- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.82.23 Sat, 27 Apr 2024, 22:48:34

Mariarosanna De Fina, Valeria Sgarbi, Janette Monzillo, Angela D'Avino, Mirna Magnani, Antonio Consiglio, Daniela Scala
Area SIFO Informazione Scientifica, Educazione e Informazione Sanitaria

Remdesivir: dalla lotta all'Ebola Virus all'autorizzazione per il trattamento in emergenza di COVID-19

INTRODUZIONE

Nel Dicembre 2019, a Wuhan (Hubei, Cina) si sono manifestati una serie di casi di polmonite da causa sconosciuta. Dal sequenziamento dei campioni è stato possibile identificare un nuovo coronavirus (CoV), altrimenti noto come SARS-CoV-2 (Coronavirus causativo della Sindrome Respiratoria Acuta Severa, *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2*), agente patogeno precedentemente denominato 2019-nCoV e responsabile dell'attuale pandemia di coronavirus.[1]
Il nome ufficiale dato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità alla sindrome causata dal SARS-CoV-2 è COVID-19 (malattia da CoronaVirus-19, *CoronaVirus Disease-19*).
I sintomi dell'infezione da SARS-CoV-2 variano ampiamente: si passa dalla malattia asintomatica alla polmonite e alle complicazioni potenzialmente letali, tra cui la sindrome da distress respiratorio acuto e l'insufficienza multi-organo, a cui consegue, nei casi più gravi, l'*exitus*. Pazienti anziani o con condizioni concomitanti a carico del sistema respiratorio o cardiovascolare sembrano essere maggiormente esposti al rischio di gravi complicanze.[2]
In assenza di una terapia efficace comprovata, l'attuale gestione di COVID-19 consiste in terapie di supporto, incluso la ventilazione non invasiva ed il trattamento con antibiotici. Inoltre, molti pazienti sono stati sottoposti a trattamenti terapeutici *off-label* o ad uso compassionevole, che hanno previsto la somministrazione di antiretrovirali, agenti antiparassitari, antiinfiammatori e plasma.[1]
Nato per contrastare l'Ebola Virus, il Remdesivir (Figura 1) è stato il primo farmaco ad essere stato approvato per il trattamento anti-COVID-19.[3]

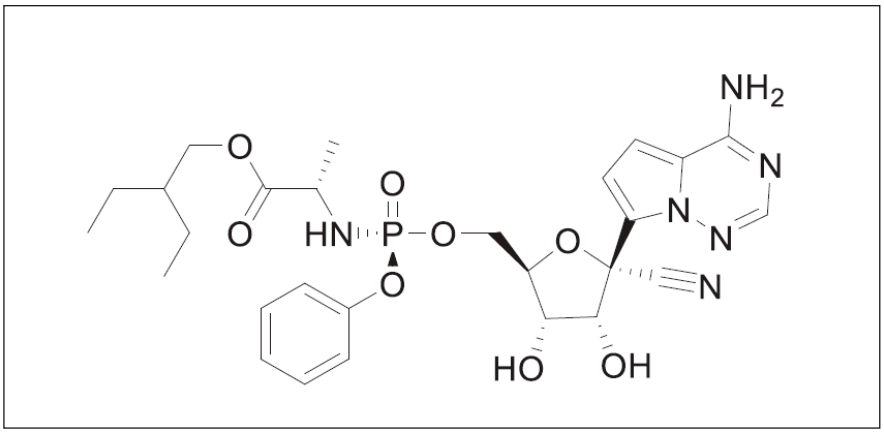

Figura 1. Remdesivir (GS-5734).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.82.23 Sat, 27 Apr 2024, 22:48:34

DALLA SCOPERTA AI CLINICAL TRIALS

Il Remdesivir (RDV, GS-5734) è un pro-farmaco monofosforamidato diastereomerico dell'analogo nucleosidico dell'adenina GS-441524. All'interno delle cellule, il GS-441524 viene convertito nella forma trifosfato (GS-443902) farmacologicamente attiva che, a sua volta, è in grado di inibire l'RNA polimerasi virale. RDV ha un ampio spettro d'azione contro diverse famiglie di virus, tra cui filovirus (ad es. Ebola) e coronavirus (ad es. SARS-CoV e coronavirus della Sindrome Respiratoria del Medio Oriente [MERS-CoV]). RDV mostra, infatti, un'intensa attività antivirale nei confronti di una vasta gamma di RNA-virus, inclusi Coronaviridae, Filoviridae, Paramixoviridae ed Arenaviridae, in linee cellulari e modelli di primati non umani. Tuttavia, esso non esplica alcuna attività antivirale nei confronti dei DNA-virus, come alphavirus e retrovirus.[3] Sviluppato intorno agli anni 2000 grazie ad una tecnologia ProTide, e messo a punto da Gilead Sciences per il trattamento dell'infezione da Virus Ebola (EVD, *Ebola Virus Disease*), RDV non ha mai ricevuto l'approvazione degli Enti Regolatori per la scarsa efficacia dimostrata negli studi di Fase III.[4] Infatti, nonostante negli studi di Fase I e II il trattamento di EVD con RDV avesse alimentato delle speranze, nello studio di Fase III il farmaco non ha dimostrato una riduzione significativa della mortalità, né sono emerse, in seguito al suo utilizzo, differenze statisticamente significative in termini di efficacia clinica nel trattamento di EVD.
Tuttavia, in questi anni, lo sviluppo clinico di RDV non è mai stato completamente sospeso. Fin dalla prima fase epidemica a Wuhan, RDV è stato candidato ad essere una delle "armi" più utili contro il virus ed i clinici hanno iniziato a somministrare il farmaco in uso compassionevole.
RDV, infatti, mostra una potente attività in vitro contro SARS-CoV-2[5] ed in un modello murino infettato da MERS-CoV ha dimostrato di avere effetti antivirali e clinici significativi, determinando un miglioramento significativo della funzione polmonare e riduzione della carica virale; contrariamente, l'uso profilattico di lopinavir/ritonavir + interferone beta (LPV/RTV-IFNb), invece, riduce leggermente la carica virale senza influenzare gli altri parametri della patologia.[1]
Proprio sull'uso compassionevole di RDV, Grein et al. hanno analizzato e pubblicato i dati di pazienti gravemente malati con diagnosi di COVID-19 grave, trattati dal 25 Gennaio 2020 al 7 Marzo 2020.[6] Ai pazienti è stato praticato per 10 giorni il seguente protocollo terapeutico: 200 mg somministrati per via endovenosa il giorno 1, seguiti da 100 mg al giorno per i restanti 9 giorni di trattamento. L'interpretazione dei risultati di questo studio è limitata dalle dimensioni ridotte della coorte, dalla durata relativamente breve del follow-up, dai potenziali dati mancanti a causa della natura del programma, dalla mancanza di informazioni su 8 dei pazienti inizialmente trattat, e dalla mancanza di un gruppo di controllo randomizzato. Tuttavia, altri fattori possono aver contribuito alle differenze nei risultati, incluso il tipo di terapia di supporto (ad es. farmaci concomitanti o variazioni nelle pratiche ventilatorie), differenze nei protocolli di trattamento istituzionali nonché il livello di gravità del paziente in accesso nel setting ospedaliero.[6]
Sebbene i dati di numerosi studi randomizzati e controllati in corso forniranno presto ulteriori prove informative sulla sicurezza e l'efficacia di RDV contro COVID-19, i risultati osservati e pubblicati nello studio di Grein et al. relativamente all'uso compassionevole sono i migliori dati attualmente disponibili: in particolare, nel 68% dei pazienti è stato osservato un miglioramento dello stato di supporto dell'ossigeno, e la mortalità complessiva è risultata del 13% su un follow-up mediano di 18 giorni. [6]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.82.23 Sat, 27 Apr 2024, 22:48:34

I trial clinici di RDV hanno, però, attirato l'attenzione della comunità scientifica di tutto il mondo. Il RDV è stato al centro di numerose applicazioni prima in Cina e poi anche in Europa ed in Italia. Il nostro Paese, in particolare, è stato tra i primi ad adottarlo: RDV figurava infatti nei protocolli terapeutici originariamente applicati per curare i primi due pazienti cinesi ricoverati all'Istituto Nazionale di Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" di Roma, nel Febbraio 2020.
Proprio a partire da Febbraio 2020, diversi sono stati i trial clinici che hanno valutato l'efficacia di RDV in soggetti affetti da COVID-19 (Figura 2). Per la prima volta, il 12 Marzo 2020, Kujawski et al. riportarono l'esperienza clinica dei primi dodici pazienti trattati con RDV.[7] Il primo vero trial clinico condotto in tal senso, tuttavia, è stato avviato dallo United States National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Lo studio multicentrico NIAID-ACTT-I (NCT04280705), che ha coinvolto più di 50 siti nel mondo, di Fase II, randomizzato, doppio cieco *versus* placebo, ha previsto la somministrazione intravenosa di 200 mg di RDV al giorno 1, seguita da una dose di mantenimento di 100 mg/die durante i dieci giorni successivi. Lo stesso NIAID sta conducendo un ulteriore studio adattivo con RDV, NAID-ACTT-II (NCT04401579), doppio cieco, randomizzato di fase III. Obiettivo è valutare la sicurezza e l'efficacia di RDV vs RDV co-somministrato con l'antinfiammatorio baricitinib. Lo studio avviato a Maggio 2020 arruolerà ben 1.000 pazienti e coinvolgerà ben 100 differenti siti in tutto il mondo.
Sono stati, inoltre, condotti due studi multicentrici randomizzati (NCT04252664; NCT04257656), open-label, di fase III al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia di due differenti dosaggi e durata (5 e/o 10 giorni) di trattamento con RDV in adulti con diagnosi di COVID-19.[8]

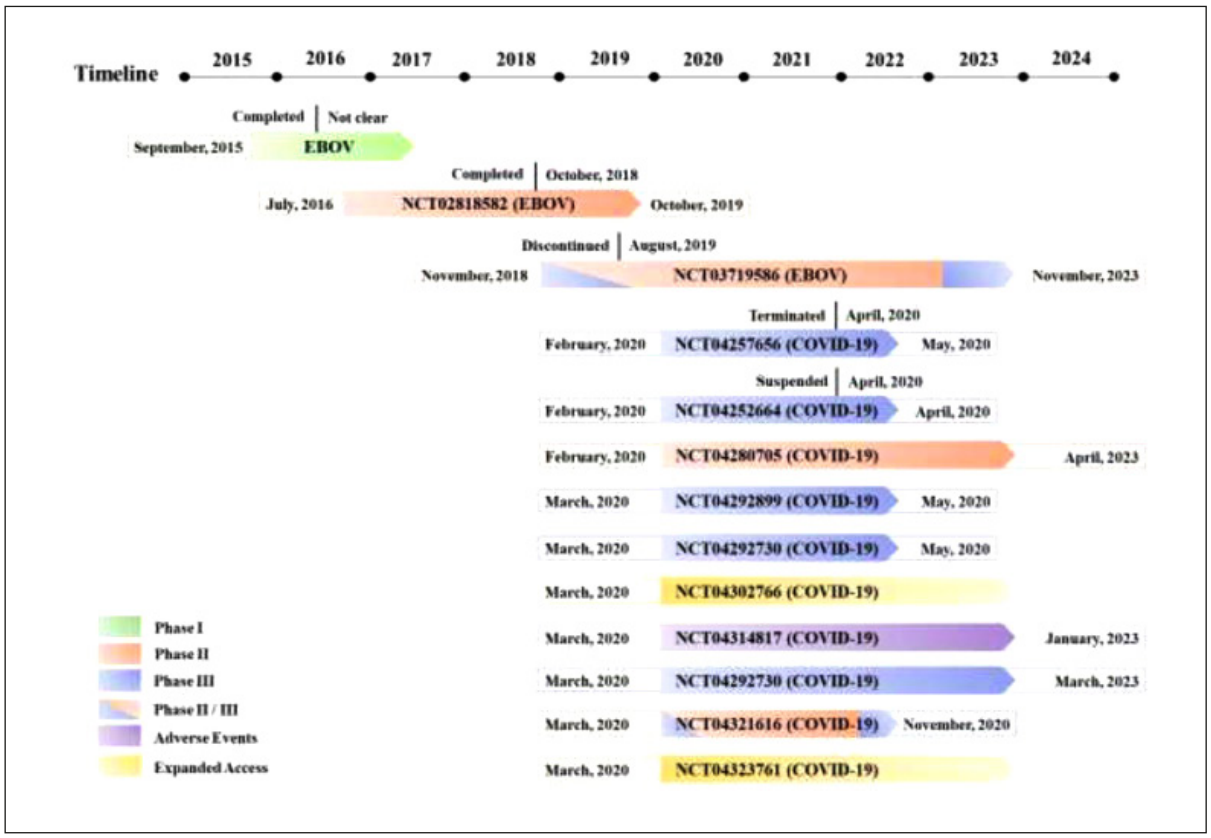

Figura 2. Studi Clinici avviati con Remdesivir.[8]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.82.23 Sat, 27 Apr 2024, 22:48:34

DALLA VALUTAZIONE DEL DOSSIER ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Molte sono state le Autorità Regolatorie Internazionali che hanno valutato positivamente l'uso di RDV nel trattamento di COVID-19.[12-14] Un quadro sinottico dei provvedimenti attuati negli ultimi mesi viene riportato in Tabella 1.
In Europa, i dati su RDV sono stati esaminati nell'arco di una tempistica eccezionalmente breve grazie alla revisione ciclica, una procedura attivata dall'European Medicine Agency (EMA) nel caso di situazioni di emergenza sanitaria pubblica, che permette di valutare in maniera sistematica i dati clinici appena saranno resi disponibili.
A partire dal 30 Aprile 2020, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ha avviato la valutazione dei dati relativi alla qualità ed al processo produttivo, dei dati non clinici, dei dati preliminari derivanti da studi clinici, nonché di quelli di supporto relativi alla sicurezza provenienti dai programmi di uso compassionevole, con largo anticipo rispetto alla presentazione della domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) dell'8 Giugno da parte di Gilead.[4]
In Europa, la valutazione del dossier si è conclusa con la raccomandazione, datata 25 Giugno 2020, che si basa principalmente sui dati dello studio NIAID-ACTT-I, sponsorizzato appunto dal NIAID e sui dati di supporto provenienti da altri studi su RDV.[15]
Lo studio NIAID-ACTT-I ha valutato l'efficacia di un ciclo pianificato di 10 giorni di trattamento con RDV verso placebo su oltre 1000 pazienti ospedalizzati per Covid-19.[15] I pazienti trattati con RDV sono andati incontro a miglioramento clinico dopo circa 11 giorni, rispetto ai 15 giorni dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti con malattia da lieve a moderata il tempo di recupero è stato pari a 5 giorni, sia per il gruppo trattato con RDV che per il gruppo trattato con placebo (Odds Ratio: 0,75 [95%CI: 051-1,12]).[5] Nel 90 % della popolazione in studio che mostrava i sintomi di malattia grave, il tempo di recupero è stato di 12 giorni per il gruppo trattato con RDV e di 18 giorni per il gruppo placebo. Nei pazienti già sottoposti a ventilazione meccanica od ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO), non è stata osservata alcuna differenza nel tempo di recupero. I risultati hanno anche suggerito un beneficio in termini di sopravvivenza, con un tasso di mortalità dell'8% per il gruppo trattato con RDV rispetto all'11,6% per il gruppo placebo.
Tenendo conto dei dati disponibili, tuttavia, l'EMA ha ritenuto, in ultima analisi, che il rapporto beneficio/rischio fosse positivo per i pazienti con polmonite richiedenti somministrazione di ossigenoterapia supplementare, ossia i pazienti con malattia grave.
Per quanto riguarda il regime posologico, il trattamento con RDV prevede attualmente la somministrazione endovenosa di 200 mg al giorno 1, seguita da un'infusione di 100 mg al giorno per almeno 4 giorni. La terapia non può superare i 9 giorni di trattamento.
Il trattamento con RDV non risulta privo di effetti avversi. Nella letteratura scientifica emergente, e dai dati clinici derivanti dall'uso compassionevole del farmaco, viene riportata l'insorgenza di svariati eventi avversi: Kujawski et al. evidenziano la comparsa di effetti gastrointestinali;[9] Lescure et al. un non chiaro aumento dei livelli di alanina aminotransferasi;[10] Grein et al. aumento degli enzimi epatici, diarrea, rash, coliche renali nonché ipotensione.[11] I pazienti devono essere attentamente controllati: in particolare la funzionalità di fegato e reni deve essere monitorata prima e durante il trattamento.[14]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.82.23 Sat, 27 Apr 2024, 22:48:34

Tabella 1. Autorizzazione Remdesivir per il trattamento di Covid-19

Autorità Regolatoria	Data autorizzazione	Procedura autorizzazione	Indicazione terapeutica	Bibliografia
Food and Drug Administration (FDA, USA)	01/05/2020	**Emergency Use Authorization (EUA)** L'EUA è supportata dal Secretary of Health and Human Service (HHS) che dichiara che esistono delle circostanze per cui è giustificato l'uso di un medicinale o di un medicinale biologico in situazioni di emergenza sanitaria (come la pandemia da Covid-19) in assenza di adeguate alternative terapeutiche, o in assenza di medicinali con indicazione terapeutica autorizzata. La decisione è supportata anche da evidenze scientifiche.	Pazienti adulti ospedalizzati con diagnosi sospetta o confermata da analisi di laboratorio di Covid-19 con diagnosi di malattia severa (livelli di saturazione dell'ossigeno ≤ 94%, che richiedono un apporto di ossigeno supplementare o una ventilazione meccanica, o che richiedono una Ossigenazione Extracorporea a Membrana, ECMO).	11
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA, UK)	03/07/2020	**Early Accesso to Medicines Scheme (EAMS)** Procedimento che risulta necessario per garantire un rapido accesso ai farmaci in prossimità di ottenimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio, o per medicinali utilizzati al di fuori delle condizioni di utilizzo indicate in scheda tecnica. Questa opinione scientifica è basata dalla valutazione che la MHRA effettua sul farmaco in base al suo rapporto rischio/beneficio, che individua la responsabilità legale ed il rischio nell'utilizzo del farmaco fuori dalle sue indicazioni terapeutiche nel medico. Non sostituisce in ogni caso un'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco al di fuori dei regimi di utilizzo indicati dall'EAMS.	Trattamento in pazienti ospedalizzati adulti o di età uguale o superiore ai 12 anni, che pesano almeno 40 Kg, con diagnosi sospetta o confermata di SARS-CoV2 e diagnosi di malattia grave.	12
EMA (European Agency of Medicinals, EU)	25/06/2020	**Procedura accelerata (revisione ciclica)** I dati su Remdesivir sono stati esaminati nell'ambito di una tempistica eccezionalmente breve grazie alla revisione ciclica, procedura attivata da EMA in caso di situazioni di emergenza sanitaria pubblica che permette di valutare i dati appena essi risultano disponibili (qualità, processo produttivo, dati non clinici, procedure preliminari derivanti da studi clinici, dati di supporto relativi alla sicurezza nell'uso del farmaco) con largo anticipo rispetto alla presentazione della domanda di AIC dell'8/06/2020.	Trattamento del Covid-19 negli adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni con polmonite che richieda supporto per la respirazione	13
AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco, Italia)	11/04/2020	**Uso compassionevole** Si ricorre all'uso compassionevole per un medicinale in corso di sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di Fase II conclusa. L'accesso al medicinale prevede un parere favorevole da parte del Comitato Etico a cui afferisce il centro clinico che presenta la richiesta, previa conferma della disponibilità della fornitura gratuita dello stesso da parte dell'azienda farmaceutica produttrice.	Criteri di inclusione allo studio: – Età maggiore o uguale a 18 anni – Ospedalizzazione con diagnosi di SARS-CoV2 da PCR, o contatto certo con un caso confermato Covid-19 con sintomi – Ventilazione meccanica necessaria – Adeguata funzionalità renale (EGFR≥30 ml/min) – Ottenimento del consenso informato del paziente	14

CONCLUSIONI

La protezione della salute pubblica è una priorità fondamentale. Le Agenzie Regolatorie e la Commissione Europea hanno valutato i dati su Remdesivir in tempi record: solo una settimana dalla raccomandazione dell'EMA. È stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio "subordinata a condizioni", uno

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.139.82.23 Sat, 27 Apr 2024, 22:48:34

degli strumenti regolatori dell'Unione Europea (EU) che facilita l'accesso precoce a farmaci che rispondono ad una esigenza medica insoddisfatta anche in situazioni di emergenza, per far fronte a minacce per la salute pubblica come la pandemia in corso.[5] Questo tipo di approvazione consente all'Agenzia di raccomandare l'AIC sulla base di dati non completi rispetto a quanto normalmente previsto, qualora i benefici derivanti dalla disponibilità immediata del farmaco per i pazienti superino i rischi legati alla mancanza di dati completi, in attesa, soprattutto, di attente verifiche su effetti collaterali ancora non del tutto chiari.

BIBLIOGRAFIA

1. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, et al. Remdesivir: A review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of Covid-19. ACS Cent Sci 2020;6:672-83.
2. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med 2020;26:450-2.
3. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395:1569-78.
4. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al. A randomized controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. N Eng J Med 2019;381:2293-303.
5. EMA/264817/2020. Raccomandazione EMA. 25 giugno 2020. Available at https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2020.06.25 _Com_EMA_autorizzazione_UE_1_trattamento_COVID-19.pdf/72cdf201-4bad-93cb-2a56-614cbb682ee7 (Accessed on 8 luglio 2020).
6. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020;382(24):2327-36. Available at: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016 (Accessed 8 luglio 2020).
7. Warren TK, Jordan R, Lo Mk, et al. Therapeuthic effecacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rheus monkeys. Nature 2016;531:381.
8. Liang C, Tian L, Liu Y. A promising antiviral candidate drug for the COVID-19 pandemic: a mini-review of remdesivir. Eur J Med Chem 2020; 201:112527.
9. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, et al. First 12 patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. Medrxiv 2020. Available at: https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20032896. (Accessed 8 luglio 2020).
10. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect 2020;20:697-706.
11. Fact Sheet for Patients And Parents/Caregivers Emergency Use Authorization (EUA) Of Remdesivir. Available at https://www.fda.gov/media/ 137566/download. (Accessed 8 luglio 2020).
12. COVID 19 rapid evidence summary: Remdesivir for treating hospitalised patients with suspected or confirmed COVID-19. Evidence summary Published: 5 June 2020 Available at www.nice.org.uk/guidance/es27 (Accessed 8 luglio 2020).
13. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. Available at https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation (Accessed 8 luglio 2020).
14. Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV; GS-5734) for the Treatment of SARSCoV2 Infection" -GS-US-540-5821. Parere N. 34 del Registro delle Sperimentazioni. Available at https://aifa.gov.it/farmaci-a-uso-compassionevole (Accessed 8 luglio 2020).
15. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19-preliminary report. N Eng J Med 2020. Epub ahead of print Available at https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764 (Accessed 8 luglio 2020).