoluzione
- 4. Promozione e nudging di studi randomizzati fino a multiarm adaptive trials



## 4. Evoluzione ruolo CTS AIFA nella valutazione degli studi clinici ...

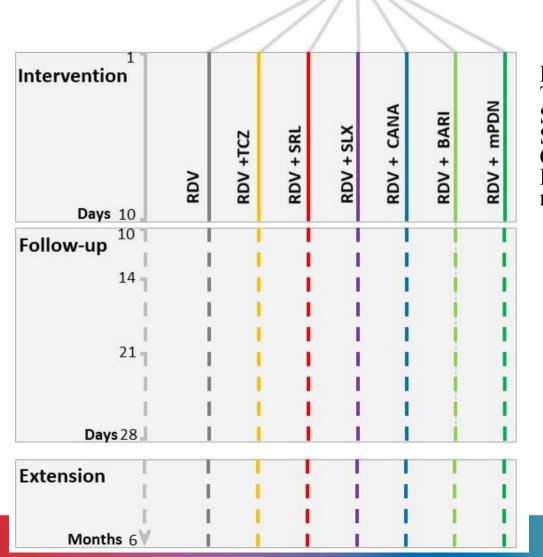
Non solo 1 farmaco alla volta ... verso multiarm adaptive trials

## Un bellissimo esempio di multiarm trial



### Ammuravid (post remdesivir approval)

### Randomizzazione



RDV= remdesivir,
TCZ= tocilizumab,
SRL= sarilumab,
SLX= siltuximab,
CANA= canakinumab,
BARI= baricitinib,
mPDN= methylprednisolone



### AMMURAVID trial – Study protocol – Version 4.5 of May 19<sup>th</sup>, 2020

## Cumulative <u>a</u>daptive, <u>m</u>ultiarm, <u>mu</u>ltistage and multicentre <u>ra</u>ndomized clinical trial with immunotherapy for Moderate CO<u>VID</u>-19 (the AMMURAVID trial)

Principal investigator

Co-principal investigator

Massimo Galli<sup>1,2</sup>

Evelina Tacconelli<sup>3</sup>

### Scientific and Statistical Committee (alphabetical order)

Massimo Andreoni<sup>4</sup>

Elia Biganzoli<sup>5</sup>

Antonella D'Arminio Monforte<sup>6</sup>

Simone Lanini<sup>7</sup>

Claudio Mastroianni<sup>8</sup>

Angelo Pan<sup>9</sup>

Marcello Tavio<sup>10</sup>

Enrico Tombetti<sup>2,11</sup>

Pier Luigi Viale<sup>12</sup>



## 5. Gli sforzi comuni ... Plasma convalescenti





#### **PROTOCOLLO**

#### STUDIO INTERVENTISTICO

Titolo dello Studio:

PLASMA DA DONATORI GUARITI DA COVID-19
COME TERAPIA PRECOCE PER PAZIENTI CON
POLMONITE DA SARS-Cov2: STUDIO
MULTICENTRICO RANDOMIZZATO
CONTROLLATO IN APERTO

TranSfUsion of coNvalescent plAsma for the
early treatment of pneuMonla due to SARSCov2 (TSUNAMI Study): a multicenter open

Codice dello Studio: TSUNAMI STUDY

Numero Eudract: NA

*Versione del Protocollo:* versione 5.0

Data: 18/05/2020

Finanziamenti: Trattasi di studio spontaneo che non prevede

finanziamenti esterni ai centri partecipanti

label randomized control trial

**Promotori:** Agenzia Italiana del Farmaco e Istituto Superiore

di Sanità

Centro Coordinatore: Centro di coordinamento centrale (ISS – Aifa -

GIMEMA)

Sperimentatori Principali: Prof. Francesco Menichetti

Unità Operativa UO Malattie Infettive, Azienda

Ospedaliera Universitaria Pisana,

menichettifrancesco@gmail.com

Co-sperimentatore principale: .....

Dottor Cesare Perotti

IRCSS Fondazione Policlinico S. Matteo Pavia

### Studio Tsunami Covid 19



### Plasma convalescenti

### Dimensione del campione

• Sample size

Considerando i dati giornalmente forniti e pubblicati, la ventilazione meccanica in assenza di trattamento è necessaria nel 30% dei pazienti (P0=0,30). La dimensione dello studio è stata calcolata per evidenziare una riduzione del 40% nell'endpoint primario (delta=0,12; P1=0,18), una potenza statistica dell'80% e un errore alfa del 5%, con test statistico per il confronto tra proporzioni a due code, e un ratio di randomizzazione 1:1. Adottando un disegno sequenziale con 2 analisi ad interim, si prevede di condurre la prima analisi ad interim con 120 pazienti arruolati, la seconda analisi ad interim con 238 pazienti arruolati e l' analisi finale con 474 pazienti. I dettagli relativi al calcolo della dimensione del campione sono riportati nella sezione Piano Statistico.



## 6. Gli studi finora pubblicati ... E prossimi passi

## Gli studi tocilizumab: (fase 2) Tocivid19





TOCIVID-19 è il primo e più ampio studio sul tocilizumab autorizzato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Si tratta di uno studio accademico promosso dall'Istituto Nazionale Tumori di Napoli; il farmaco è stato fornito gratuitamente da Roche.

L'analisi primaria riguarda 301 pazienti registrati per lo studio di fase 2 (in 20 ore tra il 19 e il 20 marzo) e 920 pazienti registrati successivamente tra il 20 e il 24 marzo, provenienti da 185 centri clinici distribuiti su tutto il territorio italiano. Questi pazienti erano tutti stati ricoverati in ospedale a causa di un quadro di polmonite insorto in corso di infezione da coronavirus, e presentavano segni di insufficienza respiratoria. Sono stati invece esclusi da questa analisi i pazienti intubati da oltre 24 ore, che saranno oggetto di ulteriore approfondimento. Il gruppo di 920 pazienti è stato inserito nell'analisi con l'objettivo di confermare i risultati osservati nello studio di fase 2.

A causa della limitata disponibilità iniziale di farmaco, e della rapidissima richiesta da parte dei centri, in entrambi i gruppi, solo il 60% dei pazienti è stato trattato con tocilizumab, in qualche caso anche a rilevante distanza di tempo dalla registrazione. Inoltre, verosimilmente a causa di una selezione operata nei centri, i pazienti trattati erano clinicamente peggiori di quelli non trattati, con insufficienza respiratoria più grave e forme di assistenza respiratoria più intensiva.

Nel corso dei 30 giorni successivi, nello studio di fase 2 sono stati registrati 67 decessi. Come definito dal protocollo, l'analisi primaria è stata condotta sul tasso di letalità a 14 e a 30 giorni.

In particolare, a 14 giorni il tasso di letalità riportato nella fase 2 è risultato 18.4%, considerando tutti i pazienti, e 15.6%, considerando solo quelli che hanno ricevuto il farmaco, entrambi inferiori, ma in maniera non statisticamente significativa, al 20% previsto a priori sulla base dei dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità. I risultati sono invece statisticamente significativi nella analisi a 30 giorni, quando i valori di letalità sono 22.4% in tutti i pazienti e 20.0% nei soli trattati rispetto a >30% atteso a priori.

Il gruppo di validazione di 920 pazienti è caratterizzato da una prognosi decisamente migliore rispetto alla fase 2, particolarmente per quanto riguarda i pazienti non trattati con tocilizumab. Infatti, a 14 giorni la letalità risulta dell'11.4% in tutti i pazienti e 10.9% nei soli trattati, e a 30 giorni del 18.4% in tutti i pazienti e del 20.0% nei soli trattati. Questi risultati da una parte confermano quelli riportati nella fase 2, ma dall'altra introducono un necessario elemento di cautela nella interpretazione.

L'analisi degli eventi avversi condotta nella popolazione congiunta di 708 pazienti trattati non ha mostrato segnali rilevanti di tossicità specifiche, diverse cioè dagli eventi avversi attesi nella condizione patologica di base.

Complessivamente, quindi, lo studio TOCIVID-19, pur con i limiti di uno studio a singolo braccio, reso più complesso dalla rapidità di arruolamento e dalla corrispondente limitata disponibilità di farmaco, suggerisce che tocilizumab possa ridurre significativamente la mortalità a un mese, ma che il suo impatto sia meno rilevante sulla mortalità precoce. Ci si augura che gli studi di fase 3 randomizzati tutt'ora in corso possano nelle prossime settimane confermare questi risultati.

## Gli studi tocilizumab per Covid19



- Studio di fase 2: pubblicato exec summary
- Studio fase 3 no-profit randomizzato in aperto (Reggio Emilia): sarà pubblicato interim report in 1-2 settimane
- Studio di fase 3 randomizzato contro placebo (Roche)
- https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19

## I ruoli di CTS AIFA e CE Spallanzani



studi Covid19

Valutazione metodologica rigorosa (e unica nazionale)

Schede informative (sui farmaci off label)

Definizione standard of care (e 648/SSN)



## We need less research, better research, and research done for the right reason

Doug Altman BMJ, 1994