

Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Update del 25 novembre 2020

(precedenti pubblicazioni: 2 aprile 2020; 29 aprile 2020; 29 maggio 2020; 22 luglio 2020)

Si forniscono di seguito elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.	
<i>Per quali pazienti è raccomandabile?</i>	<p>Alla luce delle evidenze che si sono progressivamente accumulate e che dimostrano la completa mancanza di efficacia a fronte di un aumento di eventi avversi, seppur non gravi, AIFA conferma la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo off-label dell'idrossiclorochina nella pratica clinica sia per l'uso terapeutico (ospedaliero e territoriale) sia per l'uso profilattico.</p> <p>Poiché la maggior parte delle evidenze sono state prodotte nel setting ospedaliero AIFA non ritiene utile né opportuno al momento autorizzare nuovi studi clinici nei pazienti ricoverati.</p> <p>L'utilizzo nei pazienti a domicilio di bassa gravità e nelle fasi iniziali della malattia, per i quali al momento esistono dati che, ancorché negativi, sono ancora limitati, può essere consentito solo nell'ambito di studi clinici randomizzati controllati.</p> <p>Per analogia tale conclusione si intende applicata anche alla cloroquina.</p>
<i>A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?</i>	<p>L'utilizzo di dosi elevate di HCQ aumenta il rischio di eventi avversi.</p> <p>Per tale ragione, anche nell'ambito di eventuali studi clinici, si raccomanda di utilizzare il dosaggio più basso e per il minor tempo possibile (5-7 giorni).</p>
<i>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza</i>	<p>L'uso off label di HCQ e CQ al di fuori di sperimentazioni cliniche non è né autorizzato né rimborsato dal SSN.</p>
<i>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</i>	<p>Avvertenze (da scheda tecnica)</p> <p>È essenziale che gli eventuali studi clinici che utilizzano HCQ e CQ prevedano opportune misure di minimizzazione dei rischi e un attento monitoraggio dei seguenti aspetti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia (<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette. • Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio). • Insufficienza epatica o renale. • Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi. <p>Per una trattazione completa si rimanda alla scheda tecnica e alla comunicazione AIFA del 31 marzo 2020.</p>

	https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_clorochina_id_rosssiclorochina_GP_consolidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767 .
Può essere prescritto insieme ad altri farmaci?	<p>Principali interazioni (da Liverpool drug Interaction group):</p> <p>Da scheda tecnica le principali interazioni riguardano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche) - ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia) - farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi) - antiepilettici - ciclosporina <p>Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si consulti il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/.</p>

Inquadramento

L'**idrossiclorochina** (Plaquenil® cp da 200 mg o corrispondente generico) è un analogo della cloroquina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. È un antimalarico, attualmente utilizzato nel nostro Paese in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2 anche per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla cloroquina) riguardo alla sua tollerabilità.

Razionale

Idrossiclorochina (HCQ) e cloroquina (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 concentrazioni raggiunte nella pratica clinica. Oltre all'azione antivirale, entrambi i farmaci hanno un'attività immunomodulante che potrebbe sinergicamente 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.

Diversi studi in modelli animali hanno evidenziato una mancanza di efficacia nel ridurre l'infezione da SARS-CoV-2 (Kaptejn SJF et al. 2020; Maisonnasse P et al. 2020).

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.

Principali evidenze disponibili

Studi clinici randomizzati

Nelle fasi iniziali dell'epidemia erano disponibili solo piccoli studi controllati di qualità metodologica molto scarsa (Chen J et al. 2020; Chen Z et al. 2020; Tang W et al. 2020).

Successivamente si sono venute ad accumulare evidenze più robuste da numerosi trial clinici. I principali risultati a seguire in ordine cronologico:

- 05/06/2020: vengono resi pubblici tramite un *press release* i risultati dello studio RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY), un ampio trial multi-arm adattivo volto a valutare l'efficacia di differenti opzioni terapeutiche per pazienti COVID-19 ricoverati. Gli sperimentatori riportano che i dati di una *interim-analysis*, che valutava 1.542 pazienti randomizzati al braccio con idrossiclorochina e 3.132 assegnati alle cure abituali, non hanno evidenziato differenze di mortalità tra i due gruppi dopo un mese (25.7% vs 23.5%; HR 1.11; 95% CI 0.98-1.26), né differenze di permanenza in ospedale o su altri esiti (<https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>).
- 17/07/2020 *Skipper C et al. 2020*: studio randomizzato Internet-based, in doppio-cieco, vs placebo, che valutava l'efficacia e la sicurezza di HCQ in un setting precoce di utilizzo rappresentato da soggetti sintomatici, non ospedalizzati, con diagnosi confermata o probabile (definita come insorgenza di sintomatologia dopo un contatto ad alto rischio con fonte certa) di COVID-19 (*Skipper C et al. 2020*). La terapia con HCQ o placebo doveva essere iniziata entro 4 giorni all'inizio dei sintomi. La dose somministrata è stata di 800 mg (1° dose), poi 600 mg (dopo 6-8 ore), poi 600 mg al giorno per ulteriori 4 giorni. Lo studio, condotto in US e Canada, ha arruolato 491 soggetti, di cui 423 sono stati inclusi nell'analisi primaria, il cui end-point era rappresentato dalla variazione dello score di gravità dei sintomi su una scala analogica visuale di 10 punti nell'arco di 14 giorni. Tra i due gruppi in studio non si sono osservate differenze statisticamente significative in termini di variazione dello score di gravità dei sintomi nell'arco di 14 giorni (nel gruppo HCQ la riduzione media dal baseline era pari a 2,60 punti rispetto a una riduzione di 2,33-punti nel gruppo placebo con una differenza in termini assoluti di -0,27 punti [95% CI, -0,61 -0,07]; P = 0,117). Nell'arco di osservazione di 14 giorni, il 24% dei pazienti trattati con HCQ presentava sintomi persistenti rispetto al 30% del gruppo placebo. Non vi erano differenze statisticamente significative nemmeno relativamente all'incidenza di ospedalizzazioni o decessi (P = 0,29): nel gruppo trattato con HCQ si sono verificati 4 ricoveri e 1 decesso non ospedalizzato, mentre nel gruppo placebo si sono verificati 10 ricoveri (2 non correlati a COVID-19), incluso 1 decesso in ospedale. Gli effetti collaterali dei farmaci si sono verificati nel 43% (92 su 212) dei partecipanti trattati con idrossiclorochina rispetto al 22% (46 su 211) trattati con placebo (P <0,001). Non è stato osservato nessun evento avverso grave attribuito al farmaco. Lo studio presenta alcune limitazioni: la diagnosi certa era stata possibile solo nel 58% dei partecipanti, le valutazioni sono state fatte online o telefonicamente e l'esito primario è stato modificato nel corso dello studio per consentire di concludere lo studio stesso con un minore sample size. Malgrado tali limitazioni, i risultati sembrano indicare che l'HCQ non sia efficace nel ridurre la gravità o la persistenza dei sintomi in un setting di utilizzo precoce per il trattamento di forme lievi di COVID-19.
- 03/06/2020 *Boulware DR et al. 2020*: studio randomizzato in doppio cieco controllato vs placebo che ha valutato l'efficacia dell'idrossiclorochina assunta come profilassi post-esposizione. Lo studio è stato condotto negli Stati Uniti e in Canada secondo un approccio pragmatico in base al quale sia il reclutamento che il follow-up venivano effettuati on-line, mentre il trattamento veniva direttamente recapitato a casa dei partecipanti. Erano arruolati i soggetti adulti esposti per motivi di convivenza o lavorativi a soggetti con diagnosi confermata di COVID-19. Entro 4 giorni dall'esposizione i soggetti erano randomizzati a ricevere placebo o HCQ (800 mg la prima somministrazione, seguita da 600 mg nelle successive 6-8 ore e quindi 600 mg al giorno per i successivi 4 giorni). Nello studio sono stati arruolati 821 soggetti (87.6% dei casi con esposizione ad alto rischio). Una sintomatologia compatibile con la diagnosi di COVID-19 è stata riportata in 107 soggetti (13.0%) ma la conferma virologica mediante PCR era disponibile in meno del 3% dei soggetti. L'incidenza di nuova sintomatologia compatibile con la diagnosi di COVID non era significativamente differente tra i

soggetti che avevano assunto HCQ (49/414 [11.8%]) e coloro che erano stati randomizzati al braccio placebo (58 /407 [14.3%]). Gli effetti collaterali erano invece più frequenti nel gruppo trattato rispetto al placebo (40.1% vs. 16.8%), ma non venivano riportati eventi avversi gravi. Lo studio presenta nel complesso importanti limitazioni metodologiche: tra le principali, la definizione dell'endpoint non suffragata da una diagnosi virologica, la modalità di raccolta di informazioni soggette a inevitabile *recall bias*, l'impossibilità di alcuna verifica in merito all'aderenza all'intervento e la presenza di un importante *selection bias* per cui sono stati arruolati tutti soggetti giovani e in relativa buona salute). Sono pertanto necessari ulteriori studi per poter definire con chiarezza il ruolo del farmaco nella profilassi dell'infezione da SARS-CoV-2.

- **16/07/2020 - Mitjà O et al.:** si tratta del primo studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, condotto in un setting non ospedaliero su una popolazione con malattia lieve. Lo studio, infatti, arruolava soggetti adulti non ospedalizzati con infezione SARS-CoV-2 confermata e con insorgenza di sintomi da meno di 5 giorni rispetto alla randomizzazione. I pazienti sono stati assegnati a ricevere HCQ (800 mg il giorno 1, seguito da 400 mg una volta al giorno per 6 giorni) o nessun trattamento antivirale. L'endpoint primario dello studio era la riduzione della carica di RNA virale nei tamponi nasofaringei a 7 giorni dopo l'inizio del trattamento, la progressione della malattia a 28 giorni (valutata mediante la scala WHO) e il tempo necessario alla completa risoluzione dei sintomi. Lo studio è stato condotto in Catalogna (Spagna) tra il 17 marzo e il 26 maggio 2020. Sono stati arruolati 293 pazienti: 157 nel braccio di controllo e 136 nel braccio di intervento con HCQ. L'età media era di 41,6 anni (DS 12,6), la carica virale media al basale era 7,90 (DS 1,82) \log_{10} cp/mL e il tempo mediano dall'esordio dei sintomi alla randomizzazione era di 3 giorni. Non sono state trovate differenze significative nella riduzione media della carica virale al giorno 3 (-1,41 vs -1,41 \log_{10} cp/mL rispettivamente nel braccio di controllo e di intervento; differenza 0,01 [IC 95% -0,28; 0,29]) o al giorno 7 (-3,37 vs -3,44; d -0,07 [-0,44; 0,29]). Inoltre il trattamento con HCQ non ha ridotto il rischio di ospedalizzazione (7,1%, controllo vs. 5,9%, intervento; RR 0,75 [0,32; 1,77]) né ha ridotto il tempo per la completa risoluzione dei sintomi (12 giorni, controllo vs. 10 giorni, intervento; p = 0,38). Sebbene ci sia stata una più alta percentuale di partecipanti con eventi avversi nel braccio HCQ, non sono stati osservati eventi avversi maggiori correlati al farmaco in studio.

Principali limitazioni:

- lo studio utilizza un endpoint surrogato di cui ancora non è noto il timing ideale di utilizzo né il valore soglia per poterne decretare l'utilità clinica
 - lo studio non era potenziato per valutare endpoint più robusti da un punto di vista clinico (ospedalizzazione o risoluzione dei sintomi)
 - disegno open-label dello studio.
- **23/07/2020 - Cavalcanti A et al.:** si tratta di uno studio randomizzato, in aperto, controllato a tre bracci di trattamento che comprendevano lo standard of care (SOC), lo SOC in aggiunta a HCQ (400 mg BID per 7 giorni) e lo SOC in aggiunta HCQ (400 mg BID per 7 giorni) e azitromicina (500 mg/die per 7 giorni). Erano arruolabili nello studio soggetti ospedalizzati con diagnosi confermata o sospetta di COVID-19 che non necessitassero di ossigenoterapia o che fossero in ossigeno-terapia supplementare con flussi di $O_2 \leq 4$ L/min. Lo studio è stato condotto in Brasile e ha arruolato 665 soggetti di cui 504 con diagnosi confermata di COVID-19 (che rappresentavano la popolazione di riferimento per l'analisi primaria; *modified intention-to-treat*): 217 soggetti sono stati randomizzati nel braccio HCQ+AZT, 221 nel braccio HCQ e 229 nel braccio di controllo con SOC. L'età media era di 50 anni, la durata media dall'insorgenza dei sintomi alla randomizzazione era pari a 7 giorni e il 42% dei partecipanti riceveva supplementazione di O_2 al baseline. L'endpoint primario era rappresentato dallo stadio clinico al giorno 15, valutato sulla base della scala ordinale a 7 livelli del WHO. Tra i soggetti con diagnosi confermata di COVID-19 non sono state riscontrate differenze significative in

termini di peggioramento dello score clinico a 15 giorni (HCQ+AZT vs SOC: OR 0.99; 95% CI 0.57-1.73; P = 1.00; HCQ vs SOC: OR 1.21; 95% CI 0.69- 2.11; P=1.00; HCQ+AZT vs HCQ: OR 0.82; 95% CI 0.47-1.43; P = 1.00). Non si evidenziavano differenze significative in nessuno degli endpoint secondari tra cui: stadio clinico a 7 giorni, ricorso all'intubazione, necessità di ossigenoterapia ad alti flussi o di ventilazione non-invasiva, durata dell'ospedalizzazione e mortalità ospedaliera. Per contro, eventi avversi quali il prolungamento dell'intervallo QT e l'ipertransaminasemia, erano più frequenti nei soggetti trattati con HCQ rispetto allo SOC.

Principali limitazioni:

- disegno open-label dello studio
- intervalli di confidenza molto ampi
- **14/08/2020 - Abd-Elsalam S et al. 2020:** si tratta di uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato vs SOC, condotto in Egitto. In totale sono stati inclusi nello studio 194 soggetti con diagnosi confermata di COVID-19: 97 pazienti sono stati randomizzati nel braccio con HCQ (400 mg BID (giorno 1) seguita da 200 mg BID (giorni 2-15)) e 97 pazienti nel braccio SOC. Gli endpoint primari erano il recupero entro 28 giorni, la necessità di ventilazione meccanica o il decesso. Al momento dell'arruolamento, i livelli di saturazione di O₂ erano compresi tra 95- 90% nel 16,0% dei partecipanti, tra 90-85% nel 7,4% e < 85% nel 6,9% di tutti i partecipanti. Dopo 28 giorni, non c'era alcuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'esito clinico (P = .07), sebbene la guarigione clinica a 28 giorni sia stata ottenuta nel 53,6% dei soggetti nel gruppo HCQ e nel 34,0% dei soggetti nel braccio di controllo. I due gruppi in studio non differivano in termini di ricorso alla ventilazione meccanica (4,1% nel gruppo HCQ e 5,2 nel gruppo di controllo; P=.75), di ingresso in ICU (11.3% vs 13.4%; P=.83), né in termini di mortalità (6,2% vs 5,2%; P= .77).

Principali limitazioni:

- studio in aperto
- numerosità limitata
- mancanza di informazioni in merito ai trattamenti concomitanti.
- **23/09/2020 - TEACH Study (Ulrich RJ et al. 2020):** si tratta di uno studio multicentrico, in doppio-cieco, randomizzato vs placebo, condotto negli Stati Uniti. Lo studio arruolava soggetti ospedalizzati con diagnosi confermata di COVID-19 e che avessero almeno un sintomo tra i seguenti: tosse, dispnea, nausea, diarrea, mialgia, anosmia, e disgeusia. I soggetti non dovevano essere ricoverati in ICU, né sottoposti a ventilazione meccanica, ECMO, o a terapia con vasopressori. I soggetti erano arruolati in rapporto 1:1 a HCQ (400 mg BID (giorno 1) e 200 mg BID (giorni 2-5) o placebo per 5 giorni. L'outcome primario di efficacia era la percentuale di soggetti che raggiungeva un endpoint composito di progressione grave del COVID-19 (morte, ricovero in terapia intensiva, ventilazione meccanica, ECMO e / o uso di vasopressori) al giorno 14. Lo studio è stato interrotto precocemente. Nel periodo compreso tra aprile e maggio 2020 sono stati randomizzati 128 soggetti: 67 nel braccio HCQ e 61 nel braccio placebo. L'età media dei soggetti arruolati era di 66 anni e il tempo mediano dall'inizio della sintomatologia era pari a 7 giorni, senza differenze statisticamente significative tra i soggetti assegnati a HCQ o placebo. In totale il 48% dei partecipanti era classificato nella categoria WHO 4 ("Hospitalized, on supplemental oxygen"), il 33.6% era nella categoria 5 ("Hospitalized, not on O₂, requiring ongoing medical care") e il 16% era nella categoria 3 ("Hospitalized, on non-invasive ventilation or high-flow nasal cannula"). Oltre il 34% dei soggetti riceveva anche un ulteriore trattamento sperimentale o off-label per il COVID-19. Al giorno 14, 11 (16,4%) soggetti assegnati a HCQ e 6 (9,8%) soggetti assegnati a placebo hanno raggiunto l'endpoint primario di progressione della malattia, con una differenza non statisticamente significativa (P = .35). Non si sono riscontrate differenze significative neanche nell'andamento dello score clinico, nel numero di giorni senza ossigeno, nella clearance della SARS-CoV-2 o negli eventi avversi tra HCQ e placebo. L'utilizzo di HCQ

era associato a un leggero aumento dell'intervallo QT corretto medio, un aumento del D-dimero e una tendenza verso una maggiore durata della degenza.

Principali limitazioni

- Interruzione precoce dello studio
 - Elevata prevalenza di utilizzo di altri farmaci sperimentali o off-label utilizzati per COVID-19
 - Dimensione campionaria basata su una prevalenza dell'endpoint primario sovrastimata rispetto alla reale situazione clinica, con conseguente incertezza in merito al calcolo della potenza campionaria e della validità interna dello studio.
- *30/09/2020: Abella BS et al. 2020*: trial randomizzato, in doppio-cieco, controllato vs placebo, che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia del trattamento con HCQ come strategia di profilassi pre-esposizione in operatori sanitari esposti a soggetti con COVID-19. Il trial prevedeva l'utilizzo di HCQ al dosaggio di 600 mg/die per 8 settimane. Il trial è stato interrotto precocemente dopo l'arruolamento di 132 soggetti per mancanza di efficacia. I soggetti arruolati sono stati randomizzati al trattamento preventivo con HCQ (n=66) o al braccio di controllo senza HCQ (n=66). All'arruolamento l'età media era di 33 anni. Nel corso del follow-up non è stata riscontrata alcuna differenza nel tasso di infezione tra i partecipanti randomizzati al trattamento con HCQ e quelli randomizzati al braccio placebo (4/64 [63%] vs 4/61 [6.6%]; P>0.99). Per contro i soggetti trattati con HCQ presentavano più effetti collaterali (45% vs 26%; P=0.04) e interrompevano più precocemente il trattamento (19% vs 16%; P=0.81).

Principali limitazioni:

- precoce interruzione dello studio
 - numerosità limitata.
- *15/10/2020 - Studio SOLIDARITY*: si tratta di uno studio adattativo, multicentrico, coordinato dal WHO, volto a testare l'efficacia e la sicurezza di differenti strategie anti-COVID (tra cui, originariamente, HCQ, remdesivir, lopinavir/ritonavir e interferone). I soggetti eleggibili erano maggiorenni, ospedalizzati con diagnosi di COVID-19, naïve per i farmaci in studio. L'HCQ era utilizzata al seguente dosaggio: 4 compresse all'inizio dello studio, seguite, dopo 6 ore, dal dosaggio 2 cp/BID per un totale di 10 giorni. Nel periodo tra marzo e aprile sono stati randomizzati oltre 11.330 da parte di 405 ospedali in 30 differenti paesi nei 6 continenti. L'analisi principale è stata effettuata su 11.266 partecipanti, di cui 954 assegnati al braccio con HCQ. Il rapporto del tasso di mortalità con HCQ rispetto al controllo, risultato pari a RR=1.19 (95%CI 0.89-1.59, p=0.23; 104/947 vs 84/906), ha consentito di confermare la sostanziale assenza di benefici del trattamento.

Principali limitazioni:

- disegno open-label dello studio
 - dosaggio di HCQ più alto rispetto allo schema precedentemente raccomandato in Italia, con conseguenti problemi di generalizzabilità dei risultati.
- *17/10/2020 – Rajasingham R et al. Clin Infect Dis 2020*: Si tratta di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo condotto negli Stati Uniti e nella provincia canadese di Manitoba, interamente implementato in rete (dal reclutamento dei pazienti fino alla valutazione self-reported dell'outcome). Lo studio arruolava operatori sanitari con esposizione continua a persone con SARS-CoV-2. I partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1:1 a ricevere (i) HCQ (loading dose di 400mg BID (two 200mg tablets) separate da 6-8 ore e seguita da 400 mg una volta a settimana per 12 giorni o (ii) HCQ 400 mg 2 volte a settimana per 12 settimane, o placebo prescritto in modo corrispondente, inclusa una dose di carico di due compresse seguite da due compresse una o due volte a settimana per 12 settimane. Sono stati arruolati 1.483 operatori sanitari (nel 79% dei casi esposti a procedure di generazione di aerosol). L'incidenza di COVID-19 (confermata in laboratorio o presunta per sintomatologia compatibile) era di 0,27 eventi per persona/anno (RR 0.72; 95% CI 0,44-

1,16; P = 0,18) nel braccio di trattamento con HCQ una volta alla settimana e 0,28 eventi per persona-anno (RR 0,74; 95% CI 0,46-1,19; P = 0,22) con HCQ due volte a settimana rispetto a 0,38 eventi per persona-anno con placebo. Tali risultati erano confermati anche restringendo l'analisi ai soli 97 soggetti con diagnosi confermata di COVID-19.

Principali limitazioni:

- definizione dell'endpoint non suffragata da una diagnosi virologica
 - modalità di raccolta di informazioni soggette a inevitabile recall bias
 - *selection bias* per cui sono stati arruolati tutti soggetti giovani e in relativa buona salute.
- 09/11/2020 – *Self Wh et al. JAMA 2020*: si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato vs placebo, condotto in 34 ospedali in US. Lo studio arruolava soggetti adulti ospedalizzati, con insorgenza di sintomi da non oltre 10 giorni. Il trattamento con HCQ prevedeva il seguente dosaggio: 400mg BID per le prime 2 dosi, e successivamente 200mg BID per 8 dosi. Lo studio è stato interrotto precocemente per futilità dopo l'arruolamento di 479 soggetti (242 randomizzati al braccio con HCQ e 237 con il placebo), rispetto ai 510 originariamente stimati. L'endpoint primario dello studio era lo stadio clinico sulla scala ordinale a 7 stadi dopo 14 giorni dalla randomizzazione. La popolazione arruolata aveva un'età media di 57 anni, il 46.8% riceveva supplementazione di ossigeno non a pressione positiva, l'11.5% era sottoposto a ventilazione noninvasiva o ad alto flusso, e il 6.7% era sottoposto a ventilazione meccanica o ECMO. In entrambi i bracci il tempo mediano di insorgenza dei sintomi era pari a 5 giorni (IQR 3-7). L'analisi principale non ha dimostrato alcuna differenza tra i due bracci in termini di stadio clinico a 14 giorni (mediana dello score 6 [IQR 4-7] in entrambi i gruppi; aOR, 1.02 [95%CI, 0.73 to 1.42]). Parimenti non si sono riscontrate differenze significative in nessuno dei 12 outcome secondari analizzati, né tantomeno in termini di mortalità a 28 giorni (10.4% vs 10.5%; aOR, 1.07 [95%CI, 0.54- 2.09]).

Principali limitazioni:

- Precoce interruzione dello studio
 - Utilizzo di un endpoint primario di difficile interpretazione clinica in termini di differenza minima clinicamente rilevante.
- 24/11/2020 – *Mitja O et al. NEJM 2020*: Si tratta di un trial in aperto con randomizzazione a cluster nel quale sono stati arruolati soggetti asintomatici contatti di persone con diagnosi certa di infezione da SARS-CoV-2. I partecipanti sono stati randomizzati al trattamento con HCQ (800 mg seguiti da 400 mg/die per 6 giorni) o con trattamento standard. L'endpoint primario era lo sviluppo di malattia da COVID-19 sintomatica, confermata con CPR. Nell'analisi sono stati inclusi 2314 contatti di 672 casi indice: 1116 hanno ricevuto HCQ, mentre 1198 sono stati randomizzati al braccio di controllo. I due bracci in studio non si differenziavano in maniera significativa né in termini di incidenza di infezione da Covid-19 sintomatica e confermata dalla PCR (5,7% e 6,2%, rispettivamente nei gruppi HCQ e SOC; RR 0,86 [95%CI 0,52-1,42]), si in termini di incidenza di infezione da SARS-CoV-2 (18,7% e 17,8%, rispettivamente). L'incidenza di eventi avversi è stata più alta nel gruppo idrossiclorochina rispetto al gruppo di controllo (56,1% vs. 5,9%), ma non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati al trattamento.

Principali limitazioni:

- disegno open-label dello studio.

Nel loro complesso i risultati degli studi randomizzati sembrano unanimemente dimostrare una sostanziale assenza di qualsiasi beneficio clinico legato all'utilizzo di HCQ sia nella popolazione ospedalizzata con malattia moderata/grave sia nella popolazione con malattia meno avanzata (sebbene in quest'ultimo ambito ci siano ancora poche evidenze). In termini di sicurezza i dati degli RCT non sembrano confermare il maggior rischio

di gravi tossicità soprattutto cardiologiche riscontrate in alcuni studi osservazionali e in nessun caso si è evidenziato un eccesso di mortalità.

Gli studi randomizzati condotti nel setting della prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 hanno dimostrato l'inefficacia del trattamento con idrossiclorochina in profilassi sia pre-esposizione sia post-esposizione.

Studi osservazionali

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

- *10/04/2020 Lane J et al. 2020*: vengono resi disponibili preliminarmente i risultati, che saranno poi pubblicati su *Lancet Rheumatology*, relativi a uno studio multicentrico internazionale su una coorte di 956.374 pazienti reumatici con uso prevalente di HCQ, il confronto fra coloro in cui è stato rilevato un uso incidente di azitromicina (323.122 casi) e coloro che hanno aggiunto incidentalmente amoxicillina (351.956 casi) mostra che alla combinazione di HCQ+azitromicina è associato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare a 30 giorni [HR 2,19 IC: 1,22-3,94]. Inoltre, nella stessa casistica, il rischio di eventi avversi gravi non è apparso maggiore nei trattamenti incidenti con HCQ (956.374) a breve termine (30 giorni) rispetto ai trattamenti con sulfasalazina (310.350). Tale dato è stato confermato anche da un'analisi secondaria di casi consecutivi autocontrollata.
- *23/04/2020 Magagnoli et al. 2020*: studio multicentrico condotto negli USA, i cui risultati preliminari erano già stati resi disponibili come pre-print. Sono stati pubblicati i dati aggiornati relativi a 807 soggetti di sesso maschile ricoverati per infezione da SARSCoV-2 ed esposti a HCQ (198 pz.) a HCQ+azitromicina (214 pz.) o non esposti a HCQ (395 pz.). L'analisi mostra che l'HCQ, con o senza azitromicina, non riduce il rischio di evoluzione verso la ventilazione meccanica, e al contrario si osserva un aumento del rischio di mortalità complessiva [aHR, 1.83; 95% CI, 1.16–2.89; p = 0.009] nei pazienti trattati con HCQ da sola rispetto ai pazienti non trattati con HCQ. Inoltre nel sottogruppo dei pazienti in ventilazione meccanica non si è osservata nessuna differenza nella mortalità fra i pazienti esposti e non esposti a HCQ.
- *18/06/2020 Paccoud et al 2020.*: studio di piccole dimensioni (n=84) in cui è riportata l'analisi retrospettiva in cui i dati di 38 soggetti trattati con HCQ (200mg tid per 10 giorni) in aggiunta a SOC sono stati confrontati a 46 soggetti senza controindicazioni all'utilizzo di HCQ trattati con sola SOC. Lo studio valutava un endpoint composito che combinava molteplici outcomes (decesso, ingresso in terapia intensive, o decisione di sospendere trattamenti salva-vita), rispetto al quale non era evidenziato alcun impatto significativo dell'utilizzo di HCQ (HR 0.90 [0.38; 2.1], p = 0.81). Anche la sopravvivenza cumulata non era differente tra i due gruppi in studio (HR 0.89 [0.23; 3.47], p = 1).
- *15/05/2020 Yu et al. 2020*: studio monocentrico condotto in Cina, i cui risultati preliminari erano già stati resi disponibili come pre-print. Si tratta di un'analisi retrospettiva di 550 soggetti ricoverati in un ospedale con grave insufficienza respiratoria e necessità di ventilazione meccanica. Confrontando i dati dei 48 soggetti trattati con HCQ (200 x2 mg/die per 7-10 gg)+SOC rispetto agli altri soggetti, gli autori riportano un vantaggio in termini di mortalità (9/48 nel gruppo HCQ e del 45.8% (238/520) nel gruppo dei non trattati (p<0.001). La bassa qualità dello studio, caratterizzato da importanti bias e imprecisioni, rendono difficilmente interpretabili i risultati ottenuti.
- *29/06/2020 Arshad et al. 2020*: studio osservazionale retrospettivo multicentrico, condotto in US, in cui sono stati inclusi tutti i soggetti ricoverati dal 10 marzo al 2 maggio 2020 con diagnosi di COVID-19. In totale sono stati inclusi nell'analisi 2.541 soggetti; il tasso di mortalità totale è risultato pari al 18.1% ed è risultato significativamente minore (13.5%) nei soggetti trattati con HCQ. In analisi multivariata, il trattamento con HCQ (HR 0.34; 95% 0.25-0.45) e con HCQ+azitromicina (HR 0.29; 95%CI 0.22-0.40) si

associavano in maniera significativa ad un minor rischio di morte rispetto ai soggetti non trattati. Nel 91% dei casi il trattamento era iniziato entro 48 ore dal ricovero. Tali risultati, in un modello di studio non controllato e soggetti ad un importante rischio di *allocation bias*, necessitano, come sottolineato dagli stessi autori, di essere confermati in studi prospettici, randomizzati, controllati.

- *20/08/2020 - CORIST Study (CORIST Collaboration, 2020)*: si tratta di uno studio osservazionale, retrospettivo, in cui sono stati inclusi 3.451 soggetti ospedalizzati con diagnosi confermata di infezione presso 33 centri clinici italiani, di cui 2.634 avevano ricevuto HCQ. In analisi multivariata l'utilizzo di idrossiclorochina si associava ad una riduzione del rischio di morte pari al 30% (HR 0.70; 95%CI 0.59 - 0.84). Nell'interpretazione di tali dati devono tuttavia essere tenute in considerazione una serie di criticità: la distribuzione non omogenea dei fattori di rischio pre-esistenti e dei trattamenti concomitanti (i soggetti trattati con idrossiclorochina erano più giovani e con meno comorbidità, erano inoltre più frequentemente trattati con altri farmaci concomitanti), l'assenza di dati relativi agli eventi avversi (per cui non può essere escluso che il farmaco sia stato sospeso per tossicità, né che i decessi non siano ascrivibili proprio a effetti collaterali) e la possibilità di ulteriori confondenti legati al disegno di studio osservazionale. Tali criticità rendono difficilmente interpretabili e trasferibili nella pratica clinica i risultati di uno studio osservazionale retrospettivo.
- *24/08/2020 - Catteau L et al. 2020*: si tratta di un'analisi retrospettiva condotta all'interno della rete nazionale ospedaliera del Belgio per studiare la mortalità intraospedaliera da COVID-19. L'analisi ha previsto il confronto dei pazienti trattati con HCQ rispetto ai pazienti trattati solo con la terapia di supporto (gruppo no-HCQ). Su 8.075 pazienti diagnosticati prima del 1/05/2020 e per i quali erano disponibili i dati di dimissione completi al 24/05/2020, 4.542 hanno ricevuto HCQ a fronte di 3.533 soggetti nel gruppo senza HCQ. I due gruppi non erano ben bilanciati al baseline per importanti caratteristiche, in particolare, infatti, i pazienti nel gruppo HCQ erano più giovani e presentavano, nel complesso, minori comorbidità, comprese malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, malattia renale cronica, disturbi neurologici e cognitivi, cancro solido e obesità, nonché avevano una minore percentuale di fumatori attivi. Tuttavia, al momento del ricovero, i pazienti nel gruppo HCQ avevano una maggiore frequenza di polmonite radiologica, ARDS, e trasferimento in terapia intensiva entro le 24 h dopo il ricovero, nonché una frequenza più alta di livelli elevati di LDH e CRP. Infine, l'uso di steroidi era più frequente nel gruppo HCQ (8,1% contro 5,9%). Nel gruppo trattato con HCQ si osservava una minore proporzione di soggetti deceduti (804/4542; 17,7%) rispetto al gruppo di controllo (957/3533; 27,1%). In analisi multivariata, l'utilizzo di HCQ era associato ad minor rischio di morte [hazard ratio aggiustato (aHR) = 0,684; 95%CI 0,617-0,758]. Tale riduzione si osservava sia nel gruppo di pazienti con diagnosi ≤5 giorni (n = 3.975) che nel gruppo di soggetti con diagnosi > 5 giorni (n = 3.487) dopo l'insorgenza dei sintomi [aHR = 0,701 (IC 95% 0,617-0,796) e aHR = 0,647 (95% CI 0,525-0,797), rispettivamente]. L'interpretazione di questi dati è resa difficile dall'importante sbilanciamento delle due coorti in studio in relazione a importanti caratteristiche cliniche.

Ulteriori evidenze si sono accumulate in merito alla valutazione di un eventuale effetto protettivo indiretto dell'utilizzo cronico di HCQ nei soggetti con malattie reumatiche. È stato recentemente pubblicato uno studio retrospettivo condotto sui database amministrativi dell'*US Veterans Health Administration*, in cui i ricercatori hanno analizzato i dati di tutti i soggetti adulti con artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico o condizioni reumatologiche associate, vivi al 1 marzo 2020 (*Gentry CA et al. 2020*). Tramite tecniche statistiche di *propensity score*, a ciascun soggetto in trattamento con HCQ sono stati associati due soggetti di controllo non trattati e i due gruppi sono stati messi a confronto per valutare se ci fosse una differenza in termini di incidenza di infezione documentata da SARS-CoV-2 (endpoint primario dello studio). Nello studio sono stati inclusi 10.703 soggetti trattati con HCQ e 21.406 controlli, i due gruppi, malgrado l'appaiamento, erano lievemente sbilanciati per una maggior prevalenza di soggetti giovani nel gruppo HCQ rispetto ai controlli. L'incidenza di infezione da SARS-CoV-2 è risultata simile tra i due gruppi (31/10.703 [0.3%] vs 78/21.406

[0.4%]; OR 0.79%; 95%CI 0.52-1.20) e in analisi multivariata l'utilizzo di HCQ non si associava ad alcun effetto protettivo nei confronti dell'infezione (OR 0.79%; 95% 0.51-1.42). Nessuna differenza è stata riscontrata anche relativamente ai principali endpoint secondari quali ospedalizzazione associata all'infezione da SARS-CoV-2, necessità di terapia intensiva per sintomi legati all'infezione da SARS-CoV-2, o mortalità per COVID. Per contro si osservava una ridotta mortalità per tutte le cause (OR 0.70; 95%CI 0.55-0.89), tale risultato trattandosi di un endpoint secondario non direttamente riconducibile al COVID-19, potrebbe essere stato determinato come gli autori stessi riconoscono, da fattori confondenti quali le patologie di base e l'efficacia relativa dell'HCQ su di esse, oltre che dalla più giovane età dei soggetti. Nel rimarcare tutti i possibili limiti di uno studio retrospettivo da dati amministrativi, gli autori concludono che i loro dati vanno ad aggiungersi alle evidenze di letteratura che suggeriscono che l'idrossiclorochina potrebbe non essere un agente efficace nella battaglia contro il COVID. Risultati analoghi sono stati riportati anche in altri studi (*Gendelman O et al. 2020*; *Konig MF et al. 2020*).

Nel complesso i risultati dei principali studi osservazionali forniscono evidenze non univoche in merito ai possibili benefici clinici dell'idrossiclorochina. Le limitazioni connesse al disegno osservazionale degli studi e ai numerosi possibili effetti confondenti in una patologia complessa come il COVID-19 ne rendono difficilmente interpretabili i risultati.

Revisioni scientifiche e meta-analisi

Si sono rese disponibili revisioni scientifiche e meta-analisi aggiornate in tempo reale ("living systematic review and network meta-analysis") condotte da importanti gruppi ricerca in cui sono sintetizzati i risultati degli studi clinici di volta in volta disponibili.

- In una delle principali living systematic review disponibili, curata dal gruppo Cochrane in collaborazione con numerose istituzioni universitarie e di ricerca (https://covid-nma.com/living_data/index.php), l'analisi dei dati disponibili, aggiornata al 27/10/2020, conferma la sostanziale assenza di beneficio clinico dell'idrossiclorochina in termini di mortalità, miglioramento clinico (valutato secondo differenti parametri e con diverse tempistiche) o clearance virale, mentre rimane evidente una correlazione positiva con il rischio aumentato di effetti collaterali (RR 2.16; 95%CI 1.21-3.86 nella valutazione a 14-28 giorni).
- 30/07/2020 - *Siemieniuk RAC et al. BMJ 2020*: si tratta della pubblicazione dei risultati di una delle prime living systematic review e network meta-analysis, condotta nell'ambito del *BMJ Rapid Recommendations project*. I risultati indicano un aumento del rischio di effetti collaterali (con una differenza assoluta di rischio pari a 985.06 (95% credible interval CI 24.68 - 985.10) per 1000 persone, a fronte di miglioramento modesto (di -4.53 giorni) nel tempo alla risoluzione dei sintomi.
- 26/08/2020 - *Fiolet T et al. 2020*: meta-analisi che ha preso in considerazione 29 studi clinici (4 trial clinici, di cui 3 randomizzati, e 25 studi osservazionali) nei quali erano state valutate cloroquina o idrossiclorochina, utilizzate con o senza l'antibiotico azitromicina). I risultati hanno mostrato che l'uso di idrossiclorochina non si associava in maniera significativa ad una riduzione del rischio di morte, mentre la combinazione di idrossiclorochina e azitromicina nei pazienti COVID si associava ad un aumento statisticamente significativo della mortalità, con un incremento del 27% rispetto ai controlli (RR 1.27; 95%CI 1.04-1.54). Gli autori, nella discussione del lavoro, concludono asserendo che alla luce del gran numero di studi che hanno valutato l'idrossiclorochina da sola o in combinazione sembra improbabile che possa mai emergere alcuna efficacia.
- 22/10/2020 - *Axfors C et al. 2020*: sono stati resi disponibili (come pre-print e quindi non ancora soggetti a peer-review) i risultati di una metanalisi condotta nell'ambito del Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS) della Stanford University. La metanalisi, condotta su 7.659 soggetti trattati con HCQ,

non ha consentito di mostrare alcun beneficio del farmaco in termini di riduzione della mortalità a 28 giorni (OR 1.08; 95%CI 0.99-1.18).

In conclusione dai dati della letteratura si può concludere che gli studi clinici prospettici randomizzati indicano con sufficiente chiarezza che l'idrossiclorochina non apporta benefici significativi nei pazienti ospedalizzati. Per quanto riguarda i pazienti non ospedalizzati, pur in presenza di dati a sfavore di un beneficio, il livello di incertezza può giustificare l'ulteriore valutazione in studi clinici randomizzati.

Raccomandazioni di organismi internazionali

- **EMA:** Il 24 aprile l'Agencia Europea ha richiamato l'attenzione sui rischi di reazioni avverse, anche gravi, associati all'uso dell'HCQ e CQ. In particolare, mentre eventi avversi possono manifestarsi anche a dosaggi terapeutici, le dosi più elevate possono aumentare ulteriormente i problemi legati alle alterazioni del ritmo cardiaco (QT lungo). L'EMA è a conoscenza dell'attuale utilizzo di HCQ nell'ambito della pandemia COVID19 e invita i prescrittori ad un particolare monitoraggio oltre a sollecitare studi clinici sull'efficacia del farmaco nella COVID19. In data 29 maggio l'EMA ha comunicato che, alla luce delle nuove evidenze relative alla sicurezza di idrossiclorochina e cloroquina, tali medicinali dovrebbero essere utilizzati solo nell'ambito di studi clinici o in programmi nazionali di gestione dell'emergenza unicamente in pazienti ospedalizzati sotto stretto monitoraggio.
- **FDA:** In data 28 marzo 2020 FDA ha rilasciato una *emergency use authorization* (EUA) nei casi in cui non fosse possibile eseguire trial clinici. Il 24 Aprile la medesima agenzia avverte di essere a conoscenza di segnalazioni di gravi problemi del ritmo cardiaco in pazienti (ospedalizzati e non) con COVID-19 trattati con HCQ o CQ, spesso in associazione con azitromicina e altri medicinali che prolungano il QT, specialmente in pazienti con insufficienza renale. Tali segnalazioni di reazioni avverse includono tachicardia o fibrillazione ventricolare o *torsades de pointes* e comprendono alcuni casi fatali. La raccomandazione è quella di mantenere l'uso dell'HCQ all'interno di sperimentazioni cliniche o in un contesto ospedaliero che preveda uno stretto monitoraggio. In data 15/06/2020 FDA ha revocato la EUA (*Emergency Use Authorization*) precedentemente concessa.
- **WHO:** l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha comunicato che l'utilizzo di alte dosi HCQ o CQ può essere associato a eventi avversi seriamente negativi per la salute e che gli antibiotici non devono essere usati come mezzo di prevenzione o trattamento di COVID-19. In data 26 maggio 2020 WHO ha sospeso il braccio di trattamento con idrossiclorochina previsto nello studio SOLIDARITY. Si evidenzia tuttavia che in questo studio il dosaggio di idrossiclorochina era notevolmente maggiore rispetto a quello raccomandato nella precedente versione della scheda. In data 4 giugno 2020 il braccio di trattamento con idrossiclorochina nello studio SOLIDARITY è stato riaperto per gli arruolamenti, per essere poi definitivamente chiuso in data 17 giugno 2020.
- **National Institutes of Health (NIH):** NIH pubblica le seguenti raccomandazioni [Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (update 9 ottobre 2020)]:
 1. Il *Panel* raccomanda di non utilizzare cloroquina o idrossiclorochina (con o senza azitromicina) per il trattamento del COVID-19 in pazienti ospedalizzati (AI).
 2. In pazienti non ospedalizzati, il *Panel* raccomanda di non utilizzare cloroquina o idrossiclorochina (con o senza azitromicina per il trattamento di COVID-19), tranne che in uno studio clinico (AI).
 3. Il *Panel* raccomanda di non utilizzare cloroquina ad alte dosi (600 mg due volte al giorno per 10 giorni) per il trattamento di COVID-19 (AI).
- **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** la società americana pubblica le Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (ultimo accesso: 26/10/2020)
 1. Tra i pazienti ospedalizzati con COVID-19, il Panel raccomanda di non usare l'idrossiclorochina (Forte raccomandazione, con qualità delle evidenze moderata).

2. Tra i pazienti ospedalizzati con COVID-19, il Panel raccomanda di non usare l'idrossiclorochina in associazione a azitromicina (Forte raccomandazione, con qualità delle evidenze bassa).

Avvertenze (da scheda tecnica)

È essenziale che gli studi clinici che utilizzano HCQ e CQ prevedano opportune misure di minimizzazione dei rischi e un attento monitoraggio dei seguenti aspetti.

- Prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia (<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette.
- Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio).
- Insufficienza epatica o renale.
- Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi.

Per una trattazione completa si rimanda alla scheda tecnica e alla comunicazione AIFA del 31 marzo 2020.

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_clorochina_idrossiclorochina_GP_colidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767

Principali interazioni

Da scheda tecnica le principali interazioni riguardano:

- digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche)
- ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia)
- farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi)
- antiepilettici
- ciclosporina

Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si consulti il sito: <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

Riferimenti bibliografici

- Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Oct;103(4):1635-1639. doi: 10.4269/ajtmh.20-0873. PMID: 32828135; PMCID: PMC7543820.
- Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 30]. *JAMA Intern Med.* 2020;e206319. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6319.
- Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *Int J Infect Dis.* 2020;S1201-9712(20)30534-8. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.099.
- Aviña-Zubieta J A et Al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1998;**57**:582–587 .
https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases
- Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: an international collaborative meta-analysis of randomized trials. medRxiv

2020.09.16.20194571; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20194571> European Medicine Agency. COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine>

- Bessière F, Rocchia H, Delinière A, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit [published online ahead of print, 2020 May 1]. *JAMA Cardiol.* 2020;e201787. doi:10.1001/jamacardio.2020.1787. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765633>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2016638. doi:10.1056/NEJMoa2016638.
- Catteau L, Dauby N, Montourcy M, et al.; Belgian Collaborative Group on COVID-19 Hospital Surveillance. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Oct;56(4):106144. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106144. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853673; PMCID: PMC7444610.
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al.; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;NEJMoa2019014. doi: 10.1056/NEJMoa2019014. Epub ahead of print. PMID: 32706953; PMCID: PMC7397242.
- Chen J et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirusdisease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*; 2020.
- Chen Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.03.22.20040758; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
- Cohen MS. Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMe2020388. doi:10.1056/NEJMe2020388
- COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur J Intern Med.* 2020 Aug 25:S0953-6205(20)30335-6. doi: 10.1016/j.ejim.2020.08.019. Epub ahead of print. PMID: 32859477; PMCID: PMC7446618.
- DEPLAZIO. Efficacia comparativa dei trattamenti farmacologici per il trattamento delle persone affette da COVID-19. <https://www.deplazio.net/it/component/content/article/78-area-covid-19/342-efficacia-comparativa-dei-trattamenti-farmacologici-per-il-trattamento-delle-persone-affette-da-covid-19>
- EMA. COVID-19: reminder of the risks of chloroquine and Hydroxychloroquine. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf
- FDA Drug Safety Communication <https://www.fda.gov/media/137250/download>
- FDA Drug Safety Communication <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
- Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Aug 26]. *Clin Microbiol Infect.* 2020;S1198-743X(20)30505-X. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022.
- Gao J et Al: letter: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies *BioScience Trends.* 2020; 14(1):72-73. https://www.istage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/pdf/-char/en

- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2012410. doi:10.1056/NEJMoa2012410. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410>
- Gendelman O, Amital H, Bragazzi NL, Watad A, Chodick G. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102566. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102566. Epub 2020 May 5. PMID: 32380315; PMCID: PMC7198406.
- Gentry CA, Humphrey MB, Thind SK, Hendrickson SC, Kurdgelashvili G, Williams RJ 2nd. Long-term hydroxychloroquine use in patients with rheumatic conditions and development of SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Nov;2(11):e689-e697. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30305-2. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32984847; PMCID: PMC7505552.
- Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3
- Kaptein SJF et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity; *PNAS* 117: 26955–26965; 2020.
- König MF, Kim AH, Scheetz MH, Graef ER, Liew JW, Simard J, Machado PM, Gianfrancesco M, Yazdany J, Langguth D, Robinson PC; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1386-1388. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217690. Epub 2020 May 7. PMID: 32381561.
- Lane JCE, Weaver J, Kostka K, et al; OHDSI-COVID-19 consortium. Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Nov;2(11):e698-e711. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30276-9. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32864627; PMCID: PMC7442425.
- Magagnoli J et Al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>
- Mahévas M. et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data *BMJ* 2020; 369 :m1844. <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1844>
- Maisonnasse P et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* 585: 584-587; 2020
- Mercurio NJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine with or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765631>
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Epub ahead of print. PMID: 32674126; PMCID: PMC7454406.
- Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al., for the BCN-PEP-CoV2 Research Group. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *New Engl J Med* [on line] November 24, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021801. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021801>
- Mohammad S. Et Al. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients *Arthritis Care & Research* 2018; 70, 481–485 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296>

- National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> . Accessed October 26, 2020.
- Paccoud O, Tubach F, Baptiste A, et al. Compassionate use of hydroxychloroquine in clinical practice for patients with mild to severe Covid-19 in a French university hospital [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa791. doi:10.1093/cid/ciaa791.
- RECOVERY Trial. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>. Rosenberg ES et al. 2020 Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA 10.1001/jama.2020.8630 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117>
- Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Nov 9:e2022240. doi: 10.1001/jama.2020.22240. Epub ahead of print. PMID: 33165621; PMCID: PMC7653542.
- Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2020;370:m2980. Published 2020 Jul 30. doi:10.1136/bmj.m2980.
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19. A randomized trial. Ann Intern Med. 2020. [Epub ahead of print]. doi:10.7326/M20-4207.
- Tang W et Al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1>
- Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, et al. Treating Covid-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind, Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. Open Forum Infect Dis. 2020;ofaa446. Published 2020 Sep 23. doi:10.1093/ofid/ofaa446.
- Living mapping and living systematic review of Covid-19 studies. https://covid-nma.com/living_data/index.php.
- Wang M, et Al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- WHO Solidarity trial consortium, Pan H, Peto E, Abdool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020.10.15.20209817; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>.
- World Health Organization <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/malaria-and-the-covid-19-pandemic>
- World Health Organization <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19>.
- Xueting Yao et al: In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998>.
- Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 15] [published correction appears in Sci China Life Sci. 2020 Jun 18;:]. Sci China Life Sci. 2020;1-7. doi:10.1007/s11427-020-1732-2.