



Rapporto OsMed sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19

AIFA - Mercoledì 29 luglio 2020 - Roma

LA PROMOZIONE E LA VALUTAZIONE DELLA RICERCA CLINICA DURANTE L'EMERGENZA

Patrizia Popoli

EDIZIONE STRAORDINARIA

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

Anno 161° - Numero 70

GAZZETTA  UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Martedì, 17 marzo 2020

SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI

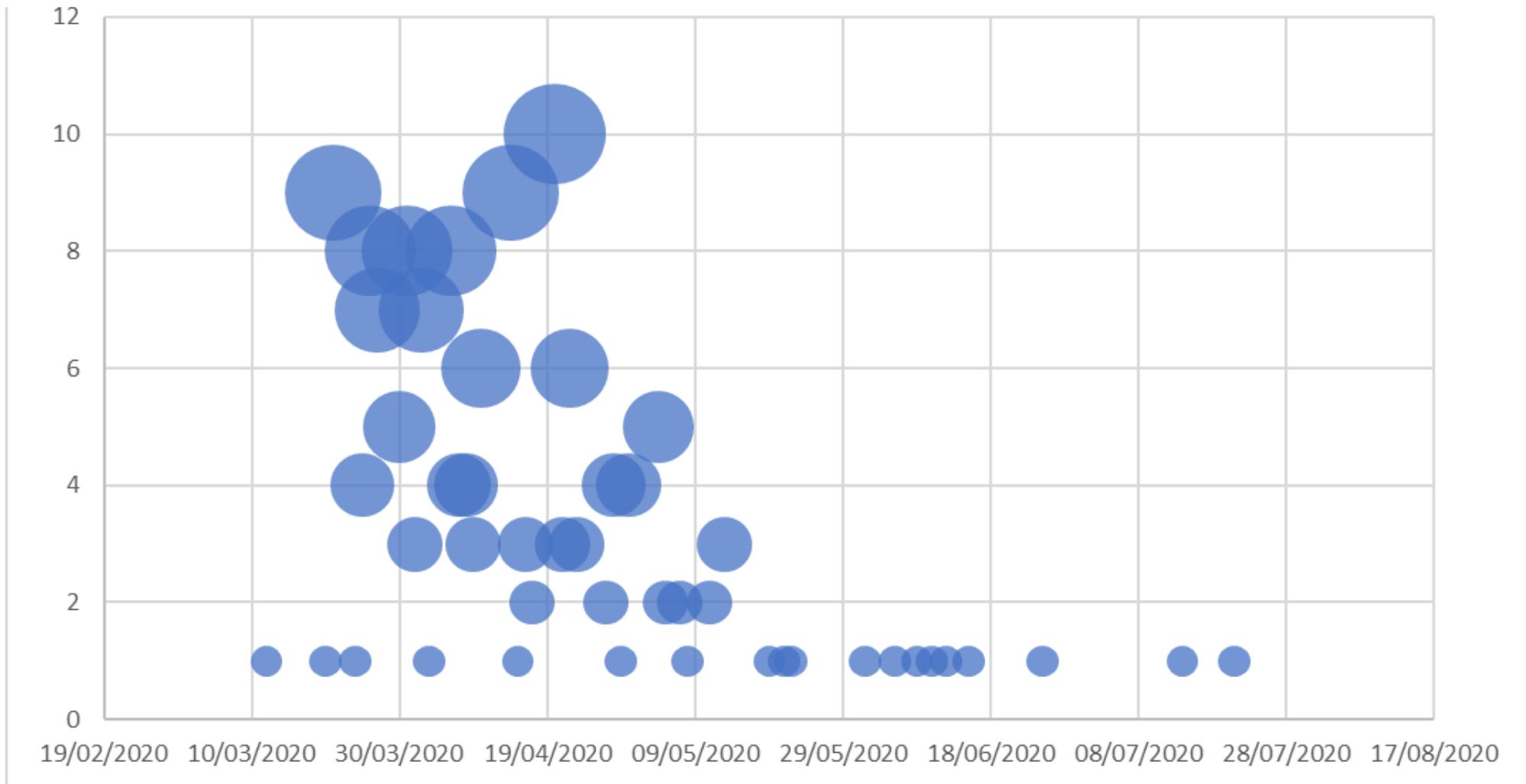
Art. 17 (Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali e dispositivi medici per l'emergenza epidemiologica da COVID)

Limitatamente al periodo dello stato di emergenza [...] i **protocolli di studio sono preliminarmente valutati dalla Commissione tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA**, che ne comunica gli esiti anche al Comitato tecnico scientifico dell'Unità di crisi del Dipartimento della Protezione civile.

il comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, quale comitato etico unico nazionale per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano e dei dispositivi medici per pazienti con COVID-19, **esprime il parere nazionale**, anche sulla base della valutazione della CTS dell'AIFA.

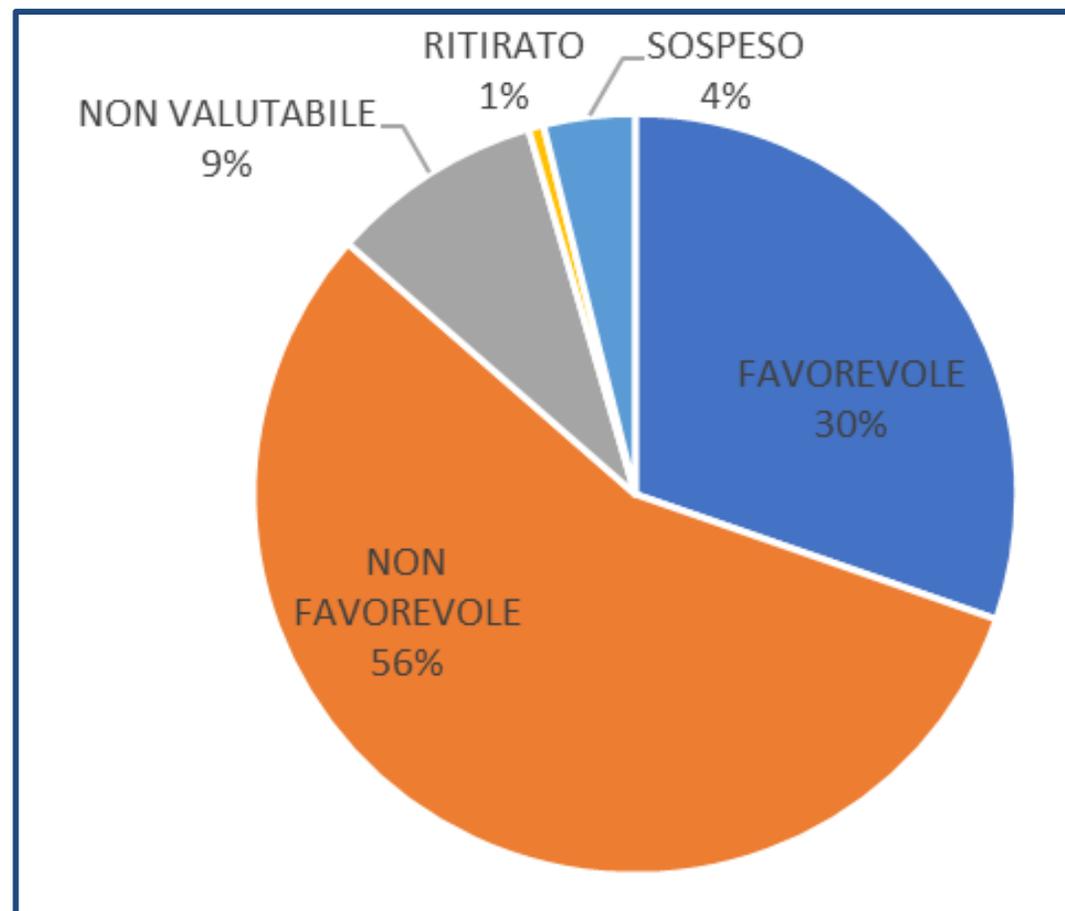
Proposte valutate: andamento temporale delle sottomissioni

Dal 17/03/2020 al 27/07/2020: 156 proposte valutate

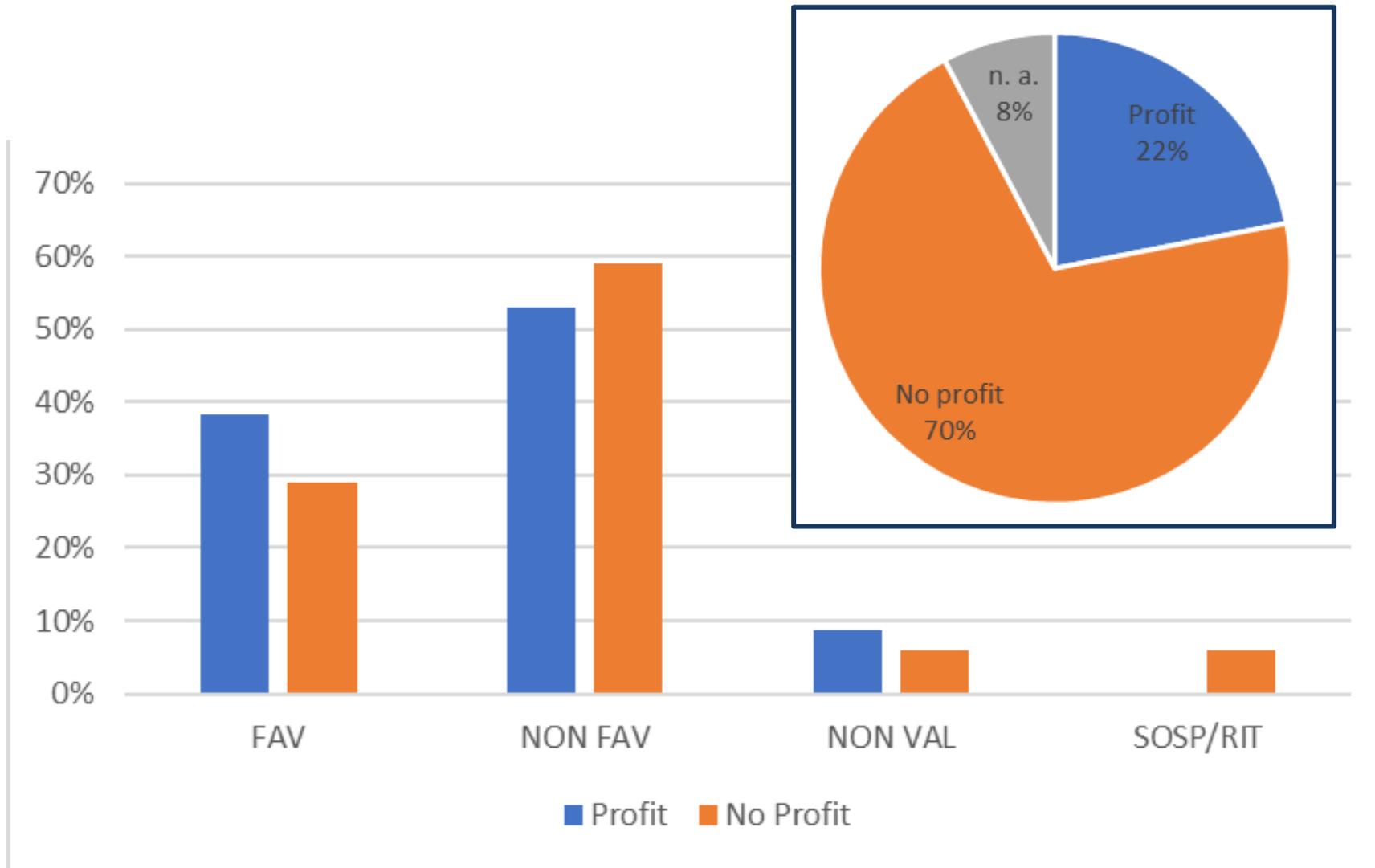


Proposte **valutate**: esiti delle valutazioni

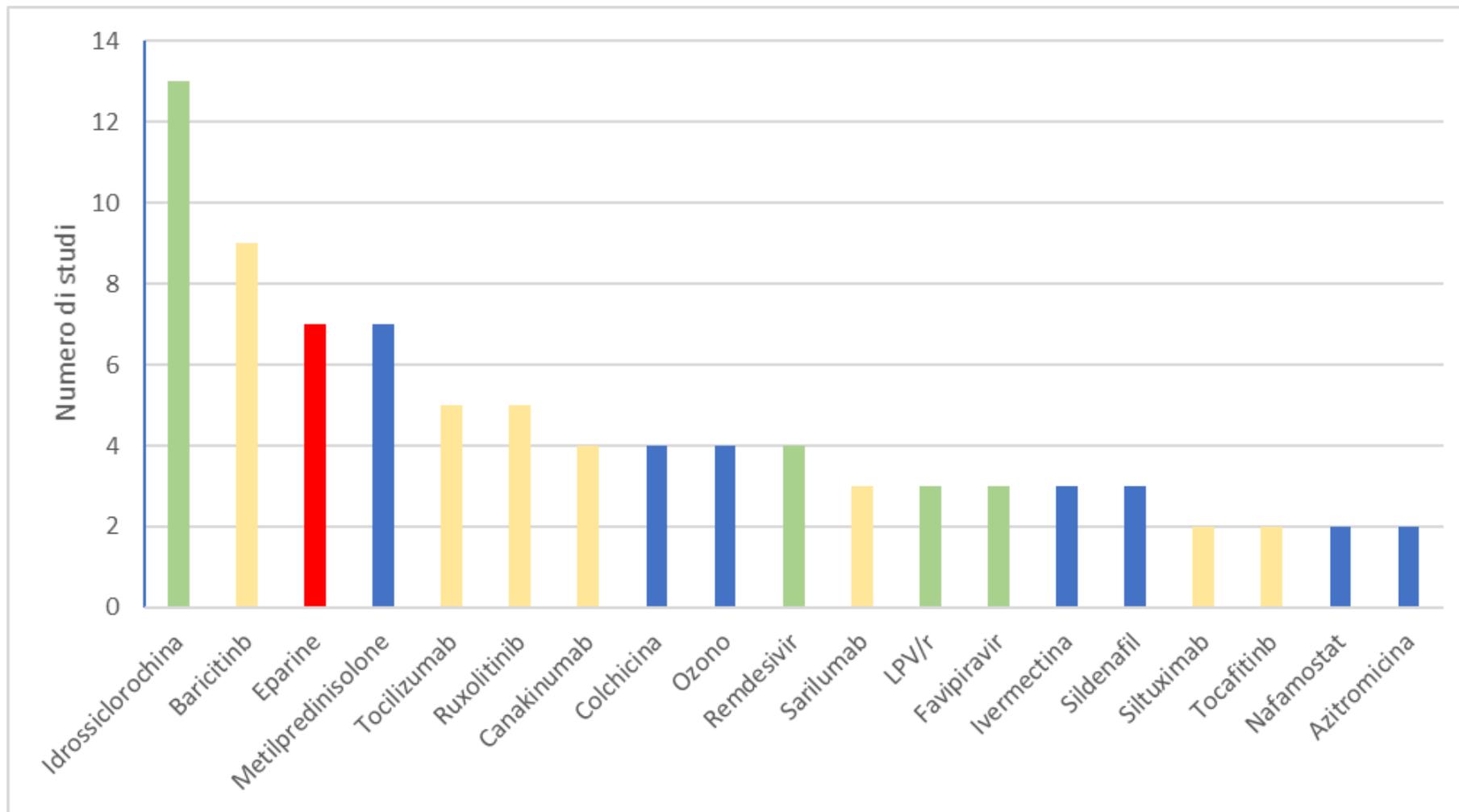
FAVOREVOLE	47
NON FAVOREVOLE	88
NON VALUTABILE	14
RITIRATO	1
SOSPESO	6
	156



Proposte **valutate**: esito per tipologia profit/no profit



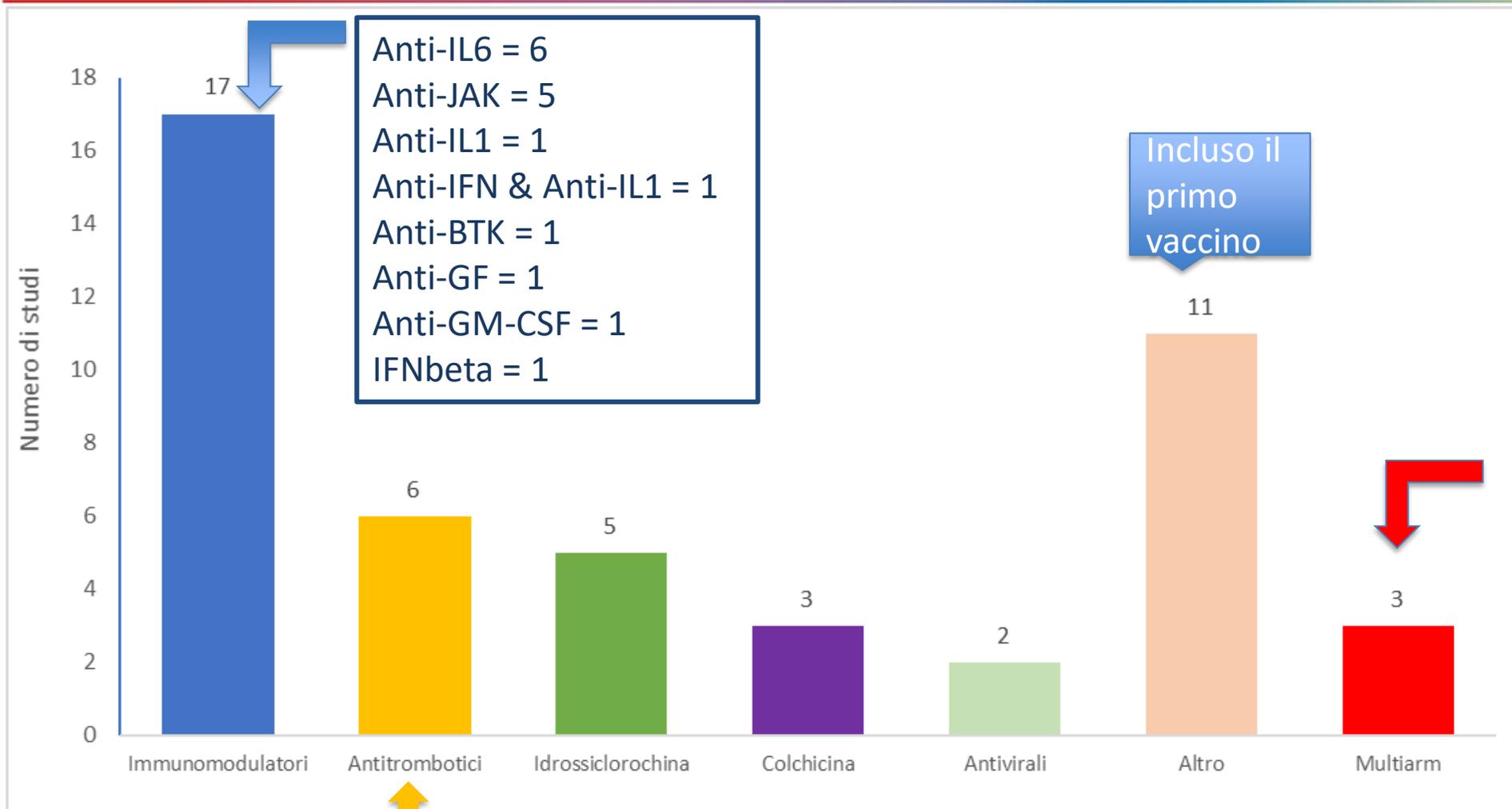
Proposte **valutate**: farmaci in studio



+ >75 farmaci
presenti in una
singola proposta

Nel grafico sono riportati i farmaci presenti in ≥ 2 proposte di sperimentazioni

Proposte autorizzate: farmaci in studio

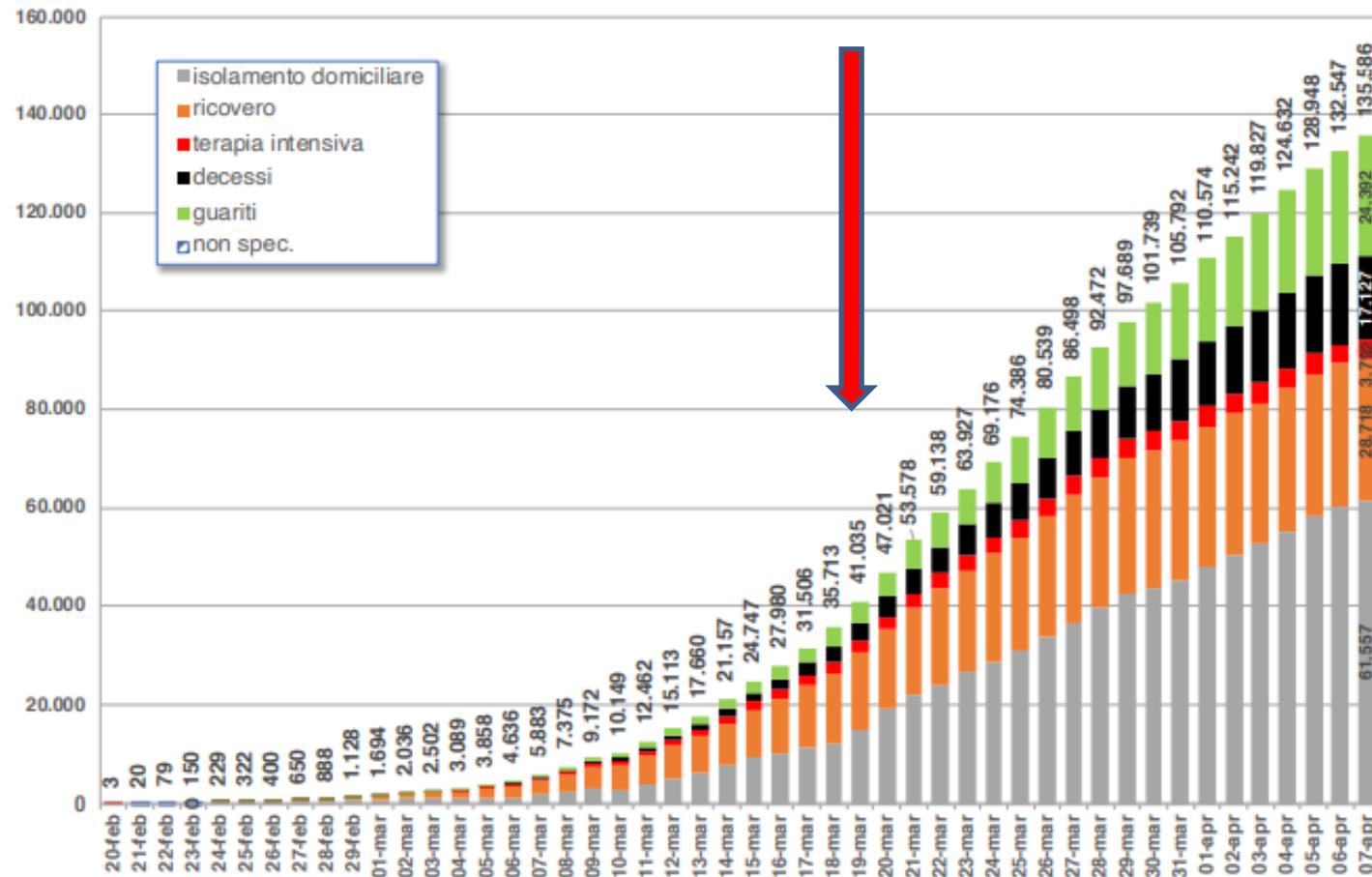


ARCO: HCQ; LPV/r; DRV/c; favipiravir
SOLIDARITY: HCQ; remdesivir; LPV/r; LPV/r + IFN
AMMURAVID: remdesivir; tocilizumab; sarilumab; cankinumab; baricitinib; metilprednisolone

Un compito difficile

Una malattia grave, sostanzialmente sconosciuta, e (nelle prime fasi) in continua espansione

Andamento dell'epidemia in Italia



Dati: Protezione Civile

Un compito difficile

Una malattia grave, sostanzialmente sconosciuta, e (nelle prime fasi) in continua espansione

Assenza di opzioni terapeutiche

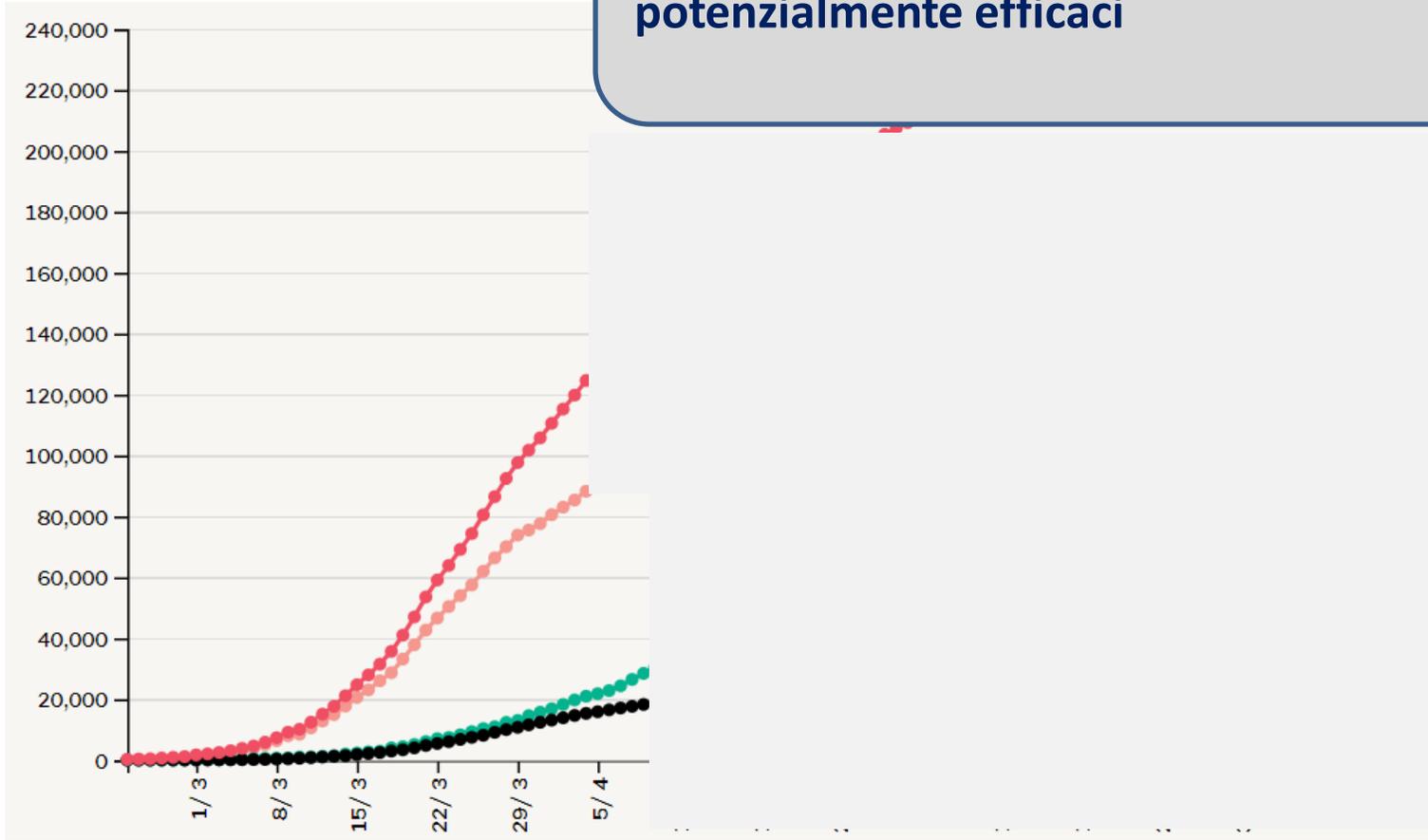
Necessità di decisioni veloci ed *evidence-based* (ma evidenze molto limitate!)



Un processo valutativo in evoluzione continua

FASE 1: individuazione di soluzioni terapeutiche in urgenza

**Necessità di offrire un'opzione terapeutica a pazienti in condizioni critiche.
Forte (e incontrollata) richiesta di farmaci potenzialmente efficaci**



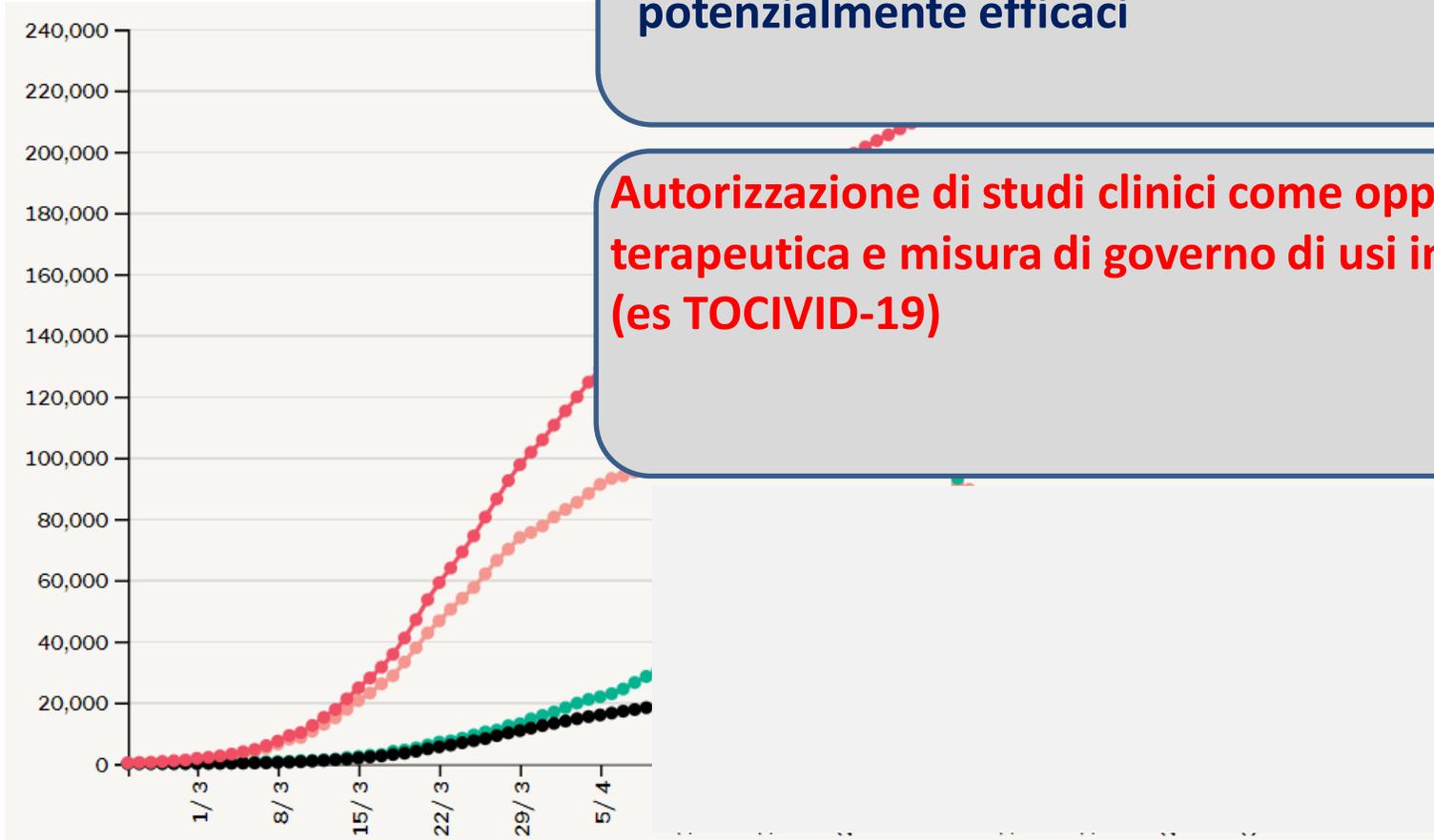
● Attualmente positivi ● Guariti ● Deceduti ● Casi totali

Elaborazione Lab24 su dati DPC al 12/06/2020

FASE 1: individuazione di soluzioni terapeutiche in urgenza

**Necessità di offrire un'opzione terapeutica a pazienti in condizioni critiche.
Forte (e incontrollata) richiesta di farmaci potenzialmente efficaci**

Autorizzazione di studi clinici come opportunità terapeutica e misura di governo di usi incontrollati (es TOCIVID-19)



● Attualmente positivi ● Guariti ● Deceduti ● Casi totali

Elaborazione Lab24 su dati DPC al 12/06/2020

TOCIVID-19

- Lo studio clinico non comparativo (**Fase II a braccio singolo**) su tocilizumab è stato realizzato in condizioni di emergenza, in un contesto di elevate aspettative e assenza di trattamenti efficaci. Si tratta del primo studio approvato da AIFA nel corso della emergenza Covid19.
- Studio promosso dall'Istituto Nazionale Tumori di Napoli. Tocilizumab è stato fornito gratuitamente da Roche.
- Per motivi etici si è deciso di rendere disponibile il trattamento a tutti i pazienti che a giudizio clinico ne potessero beneficiare nella prospettiva di avviare appena possibile anche studi comparativi randomizzati.
- L'analisi primaria riguarda **301** pazienti registrati per lo studio di fase 2 (**in 20 ore** tra il 19 e il 20 marzo) e **oltre 1000** pazienti registrati successivamente tra il 20 e il 24 marzo, provenienti da 185 centri clinici distribuiti su tutto il territorio italiano.

TOCIVID-19. Study description

Study design:

- Academic, no-profit, multicenter, open-label trial including a single-arm phase 2 study, and a companion cohort study

Main inclusion criteria:

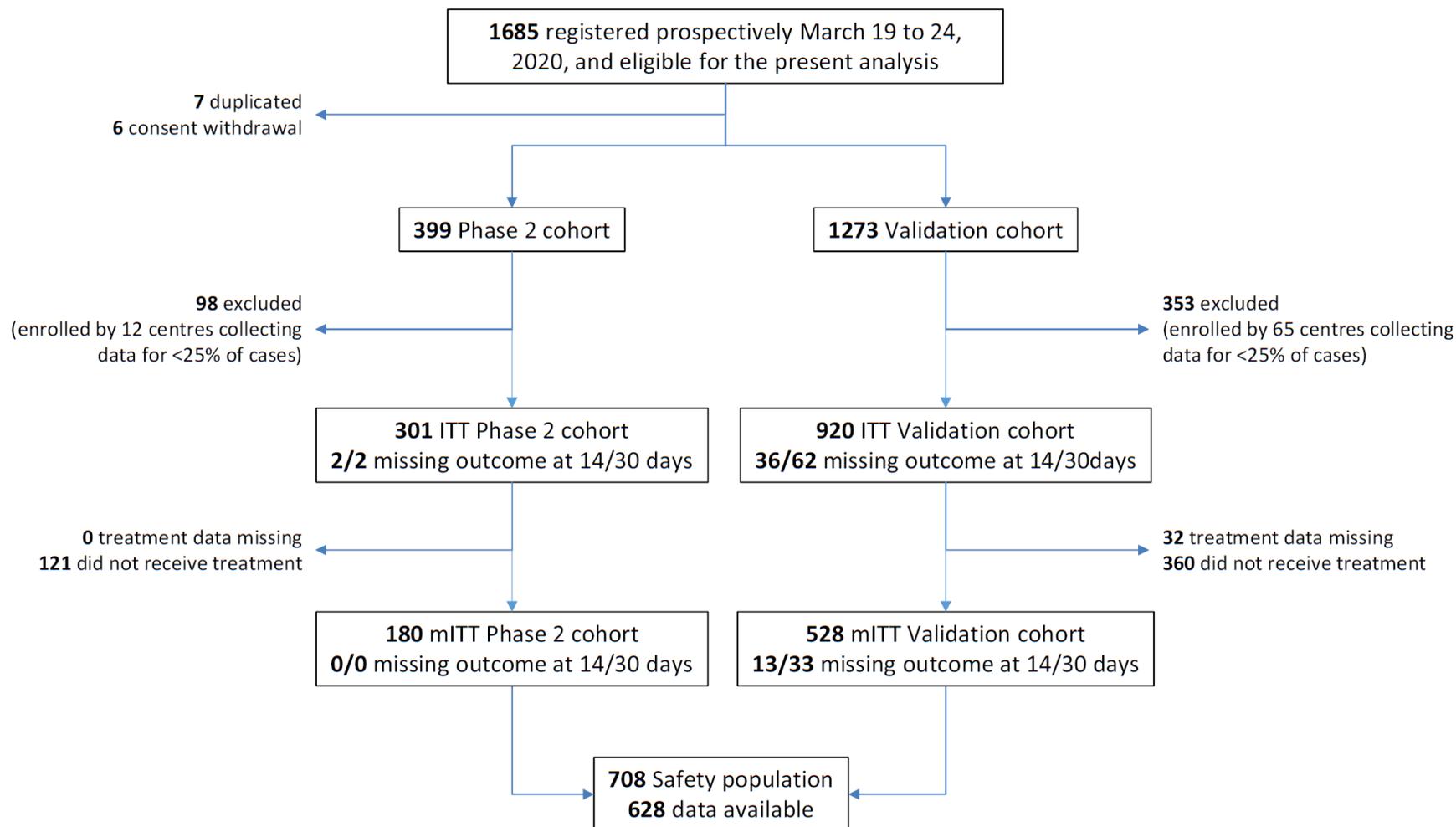
- SARS-CoV-2 diagnosis done with real-time PCR pneumonia with SO_2 in ambient air $\leq 93\%$ or **requiring oxygen support or mechanical ventilation** either non-invasive or invasive (intubated less than 24 hours before registration)

Primary end-point:

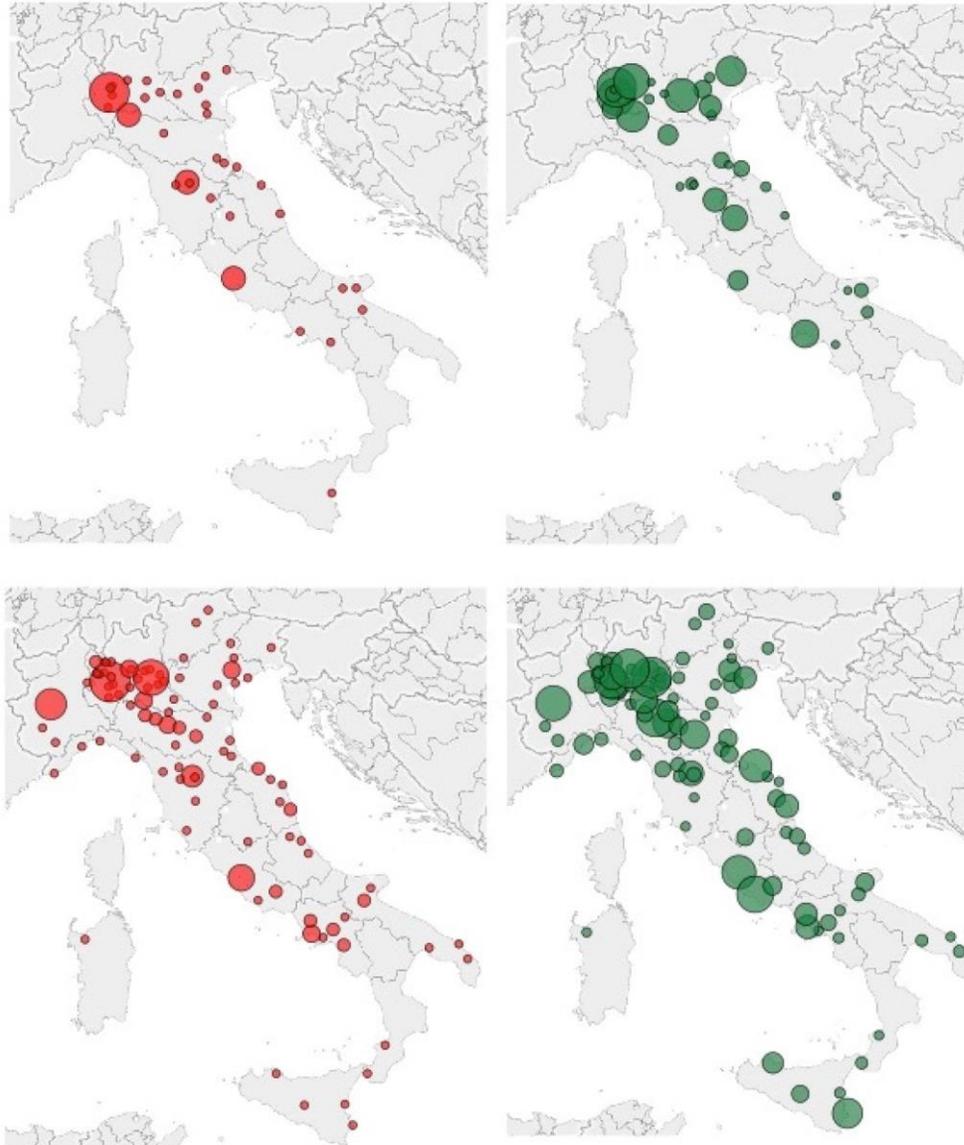
- **lethality rates** at 14 and 30-days in the ITT phase 2 population.

Approval date: 18/03/2020

TOCIVID-19. Patient disposition



TOCIVID-19. Geographic distribution



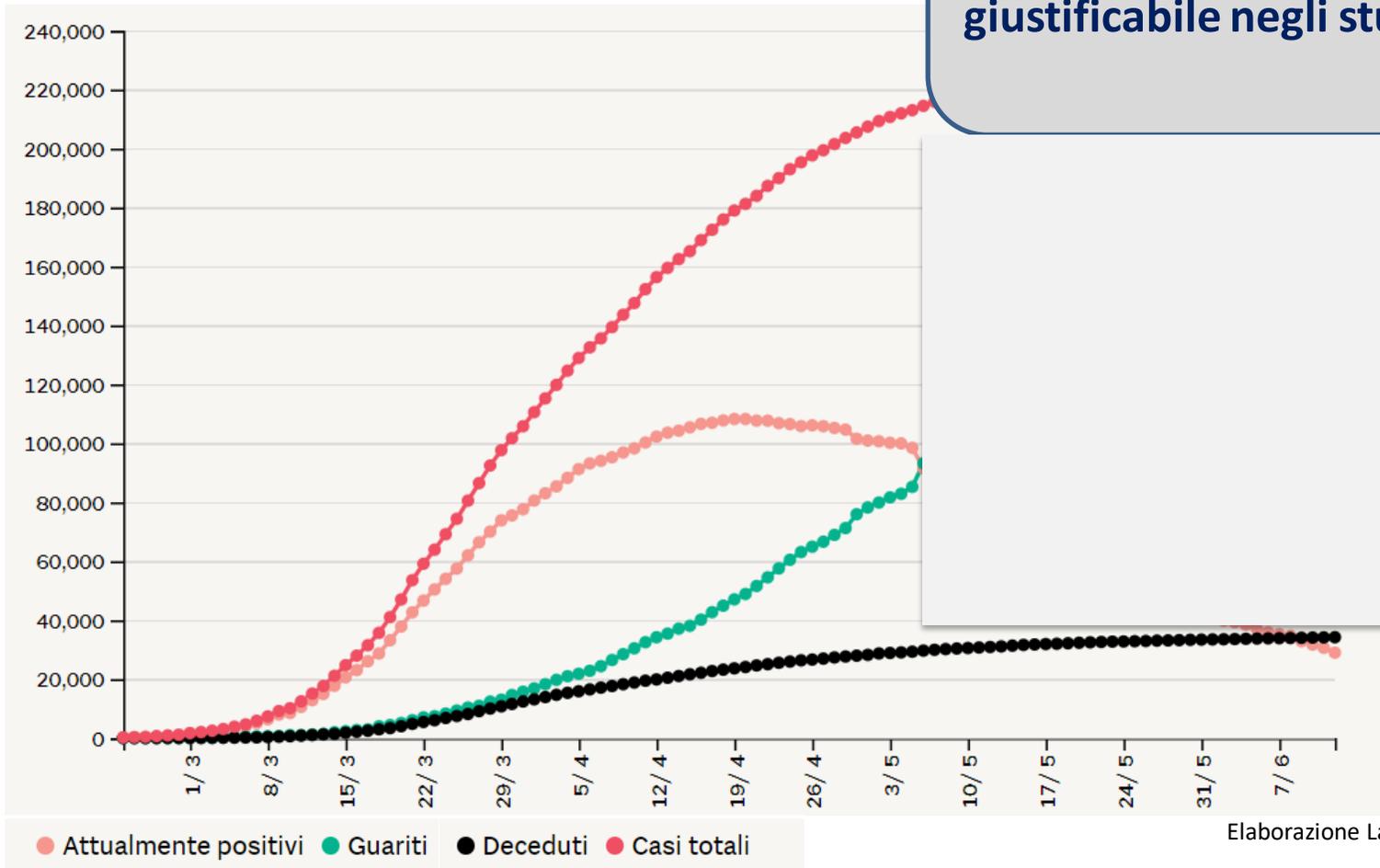
Geographic distribution of centers (red) and patients (green) in the phase 2 (top) and validation (bottom) cohorts

TOCIVID-19. Efficacy analysis

	Phase 2	Validation
14 days intention-to-treat		
No. of events/no. of patients at risk	55/299	101/884
Lethality rate, % (97.5% CI)	18.4% (13.6-24.0)	11.4% (9.1-14.0)
P value (P0=20%)	0.52	<0.001
14 days modified intention-to-treat		
No. of events/no. of patients at risk	28/180	56/515
Lethality rate, % (95% CI)	15.6% (10.6-21.7)	10.9% (8.3-13.9)
30 days intention-to-treat		
No. of events/no. of patients at risk	67/299	158/858
Lethality rate, % (97.5% CI)	22.4% (17.2-28.3)	18.4% (15.5-21.6)
P value (P0=35%)	<0.001	<0.001
Median time of death, days (IQR)	8 (4-14)	11 (4-18)
30 days modified intention-to-treat		
No. of events/no. of patients at risk	36/180	99/495
Lethality rate, % (95% CI)	20.0% (14.4-26.6)	20.0% (16.6-23.8)

FASE 2: necessità di studi randomizzati, SOC?

Necessità di studi randomizzati
Controllo? SOC variabile e poco giustificabile negli studi



Elaborazione Lab24 su dati DPC al 12/06/2020

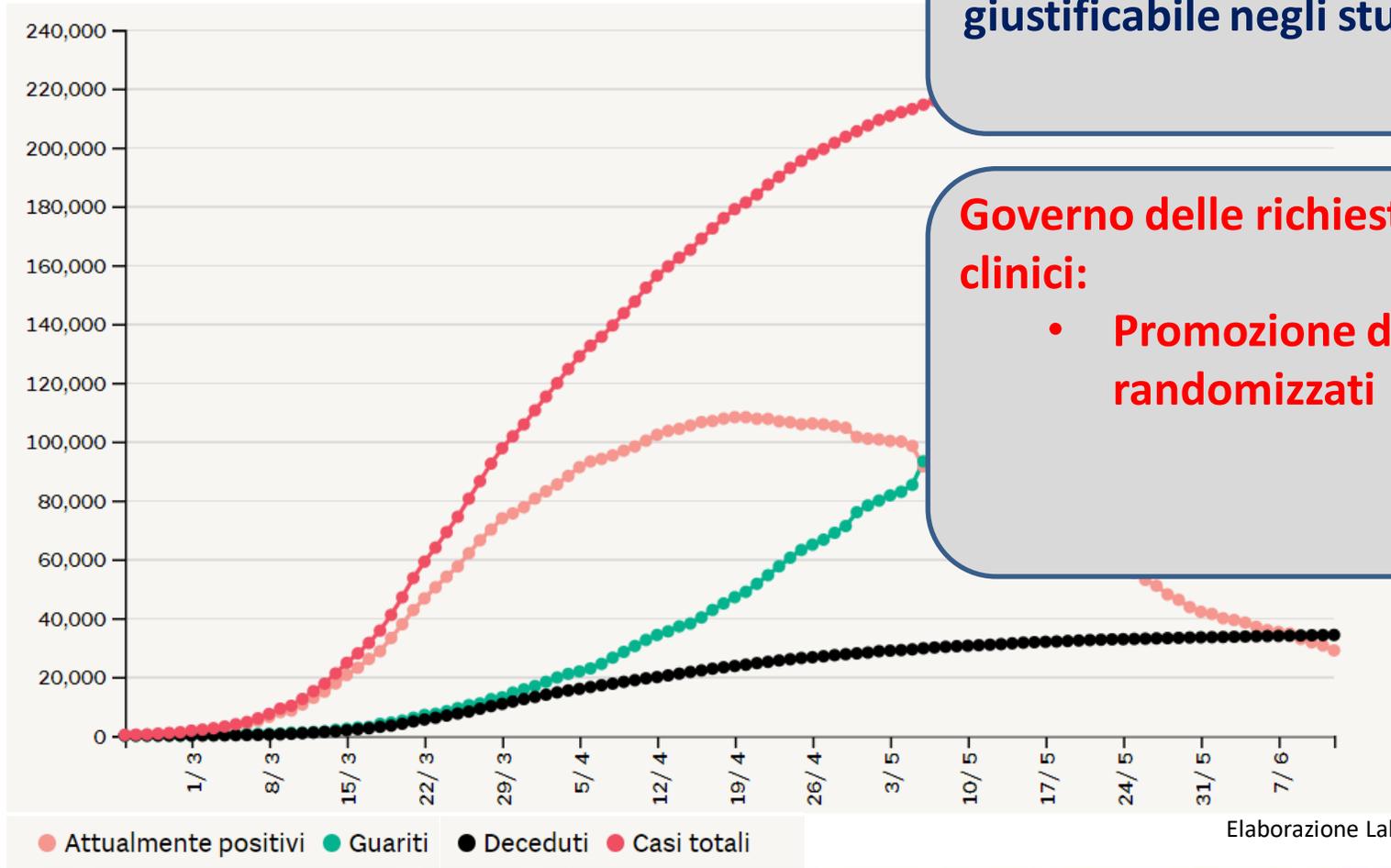
FASE 2: necessità di studi randomizzati, SOC?

Necessità di studi randomizzati

Controllo? SOC variabile e poco giustificabile negli studi

Governo delle richieste di studi clinici:

- Promozione di studi randomizzati**



Elaborazione Lab24 su dati DPC al 12/06/2020

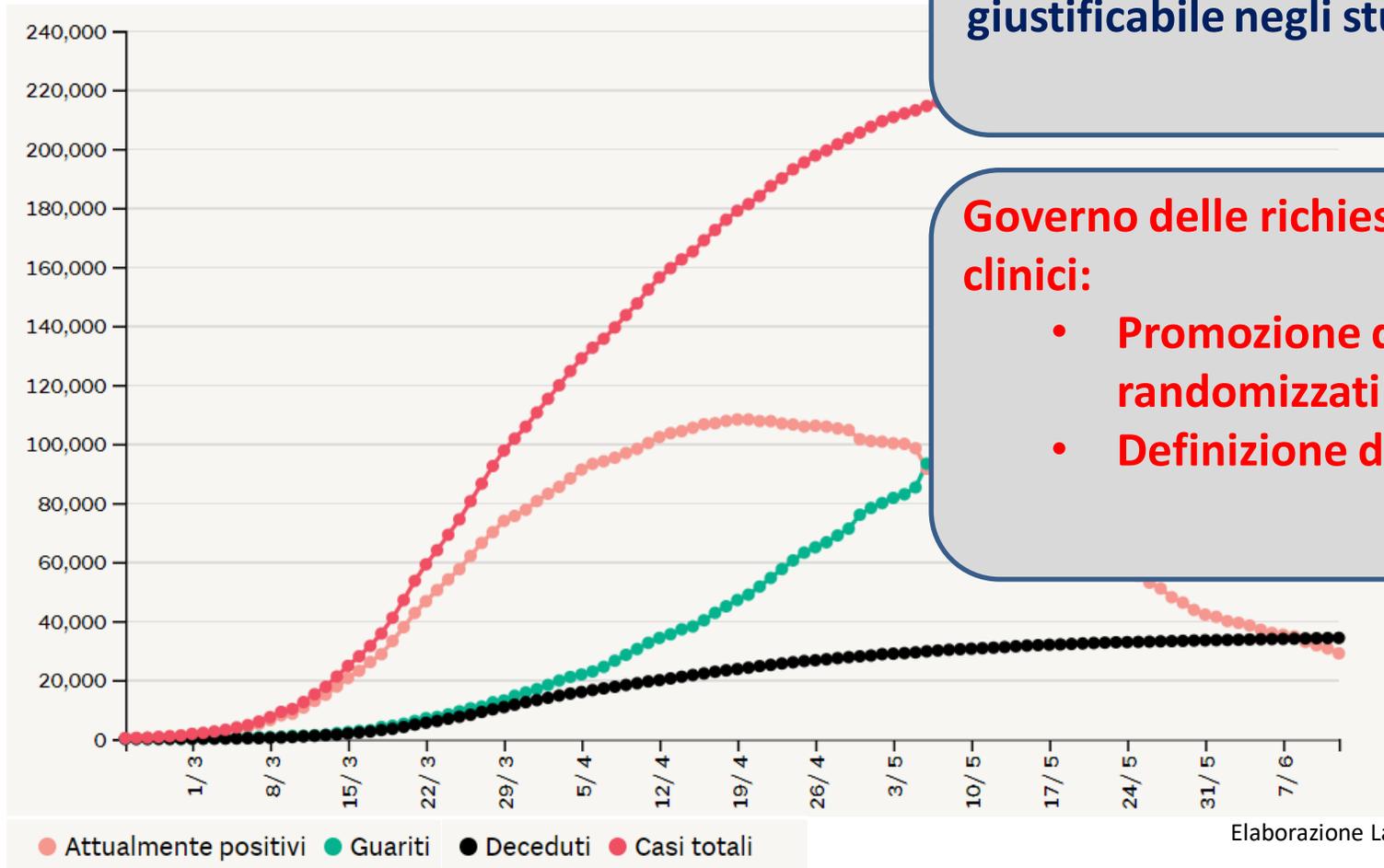
FASE 2: necessità di studi randomizzati, SOC?

Necessità di studi randomizzati

Controllo? SOC variabile e poco giustificabile negli studi

Governo delle richieste di studi clinici:

- **Promozione di studi randomizzati**
- **Definizione dello SOC**



Elaborazione Lab24 su dati DPC al 12/06/2020



AIFA

Agenzia Italiana
del Farmaco

[Home](#) > [Emergenza COVID-19](#) > [Considerazioni sulla definizione di standard di cura \("standard of care", SOC\) n](#)

Considerazioni sulla definizione di standard di cura ("standard of care", SOC) negli studi clinici in pazienti COVID-19

Pur non ritenendo opportuno imporre uno specifico protocollo di trattamento ai diversi centri clinici, la CTS rileva la criticità di considerare "standard di cura" i numerosi e differenti schemi terapeutici in uso empirico nelle varie realtà cliniche (che configurano, oltretutto, una serie di standard di cura locali).

Inoltre, da un punto di vista metodologico, si determina una difficoltà di valutare in maniera accurata come l'aggiunta di un farmaco sperimentale ad uno o più farmaci la cui efficacia e sicurezza non sono ancora note possa fornire informazioni certe sul farmaco sperimentale in oggetto.

Sulla base di tali considerazioni si ritiene opportuno richiamare l'attenzione dei proponenti ad una valutazione attenta del trattamento di controllo, definendolo in maniera corretta rispetto alla specifica fase di malattia e tenendo in considerazione le raccomandazioni riportate nelle schede AIFA sui farmaci.



AIFA

Agenzia Italiana
del Farmaco

Segui

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.

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 Lopinavir/ritonavir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 \[0.26 Mb\] >](#)



[PDF Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 \(aggiornamento al 29/05/2020\) \[0.21 Mb\] >](#)

Schede AIFA - HCQ



Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19



Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Update del 29 aprile 2020
(prima pubblicazione: 2 aprile 2020)



Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

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

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

.....
Poiché l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è urgente uno studio randomizzato che ne valuti l'efficacia clinica «

«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.....
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 sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è urgente uno studio randomizzato che ne valuti l'efficacia clinica «

«In questa nuova fase dell'epidemia, considerate le premesse sopra descritte, l'uso dell'idrossiclorochina, da sola o in associazione ad altri farmaci, **non è autorizzato** al di fuori degli studi clinici.
Per analogia tale disposizione si intende applicata anche alla cloroquina.»

Epidemia in fase calante, difficoltà di arruolamento negli studi clinici

**FASE 3: utilizzo
razionale delle
risorse**



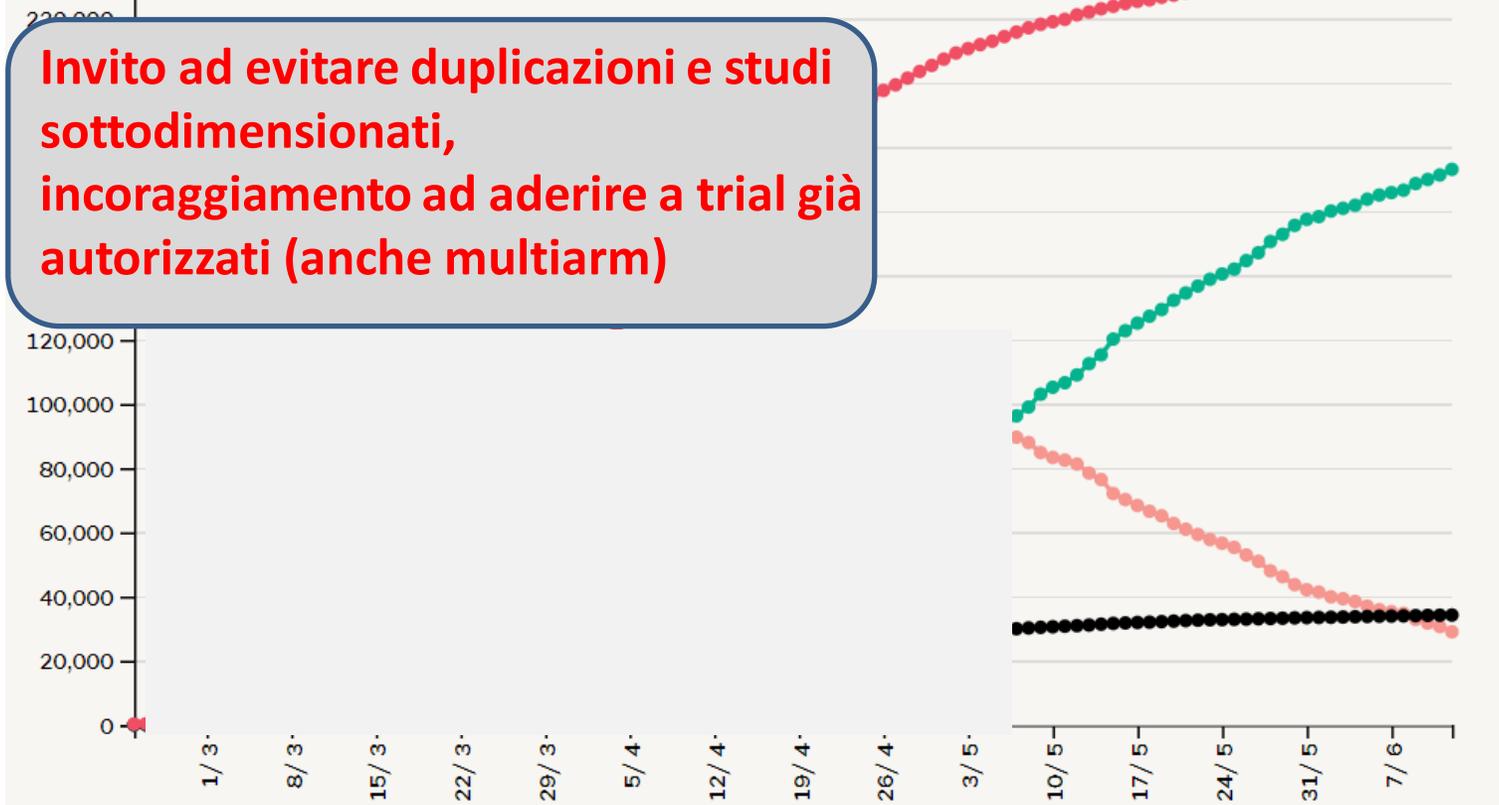
● Attualmente positivi ● Guariti ● Deceduti ● Casi totali

Elaborazione Lab24 su dati DPC al 12/06/2020

Epidemia in fase calante, difficoltà di arruolamento negli studi clinici

**FASE 3: utilizzo
razionale delle
risorse**

Invito ad evitare duplicazioni e studi sottodimensionati, incoraggiamento ad aderire a trial già autorizzati (anche multiarm)



● Attualmente positivi ● Guariti ● Deceduti ● Casi totali

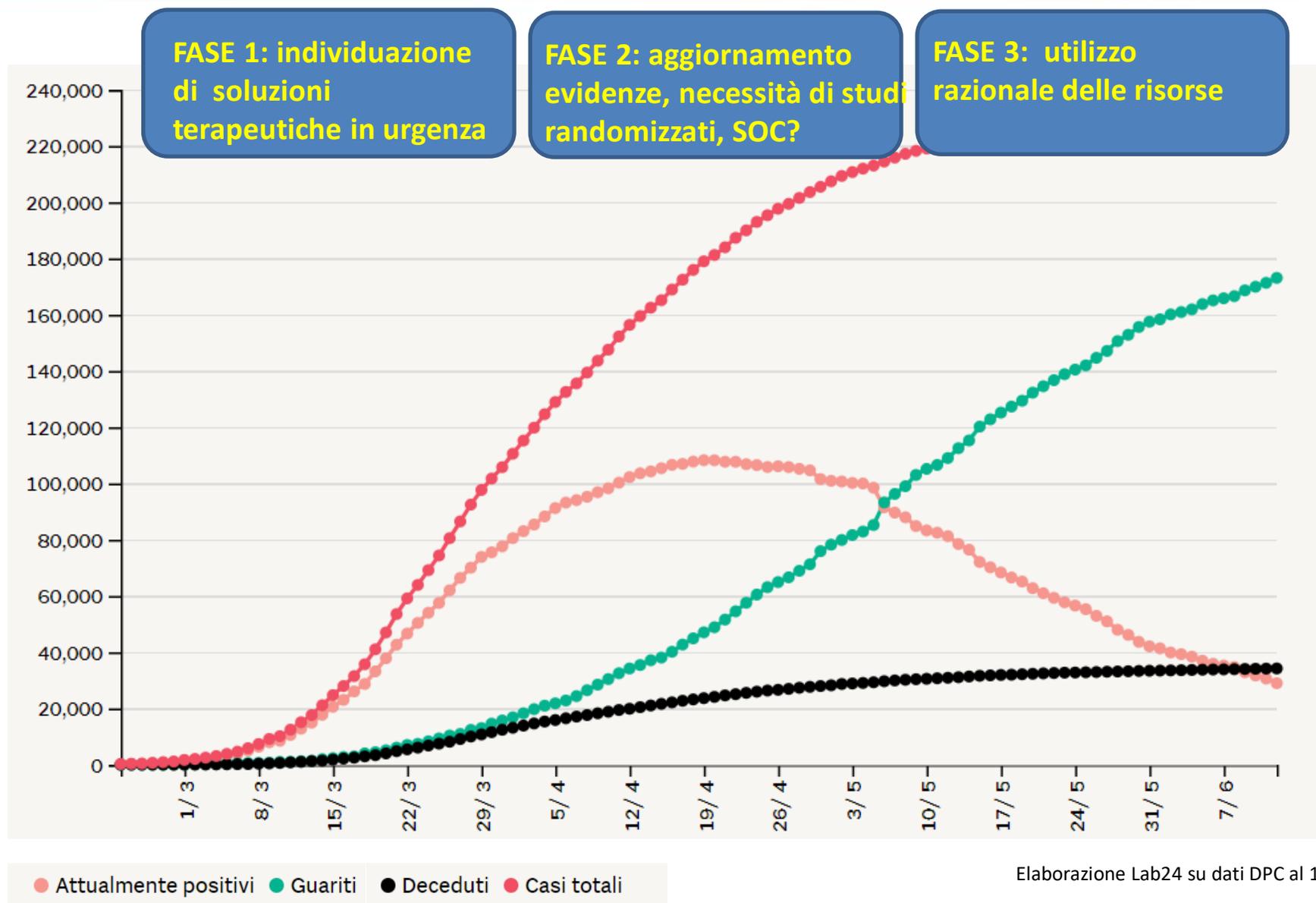
Elaborazione Lab24 su dati DPC al 12/06/2020

Comunicazione della CTS relativa alla presentazione di nuove sperimentazioni cliniche in ambito COVID

In considerazione dell'attuale andamento dell'epidemia da Sars-COV-2, e della conseguente riduzione del numero di pazienti arruolabili negli studi clinici, la CTS richiama l'attenzione di coloro che intendessero proporre nuove sperimentazioni sulla necessità di verificare preventivamente l'effettiva possibilità di arruolare i soggetti previsti.

In ogni caso, **in linea con le recenti raccomandazioni dell'OMS (che invita espressamente a promuovere soprattutto attività di ricerca collaborative a livello nazionale e internazionale per ridurre lo spreco di risorse ed evitare duplicazioni e studi sottodimensionati), l'attuale orientamento della CTS è quello di favorire l'aggregazione di più centri clinici al fine di raggiungere la numerosità campionaria sufficiente a rispondere al quesito clinico con rigore metodologico e in tempi contenuti.**

Un processo in continua evoluzione



Elaborazione Lab24 su dati DPC al 12/06/2020

Promoting Better Clinical Trials and Drug Information as Public Health Interventions for the COVID-19 Emergency in Italy

Antonio Addis, PhD; Armando Genazzani, MD, DPhil; Maria Paola Trotta, MD; and Nicola Magrini, MD; for the Italian Medicines Agency's Scientific Committee and COVID-19 Crisis Unit

- **Lessons learned** during this difficult emergency from a regulatory perspective were the need to counteract misleading information and define a standard treatment on the basis of preliminary data and uncertain findings to avoid potentially harmful combinations; **the importance of nudging the research community toward high-quality, large, informative, multigroup clinical trials**

Promoting Better Clinical Trials and Drug Information as Public Health Interventions for the COVID-19 Emergency in Italy

Antonio Addis, PhD; Armando Genazzani, MD, DPhil; Maria Paola Trotta, MD; and Nicola Magrini, MD; for the Italian Medicines Agency's Scientific Committee and COVID-19 Crisis Unit

- **Lessons learned** during this difficult emergency from a regulatory perspective were the need to counteract misleading information and define a standard treatment on the basis of preliminary data and uncertain findings to avoid potentially harmful combinations; **the importance of nudging the research community toward high-quality, large, informative, multigroup clinical trials; and the need to communicate and routinely update information on the basis of best available evidence** on both efficacy and safety data.

Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic

Benjamin N. Rome, M.D., and Jerry Avorn, M.D.

The pandemic will inevitably leave considerable morbidity, mortality, and loss in its wake.

Damage to the country's medication-assessment process, and the public's respect for it, should not be part of its legacy.

N ENGL J MED 382;24 nejm.org June 11, 2020



Grazie per la vostra attenzione

Study design:

- No-profit, multicenter, phase 2, double-blind randomized study.
- **Early administration of tocilizumab** (within 8 hours from admission) **vs SOC** (delayed use of tocilizumab after **PaO₂/FiO₂ < 150 mm/Hg or UTI admission**)

Main inclusion criteria:

- SARS-CoV-2 diagnosis done with real-time PCR
- pneumonia with PaO₂/FiO₂ >200 but <300 mm/Hg
- Hyperinflammation

Primary end-point: Clinical deterioration defined as

- UTI admission
- All-cause mortality
- PaO₂/FiO₂ <150 mm/Hg.

TOCI-RE. Study description

- 24 centers from 6 regions
- 126 subjects enrolled, 123 included in the futility interim-analysis

	Tocilizumab	SOC
Clinical deterioration	28.3 %	27.0 %
IT admission	10.0 %	7.9 5
Mortality at 30 days	3.3 %	3.2 %