

RELAZIONE MEDICO SCIENTIFICA SULL'UTILIZZO DELL'IDROSSICLOROCHINA AI PRIMI SINTOMI DELLA PATOLOGIA SARS-COV2

Indice

0. Introduzione
1. *Piano metodologico*. Valutazione dei dati disponibili secondo i canoni della Medicina Basata sull'Evidenza: validità interna e validità esterna
 - 1.1. Dati disponibili sull'idrossiclorochina (HCQ)
 - 1.2. Studi sull'utilizzo di HCQ in stadio precoce della patologia COVID-19
 - 1.3. Test binomiali sui dati osservazionali di HCQ in terapia precoce
 - 1.4. Studi citati da AIFA
 - 1.5 Considerazioni farmacologiche
 - 1.6. Sicurezza del farmaco
2. *Piano decisionale*
 - 2.1. Giudizio clinico e divisione delle competenze nel sistema sanitario
3. *Piano strategico*. Etica della ricerca, conflitto di interessi e asimmetrie informative
4. Conclusioni

0. Introduzione

La decisione dell'AIFA di vietare l'uso dell'idrossiclorochina per la terapia del COVID-19 al di fuori dei trial clinici è inspiegabile, sia considerando i canoni della medicina basata sull'evidenza (Evidence Based Medicine, EBM), sia richiamandosi a norme decisionali (come quella del principio di precauzione) e norme deontologiche, come quella dell'autonomia decisionale del medico. Inoltre va considerato il complesso sistema di meccanismi istituzionali ed incentivi in cui l'evidenza viene prodotta, esaminata e valutata nel settore medico da diversi attori in questione (case farmaceutiche, medici di Medicina Generale, agenzie di sorveglianza, accademia), per poter essere poi usata come base conoscitiva del processo regolatorio e decisionale pubblico. A tale scopo, la terza parte di questa relazione passerà in rassegna una consolidata letteratura scientifica che, muovendo da varie discipline (diritto, economia, scienze politiche, neuroscienze, epistemologia, etc), da decenni studia le possibili distorsioni e i fallimenti del processo regolatorio, verificando empiricamente la nota teoria della cattura del regolatore (-regulatory capture theory¹).

Nel complesso, queste tre parti sono complementari e, qualora intersecate, possono ben concorrere a spiegare il caso qui in discussione come un esito tipico di cattura del regolatore. Consideriamo infine accanto a queste valutazioni metodologiche, il contesto pandemico di emergenza, le morti, con il pressing psicologico e mediatico e le grandi aspettative verso una cura nuova.

Ci permettiamo di proporre semplici ma chiare implicazioni di policy, per irrobustire il processo decisionale e depurarlo delle distorsioni summenzionate. Illustriamo di seguito le dimensioni del problema.

1. Piano metodologico. Valutazione dei dati disponibili secondo i canoni della Medicina Basata sull'Evidenza: validità interna e validità esterna.

Le gerarchie dell'evidenza sono state sviluppate al fine di aiutare i professionisti della salute ad orientarsi nella vastità di informazioni che ricevono da varie fonti e a filtrarle seguendo criteri di *affidabilità*, *rilevanza* e *accuratezza*. Secondo questi criteri, gli studi sperimentali, *isolando la relazione causale investigata da altri possibili confonditori (cioè spiegazioni alternative dell'effetto osservato)*, vengono privilegiati rispetto a quelli osservazionali. Questi ultimi vengono privilegiati rispetto alle serie di casi sprovviste di controllo, in quanto permettono di *confrontare cosa succede ai pazienti che hanno e non hanno ricevuto il trattamento* e permettere in prima istanza di verificare se questo contribuisce, almeno prima facie, ad un miglioramento del quadro clinico. Il controllo e l'intervento sperimentale sono infatti finalizzati alla massimizzazione della **validità interna**, tale proprietà garantisce che l'effetto osservato *nello studio* sia ascrivibile al trattamento e solo al trattamento, cioè che non vi siano spiegazioni alternative per il fenomeno osservato.

Le meta-analisi non sistematiche permettono di aumentare l'*accuratezza* della misura dell'effetto (riducendo l'intervallo di confidenza) e le review sistematiche garantiscono che gli studi inclusi provengano da un campionamento rappresentativo di tutti gli studi disponibili (accuratezza nel senso di esclusione di una distorsione sistematica del campione di studi esaminati: —unbiasedness!).

Il seguente schema illustra il razionale metodologico che soggiace alla gerarchizzazione delle evidenze:



Fig. 1. Criteri di gerarchizzazione dell'evidenza secondo l'EBM: validità interna, validità esterna ed accuratezza.

La **validità esterna** viene stabilita di volta in volta confrontando la tipologia del campione con la popolazione di riferimento (target population), cioè la *popolazione di pazienti a cui sarà destinato il trattamento* (CEBM, 2020; GRADE 2013). La validità esterna dello studio è essenziale affinché esso possa essere utilizzato per proiettarne i risultati sulla popolazione di riferimento. Uno studio accurato e affidabile dal punto di vista della validità interna, che non abbia però validità esterna non risponde alla domanda di ricerca e va considerato come irrilevante, quando non addirittura futile.

Uno studio non sperimentale, ma condotto sulla popolazione di riferimento è in prima istanza uno studio che fornisce informazioni utili al fine di stabilire l'efficacia e la sicurezza del farmaco per quel tipo di popolazione. *Se l'eventualità di confonditori, di norma associata agli studi non sperimentali, può essere plausibilmente esclusa*, o almeno considerata trascurabile rispetto all'entità dell'effetto osservato — cioè se gli eventuali confonditori ipotizzati, non riescono a spiegare l'effetto osservato (Glasziou et al. 2007, Aronson and Hauben 2006,

Hauben and Aronson 2007 — *l'unica spiegazione che rimane è che il farmaco sia efficace, anche se lo studio è osservazionale.*

In realtà la domanda di fondo che soggiace i criteri dell'EBM è: —Cosa può spiegare l'effetto che osservo?; se posso escludere il caso (errore casuale o di misura) e non ci sono alternative plausibili, in termini di altri fattori causali o bias, che possano spiegare l'entità dell'effetto osservato, l'unica spiegazione possibile che rimane è che questo sia dovuto al fattore indagato.

Il caso dell'idrossiclorochina riflette paradigmaticamente questa —fattispecie. L'evidenza sul campo, che è quella di maggiore rilevanza dal punto della validità esterna — garantita anche da un corretto decorso terapeutico sotto stretto controllo medico — dimostra con significatività statistica molto alta l'efficacia e la sicurezza del farmaco (v. sezioni 1.3 e 1.4). Nel caso di studi osservazionali senza controllo, il benchmark per valutare l'entità dell'effetto in termini comparativi può essere ovviamente desunto dal tasso di incidenza dell'endpoint considerato (ad es. tasso di ospedalizzazione) nel campione dello studio, rispetto alla popolazione sottoposta ad altri protocolli di cura (cosiddetta -Standard of Care, SoC).

L'efficacia e la sicurezza dell'HCQ (soprattutto in trattamento precoce e di durata limitata nel tempo) è anche suffragata dalle conoscenze sulla farmacocinetica della molecola e da studi svolti in precedenza su un virus analogo, il SARS-COV-1. Rolain et al. (2007) offrono una review del profilo di sicurezza dell'idrossiclorochina per il suo impiego contro l'infezione da SARS-COV con risultati positivi; il National Institute of Health negli Stati Uniti ha pubblicato studi sul suo rivista -Virology in cui si qualificava il farmaco come un potente inibitore dell'infezione SARS da coronavirus (—a potent inhibitor of SARS coronavirus infection; Vincent et al. 2005).

1.1. Dati disponibili sull'idrossiclorochina (HCQ)

Dalle casistiche raccolte in modo spontaneo in varie regioni d'Italia nella prima fase epidemica (marzo-aprile 2020) emerge in modo coerente e ripetuto che il confronto tra tasso di ospedalizzazione di chi viene trattato con idrossiclorochina ($\pm$ azitromicina) è del 5-6 %, a fronte di un tasso del 20% relativo dei soggetti affetti da SARS-COV-2 sottoposto ad altri protocolli terapeutici, come riportato dai rapporti di ISS dello stesso periodo (ISS - Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19 Aggiornamento nazionale 26 marzo 2020 - ore 16:00).

Considerazioni circostanziali escludono che possibili confonditori possano spiegare l'entità di tale effetto in modo riproducibile in serie di casi *indipendenti*, rilevate in realtà diverse, condotte da medici diversi in parti diverse d'Italia (e in varie regioni del mondo), con l'unica accomunante di procedere secondo lo stesso protocollo di cura.

Anche l'effetto placebo, un effetto essenzialmente psico-somatico, è inadeguato a spiegare la differenza dell'evoluzione della patologia nella popolazione dei trattati con HCQ rispetto al rapido precipitare del quadro clinico di chi non viene sottoposto ad alcuna cura, soprattutto a fronte di dati oggettivi come misurazione saturimetria e temperatura corporea.

È scorretto dal punto di vista dei dettami dell'EBM trascurare gli unici studi che abbiano validità esterna in merito alla questione, senza addurne delle ragioni valide — in questo caso senza spiegare statisticamente il ruolo che eventuali confonditori avrebbero nello spiegare il risultato ottenuto.

Probabilmente per eccesso di zelo, l'AIFA, come anche le altre agenzie del farmaco internazionali e istituti sovranazionali (FDA, EMA, WHO etc.) demandate a salvaguardare la salute e il benessere dei cittadini, plausibilmente soverchiate dalla considerevole mole di informazioni ricevute in patente asimmetria informativa rispetto ai maggiori produttori di conoscenza in questo settore, cioè le stesse case farmaceutiche, e gli istituti di ricerca da esse finanziati, hanno ritenuto importante considerare l'evidenza loro fornita, privilegiando il criterio di validità interna rispetto a quello di validità esterna, finendo per basare il proprio giudizio su dati assolutamente irrilevanti rispetto all'elucidazione della questione relativa

all'efficacia e sicurezza dell'*HCQ nella cura domiciliare della prima fase dell'infezione da SARS-COV-2*.

L'evidenza considerata infatti, benché sperimentale, è stata condotta per lo più su pazienti in fase già avanzata e comunque già ospedalizzati; oppure, dal capo opposto dello spettro patologico, si tratta di studi che riguardano la profilassi preventiva dell'infezione da SARS-COV-2; ruolo diverso da quello della terapia.

L'idrossiclorochina può svolgere un efficace ruolo terapeutico soprattutto in fase precoce di sintomatologia con una finestra di attività massima tra zero e sei giorni da esordio sintomi, massima entro la seconda giornata (Tarek e Savarino, 2020).¹ Pazienti che si trovino in stadi diversi rispetto a questa finestra temporale, potranno difficilmente giovare della somministrazione del farmaco: nello stadio avanzato, in quanto l'HCQ non ha più un ruolo da svolgere; nella profilassi perché non ne ha nessuno da svolgere. Nel primo caso i pazienti si aggravano e nel secondo guariscono, indipendentemente dall'assunzione di HCQ.

Il fatto che studi effettuati su asintomatici esposti al COVID (ma non necessariamente già infetti) non mostrino alcuna efficacia dell'HCQ in termini di profilassi e che studi effettuati su pazienti in stadio avanzato della patologia non mostrino alcuna differenza negli endpoint dei due gruppi è un dato appurato, ma al tempo stesso irrilevante ai fini della valutazione di appropriatezza e adeguatezza del setting terapeutico proposto.

Privilegiando i requisiti di validità interna, le agenzie del farmaco, sono state costrette, per la mancanza di studi sperimentali condotti sull'effettiva popolazione di riferimento (pazienti positivi al COVID trattati a domicilio), a violare il requisito di validità esterna, che però precede ogni altro criterio, in quanto determina la rilevanza dell'evidenza. Cioè, in termini giuridici, la sua ammissibilità. Tale violazione è confermata dall'utilizzo di endpoint non adeguati, come il tasso di mortalità o il periodo di permanenza in ospedale, quando l'endpoint più adatto per verificare l'utilità clinica (e farmaco-economica) dell'idrossiclorochina è quello del tasso di ospedalizzazione dei soggetti trattati.

Un capitolo a parte meriterebbe la questione delle analisi dei dati ad hoc e viziate di alcuni degli studi utilizzati dall'AIFA e dalle varie agenzie sopra citate. Ne parleremo affrontando l'analisi individuale degli studi citati dall'AIFA a supporto della propria decisione (sez. 1.6).

1.2 Studi sull'utilizzo di HCQ in stadio precoce della patologia COVID-19

1. Gautret et al. 2020: studio eseguito su un numero esiguo di pazienti (N = 42), ma con effetto talmente ampio da ottenere comunque un alto tasso di significatività del dato: un beneficio 50 volte maggiore della terapia HCQ+AZ (azitromicina) rispetto alla standard of care (SoC), p value 0.0007. Una rianalisi eseguita da Risch (Lover et al. 2020) ha mostrato che l'entità dell'effetto è significativamente maggiore per il sottogruppo di asintomatici o pazienti con infezione al tratto respiratorio superiore vs. pazienti con infezioni al tratto respiratorio inferiore. Risultato che va ad ulteriore conferma dell'azione terapeutica specifica dell'HCQ nella cura precoce del COVID-19.

2. Million et al. 2020: Studio retrospettivo di Didier Raoult con HCQ e AZ in fase precoce, che ha coinvolto un campione di 1061 pazienti positivi al COVID-19 trattati con HCQ+AZ per almeno tre giorni con un follow up di almeno 9 giorni: 973 pazienti guariti, 88 in via di guarigione e 5 decessi. Non si è osservata alcuna cardiotoxicità: In 973 (91.7%) pazienti si è

¹ -According to mathematical modeling, hydroxychloroquine may have an impact on the amplitude of the viral load peak and viral clearance if the drug is administered early enough (i.e., when the virus is still confined within the pharyngeal cavity). The effects of chloroquine/hydroxychloroquine may be fully explained only when also considering the capacity of this drug to increase the death rate of SARS-CoV-2-infected cells, in this case by enhancing the cell-mediated immune response). (Tarek and Savarino, 2020).

ottenuta una buona risposta clinica e una clearance virale entro 10 giorni. L'analisi statistica di questi dati, mediante test binomiale è illustrata nella tabella 2. (v. sez. 1.3).

3. Zelenko et al. 2020: 405 pazienti trattati con HCQ+A e zinco: 398 guariti, 6 ospedalizzati, 2 deceduti. L'analisi statistica di questi dati, mediante test binomiale è illustrata nella tabella 2. (v. sez. 1.3).

4. Barbosa et al. 2020. Studio controllato non-randomizzato su un campione di 636 soggetti asintomatici ad alto rischio di infezione da SARS-COV-2 informati su benefici e rischio della terapia HCQ+AZ: 412 hanno accettato e sono entrati a far parte del gruppo di trattamento, i restanti 212 sono entrati a far parte del gruppo di controllo. Il tasso di ospedalizzazione per il gruppo di trattamento è stato nettamente inferiore (1,2% per pazienti che avevano iniziato la terapia prima di 7 gg dalla comparsa dei sintomi e 3,2% nei pazienti che l'avevano iniziata dopo vs. 5.4% del gruppo di controllo). Nessun effetto cardiotossicologico è stato riscontrato nel campione e gli effetti collaterali più frequenti nel gruppo di trattamento sono stati diarrea (16,5%), con la precisazione che 12,9% ne era già affetto prima di entrare a far parte dello studio. L'analisi statistica di questi dati, mediante test binomiale è illustrata nella tabella 2. (v. sez. 1.3).

5. Eyewitness 2020: è uno studio ancora in corso e non ancora significativo per l'esiguità del campione. Fino ad ora i dati più significativi riguardano la sicurezza del farmaco: nessun effetto cardiotossico o altro effetto collaterale grave ascrivibile al farmaco.

6. Huang et al. 2020 è uno studio con un numero ridotto di pazienti (22), di cui è stata valutata la clearance virale sar-cov19 in due gruppi, trattati con HCQ e loquavir/ritonavir.

La riduzione della carica virale che avviene prima con HCQ non si traduce in un immediato beneficio clinico, ma la situazione polmonare migliora decisamente prima nei pazienti con HCQ, così come risultano ridotti i tempi di ricovero. Gli autori concludono con una valutazione pragmatica: in assenza di una terapia specifica, vecchi farmaci come la cloroquina, possono essere riproposti per combattere questa nuova malattia e salvare vite.

7. Ladapo et al. 2020: Meta analisi su 5577 pazienti inseriti in 5 studi randomizzati. L'uso del farmaco riduce del 24% il rischio di infezione, ospedalizzazione e morte, senza ulteriori tossicità cardiologiche eccetto tossicità gastrointestinale. Nessuna interruzione della terapia dovuta alla tossicità.

8. Capucci et al. 2020: Studio prospettico condotto su 350 pazienti di cui 274 trattati con HCQ e 76 con associazione HCQ+AZY precocemente a domicilio dai MMG. Nessuna tossicità cardiaca rilevata, tasso di ospedalizzazione del 5.8% e 5.2% rispettivamente. Lo studio presenta dati che ricalcano gli studi osservazionali condotti in piena emergenza presso Ovada (dott.ssa Paola Varese), Piacenza (Prof. Luigi Cavanna) e Milano (dott. Andrea Mangiagalli): popolazioni diverse, contesti socio-assistenziali diversi, aree ad altissima mortalità e tasso ospedalizzazione nei pazienti non trattati. L'analisi statistica di questi dati, mediante test binomiale è illustrata nella tabella 2. (v. sez. 1.3).

9. Studi emersi dall'esperienza di Piacenza su pazienti Covid 19. Sono stati pubblicati 2 studi su pazienti oncologici e Covid-19, come si sa e come si può intuire, i malati oncologici sono un sottogruppo fragile di pazienti. L'esito della terapia con HCQ sul primo gruppo di 25 pazienti è stato pubblicato sulla rivista Future Oncology (Stroppa et al. 2020): in questi pazienti la prognosi del Covid è risultata migliore con trattamento HCQ + antiretrovirale. Il secondo studio (Cavanna et al. 2020) comprende 51 pazienti oncologici con Covid-19; i risultati di questo studio mostrano come la prognosi sia migliore se il trattamento basato su idrossicloroquina viene iniziato precocemente. Un terzo lavoro di ricerca fatto su 124 pazienti ambulatoriali trattati con HCQ. Lo studio comprende il primo mese di attività su cure

ambulatoriali; nel campione non c'è stato nessun decesso e il tasso di ricoveri ospedalieri è risultato inferiore al 4%. Questo lavoro verrà spedito a giorni per essere valutato per pubblicazione. Sono poi oggetto di analisi altri 200 pazienti, sempre seguiti ambulatorialmente a casa; anche tra questi nessun decesso e tasso di ricoveri ospedalieri inferiore al 5%. L'analisi statistica di alcuni questi dati, mediante test binomiale è illustrata nella tabella 2. (v. sez. 1.3).

10. Yang et al. 2020: secondary analysis dei dati forniti dallo studio di Boulware et al. In cui si rileva (contrariamente a quanto concluso da Boulware et al.), che il trattamento precoce con HCQ ottiene significatività statistica (p value 0.0496).

Altro studio analizzato da Yang et al. è quello di Mitja et al. 2020 che ha dimostrato la formazione del 55.6 % in più di anticorpi contro il virus al giorno 14 nei pazienti trattati rispetto al controllo. La review conclude per un beneficio dall'uso di HCQ in somministrazione precoce. Nessun effetto collaterale importante è stato segnalato negli studi analizzati.

11. Cassone et al. 2020: la meta-analisi è firmata da Antonio Cassone (ex Direttore Malattie Infettive ISS), Roberto Cuda (Direttore Malattie Infettive del —Gemelli, di Roma) e Licia Iacoviello (Direttore del Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione dell'IRCCS Neuromed). In questa meta-analisi si riscontra una riduzione della mortalità fino al 35% nei pazienti trattati con HCQ (a basso dosaggio (max 400 mg/die, max totale trattamento 4.500 mg, più aumenta più diminuisce la riduzione di mortalità). La meta-analisi è stata condotta per valutare l'associazione tra Idrossiclorochina (HCQ), con o senza azitromicina (AZM), e mortalità totale nei pazienti COVID-19. Sono stati inclusi un totale di 26 studi scientifici, per un totale di 44.521 pazienti coinvolti, di cui 7.324 pazienti relativi a 4 studi clinici randomizzati (RCT).

Dei 26 studi, 10 studi erano dedicati alla combinazione HCQ e AZM. Questa associazione positiva è scomparsa quando sono state utilizzate rispettivamente una dose giornaliera maggiore di 400 mg o una dose totale maggiore di 4.400 mg (tutto il trattamento). L'efficacia del farmaco, secondo la meta-analisi, è dipendente dal dosaggio: se si escludono dai 26 studi le 4 pubblicazioni randomizzate, si trova una riduzione della mortalità fino al 35%. L'associazione è evidente soprattutto grazie a studi in cui si sono utilizzate dosi più basse di HCQ (400 mg/die, per un massimo totale di 4.400 mg su tutto il trattamento).

Un'analisi scorciata dei soli 4 studi RCT (randomizzati), in cui sono state utilizzate dosi alte del farmaco, non si riscontrano effetti terapeutici significativi. Va puntualizzato che negli studi RCT sono compresi i due big-trials dell'OMS, RECOVERY e SOLIDARITY, che hanno utilizzato 800 mg/giorno per 9 o 10 giorni (dopo il primo), rispettivamente, e una dose totale di 9.200 o 10.000 mg di HCQ (compresa la dose al primo giorno), rispettivamente. Un regime di dose molto elevato come confrontato con il resto degli studi, in particolare di quelli —osservazionali.

L'ipotesi plausibile sviluppata dagli autori della meta-analisi è che il diverso risultato tra gli studi —osservazionali e quelli —randomizzati possa essere spiegato dal fatto che l'efficacia del farmaco è molto suscettibile al dosaggio — con dosi ottimali ben al di sotto di quelle somministrate nei trial randomizzati. D'altra parte, le linee guida nazionali suggerivano (prima del blocco del farmaco) di utilizzare HCQ 200 mg due volte al giorno per 5-7 giorni; probabilmente per mantenere un migliore profilo rischio-beneficio.

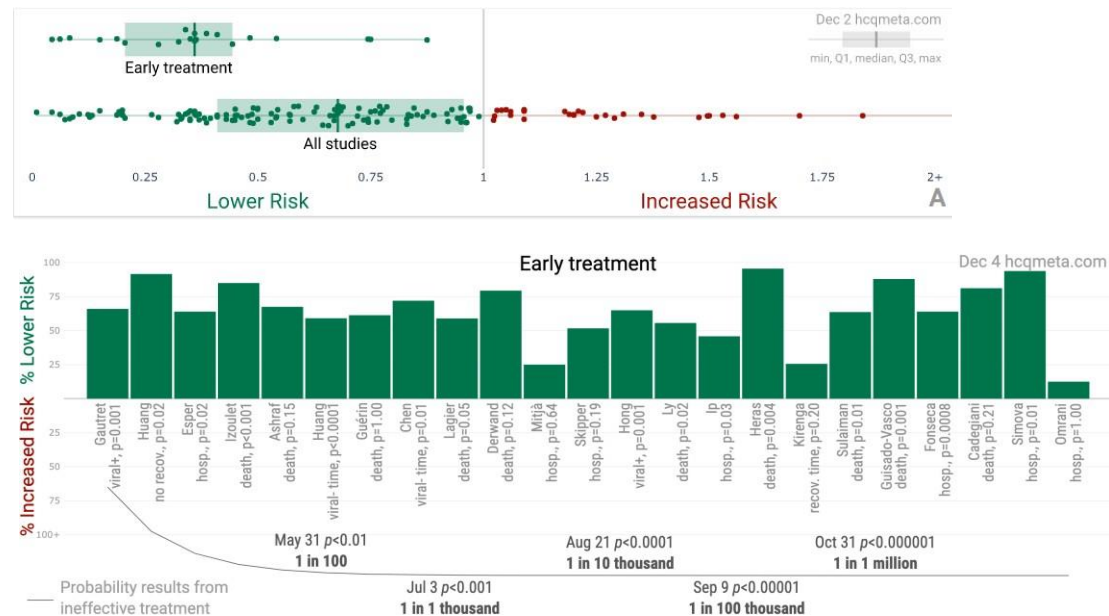
Ad ogni modo, relativamente alla sicurezza del farmaco, va sottolineato che nonostante l'alta prevalenza di malattie cardiovascolari nei pazienti con COVID-19 o l'alta dose utilizzata negli RTC, non è stato riscontrato nessun rischio di letalità cardiovascolare legato all'uso di HCQ.

Oltre alla dimensione del campione, ulteriori punti di forza di questa meta-analisi sono:

1) inclusione di tutti i dati disponibili pubblicati di recente non inclusi nelle precedenti meta-analisi; 2) analisi della modifica dell'effetto in funzione del dosaggio di idrossiclorochina. Questa è la più ampia panoramica quantitativa completa sull'associazione tra HCQ e mortalità nei pazienti COVID-19.

Oltre a questi studi va segnalata una living meta-analisi su 153 studi che in data 3 dicembre 2020 fornisce evidenza assolutamente positiva sull'utilizzo di HCQ nello stadio precoce del COVID-19: [-HCQ is effective for COVID-19 when used early: analysis of 153 studies](#) (Covid Analysis, October 20, 2020 (Version 26, December 2, 2020)).

Riproduciamo qui di seguito l'infografica della meta-analisi:



Risultati:

- HCQ è efficace per il COVID-19. La probabilità che un trattamento inefficace generi dei risultati positivi quali quelli osservati sui 153 studi esaminati finora è di 1 su 9 miliardi ($p = 0.00000000000011$).
- Il trattamento precoce è quello più efficace: 100% degli studi riportano una riduzione stimata negli endpoint misurati (ospedalizzazione, decesso etc.) della media del 65%, sulla base di una meta-analisi —random effects (quindi più cauta nella stima dell'effetto) — intervallo di confidenza del 95% della riduzione del rischio: 0.27-0.46.
- Nel 100% dei trial randomizzati controllati (RCTs) per il trattamento precoce, pre-esposizione o post-esposizione al virus, la probabilità di osservare i risultati ottenuti se il farmaco non fosse efficace sarebbe di 0.00098.
- C'è evidenza di bias di pubblicazione a favore di risultati negativi (identificata con appositi strumenti statistici). Ad esempio l'89% degli studi prospettivi riportano risultati positivi, mentre solo il 76% degli studi retrospettivi lo fanno. Inoltre, negli Stati Uniti, dove il farmaco è stato connotato politicamente per alcune esternazioni del Presidente Trump, si rilevano molti più studi con risultati negativi che nel resto del mondo, con una significatività molto elevata: $p = 0.0007$.

12) Prodromos e Rumschlag (2020). Systematic Review di 43 studi sul territorio e di 32 in ospedalizzazione HCQ si è dimostrata efficace quando somministrata in modo ambulatoriale: 11 studi su 11 con pazienti a domicilio hanno dimostrato efficacia, di cui 9 con significatività statistica, 2 con trend statistico. In generale nel complesso degli studi (su pazienti

ospedalizzati o a domicilio) l'HCQ ha dimostrato efficacia per 53% degli studi esaminati e, eliminando gli studi con bias manifeste, tale percentuale arriva al 75%. Negli studi analizzati non si sono verificati eventi avversi seri né mortalità dovuta ad HCQ. Gli autori concludono: —*We do not believe that randomized controlled studies are necessary before HCQ is authorized for general use because the efficacy seen in studies already performed indicates that control patients in such studies might die unnecessarily, and because the time delay to perform any such study would cause yet more deaths by preventing HCQ use when it is most needed: immediately! Our study has shown that good evidence of efficacy exists and that there is no safety, cost or supply reason to not treat now.* Unnecessary death from delayed treatment is too high a price to pay for greater certainty of knowledge. Many may have already died unnecessarily as a result of inaccurate HCQ information. It is imperative that we do not further add to the COVID-19 death toll by refusing to prescribe HCQ.

13) CORIST Study. Studio italiano osservazionale retrospettivo, in cui sono stati analizzati 3.451 pazienti, non selezionati, ricoverati in 33 centri clinici in Italia (tra cui Spallanzani, Gemelli, Humanitas), dal 19 febbraio 2020 al 23 maggio 2020. L'uso di HCQ nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 è risultato associato a un rischio di morte inferiore del 30%, in particolare nei pazienti con PCR elevata.

Un totale di 539 pazienti ricoverati COVID-19 sono stati inclusi nella coorte di Milano, dal 24 febbraio al 17 maggio 2020. Dopo aver aggiustato per diversi fattori confondenti chiave (età, sesso, numero comorbidità, patologie cardiovascolari, data di ospedalizzazione, plasma al baseline), l'uso di idrossiclorochina + azitromicina è stato associato a una riduzione del 66% del rischio di morte rispetto ai controlli.

Inoltre lo studio mostra una forte interazione (p value 0.0001) tra efficacia e stato di avanzamento della patologia, confermando l'ipotesi di efficacia del farmaco in fase precoce. Nell'analisi sono stati esclusi tutti i fattori confondenti.

Lo studio è di real life in Italia e questo lo rende ancora più interessante ai fini regolatori. Malgrado CORIST sia chiaramente positivo, AIFA obietta che le morti potrebbero essere correlate alla tossicità da HCQ, fatto assai improbabile dati i dosaggi e gli esiti degli studi già pubblicati.

1.3 Test binomiali sui dati osservazionali di HCQ in terapia precoce

Le case series non hanno un braccio di controllo, ma i risultati ottenuti nell'endpoint prescelto, tasso di ospedalizzazione, può essere confrontato con quello della popolazione generale sottoposta a Standard of Care prima dell'introduzione di protocolli terapeutici basati su HCQ (o altri farmaci come ivermectin, remdesivir etc.). Tale tasso si aggirava appena prima dell'introduzione di tali protocolli attorno al 20,4% secondo dati dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità. Rapporto Epidemia COVID-19 Aggiornamento nazionale 26 marzo 2020 - ore 16:00 pag 5).

Abbiamo utilizzato tale stima come benchmark, perché ufficiale e perché si tratta di quella più conservativa in circolazione (utilizzando le altre avremmo dei risultati ancora più significativi).

Le altre stime si aggirano sul 24,9% del Bollettino Sorveglianza Integrata COVID-19 19-26 Marzo 2020 (20.4% con sintomi severi da richiedere ospitalizzazione + 4.5% con quadro clinico di gravità critica che richiede ricovero in terapia intensiva) e sul 37, 38% proveniente dai dati dei bollettini ufficiali della Protezione Civile Italiana dal 24 Febbraio 2020 al 23 Marzo 2020 (fonte dati: <https://github.com/pcm-dpc/COVID-19>).

Ipotizzando un effetto nullo dell'HCQ in termini di riduzione del tasso di ospedalizzazione, abbiamo effettuato un test binomiale su ciascuna case series per verificare se il relativo tasso di ospedalizzazione si discostasse in maniera statisticamente significativa da quello della popolazione generale non trattata. La probabilità espressa nell'ultima colonna della tabella 2, esprime la probabilità di osservare questi risultati se il trattamento non avesse alcun effetto. Tale probabilità è estremamente bassa in quasi tutti gli studi.

Fonte dati	# osp	# pz	Pr. osp. su pop gen.*	Test Binomiale
Capucci et al. (2020): HCQ	16	274	20,4%	0,000%
Capucci et al. (2020): HCQ+AZ	4	76	20,4%	0,020%
Varese et al. (2020) HCQ	22	441	20,4%	0,000%
Million et al. (2020): HCQ+AZ	46	1061	20,4%	0,000%
Zelenko et al. (2020)HCQ+AZ	6	405	20,4%	0,000%
Barbosa et al. (2020) HCQ+ AZ	5	412	20,4%	0,000%
Cavanna et al. (2020): HCQ+AZ	5	128	20,4%	0,000%
Moreno et al. (2020):HCQ+AZ	11	169	20,4%	0,000%
Montagnani et al. (2020):HCQ +AZ	13	134	20,4%	0,071%

Tab. 2: test binomiali per le case series relativamente al numero di pazienti ospedalizzati tra i pazienti trattati con HCQ (e azitromicina, AZ) e tasso di ospedalizzazione della popolazione generale (20,4%). Ipotesi nulla H_0 : La probabilità di ospedalizzazione in pazienti trattati con HCQ non è inferiore a quella della popolazione generale sottoposta a SoC. Ipotesi alternativa H_a : la probabilità di ospedalizzazione dei pazienti trattati con HCQ è inferiore a quella della popolazione generale sottoposta a SoC.

* Tasso di ospedalizzazione sulla popolazione generale trattata con SoC (Standard of Care).

Per ciascuna case series il risultato del test è altamente o estremamente significativo, ad eccezione di Montagnani (2020), che comunque mostra un trend rilevante. *Va sottolineato che nessuno degli studi ha presentato effetti collaterali né di tipo cardi tossicologico, né di altro tipo (se non di lieve entità, come disturbi gastrointestinali) e nessun decesso (a esclusione di 5 pazienti su 1061 nello studio di Million et al. 2020 e 2 pazienti su 405 nello studio di Zelenko et al. 2020).* I decessi sono comunque dovuti a COVID non ad HCQ.

1.2 Studi citati da AIFA

Elenchiamo di seguito i 22 studi utilizzati dall'AIFA per suffragare la decisione di vietare l'utilizzo di idrossiclorochina al di fuori di trial randomizzati, evidenziandone i limiti metodologici e l'irrelevanza in merito al criterio di validità esterna.

1. Il RECOVERY trial è condotto su ospedalizzati e ha come endpoint il tasso di mortalità e la durata di permanenza in ospedale. Il dosaggio di carico è di 2.000 mg, una *dose doppia rispetto alla dose massima della finestra terapeutica descritta in letteratura* (considerazioni analoghe valgono per il Solidarity, v. sotto). In questo trial il tasso di mortalità nei due gruppi - HCQ e controllo - è altissima, inspiegabile: 25,7% e 23,5% rispettivamente. Ad ogni modo i pazienti dello studio sono ospedalizzati e in fase avanzata, quindi i risultati non sono dirimenti rispetto al nostro oggetto di indagine (HCQ somministrato in fase precoce).

2. Skipper et al. 2020: si tratta di una pubblicazione tratta dallo stesso studio di Boulware et al. (v. sotto) che ne eredita pertanto tutte le imperfezioni metodologiche in termini di 1) misura dell'effetto: al livello base: —sintomi compatibili a quelli del COVID-19 e soggetti ad alto rischio di esposizione ovvero Covid confermato con test di laboratorio (solo il 58%); dopo il trattamento: misure soggettive di percezione della gravità dei sintomi; 2) di disegno di ricerca (reclutamento di soggetti sintomatici via internet, senza un supporto medico nella cura), 3) analisi dei dati: divisione in sottogruppi in modo da non ottenere significatività

statistica e misura dell'effetto in termini di differenza assoluta del rischio anziché relativa (v. sotto).

Nonostante gli endpoint utilizzati non mostrino differenza statistica significativa, nel gruppo placebo si sono verificati 10 ospedalizzazioni, tra cui un decesso, mentre nel gruppo HCQ le ospedalizzazioni sono state meno della metà, 4 e un decesso (non ospedalizzato). Il numero esiguo non consente di ottenere significatività statistica ma il trend è abbastanza indicativo ($p = 0.029$). Boulware è corresponding author sia di questo studio che di quello successivo, di cui è primo autore. Risulta dalla sua biografia pubblica e dalle dichiarazioni di interesse in calce agli articoli, che Boulware sia in patente conflitto di interessi, in quanto ha un rapporto strutturato di collaborazione con la Gilead, produttrice del farmaco remdesivir, di cui HCQ costituisce indubbiamente un potenziale concorrente. Nella sezione conflitti di interessi dell'articolo si dichiarano inoltre *finanziatori privati anonimi*.

3. Boulware et al. 2020: Lo studio di Boulware è stato analizzato anche da Watanabe (2020), che ne critica il disegno di ricerca, la misura dell'effetto e la scelta del test statistico. Il disegno di ricerca prevedeva il reclutamento via internet di soggetti asintomatici che si dichiaravano precedentemente esposti al virus tramite contatti della durata > 10 min. e distanza di meno di 0,6 m. (< 2 piedi) con persone positive al virus. I partecipanti venivano poi randomizzati e veniva loro spedito il pacco con idrossiclorochina (dosaggio 800 e poi 600 die) o placebo e istruzioni per la cura —fai da tel domiciliare (con un dosaggio piuttosto elevato rispetto ai protocolli utilizzati dai medici di medicina generale).

La misura dell'effetto era definita da —sintomi compatibili con il COVID, *nessun test diagnostico era previsto né all'inizio né al termine dello studio*. Questo inficia irrimediabilmente il test di Fisher in quanto la proporzione di infettati (sia tra i sintomatici che tra gli asintomatici) non può essere determinata con esattezza.

Tale difetto del piano di ricerca avrebbe potuto essere risolto in sede d'analisi dei dati adottando come misura dell'effetto la differenza relativa del rischio anziché quella assoluta.

La differenza relativa si calcola secondo la seguente formula:

ovvero:

$$\frac{D_r}{D_c} = \frac{N_r}{N_c} \cdot \frac{D_c}{D_r}$$

dove N = numero di pazienti nello studio.

Poiché N è presente sia al numeratore che al denominatore, si cancella. Quindi il fatto che in N possano esserci sia soggetti realmente infettati da COVID che non, influisce meno sulla misura di differenza utilizzata.

Invece la formula per la misura di differenza assoluta è la seguente:

Se aggiungessimo al campione un numero M di pazienti non infettati in ciascun gruppo (HCQ e controllo) D_r non ne sarebbe influenzata, mentre D_c lo sarebbe.

Effettivamente, utilizzando D_r sugli stessi dati forniti da Boulware et al. (anziché D_c come da loro analisi), il gruppo trattato con HCQ risulta avere un tasso di rischio in gravità dei sintomi ridotto del 12% nel gruppo HCQ.

Inoltre si critica l'utilizzo del test di Fisher per sottogruppi individuati post hoc, e non per l'intero campione prestabilito da protocollo (trattamento con HCQ da 1 a 3 gg dal momento della presunta esposizione); utilizzando tale gruppo il risultato sarebbe stato statisticamente significativo (come confermato anche dal Collectif France Soir 2020). A conferma di tale

risultato, giunge un'ulteriore —secondary analysis (Yang et al. 2020). Rianalizzando i dati gli autori rilevano una loro significatività statistica (p value 0.0496).

Oltre all'attenzione di varie secondary analysis, lo studio di Boulware è stato aspramente criticato nella sezione commenti della rivista (al momento 11) e nelle lettere all'editore (al momento tre). Tanto che l'editore del *New England Journal of Medicine*, pur non ritirando lo studio, si è visto costretto a pubblicare un editoriale in merito, identificandone le varie pecche metodologiche, soprattutto in merito al piano di ricerca (Cohen 2020).

4. Cavalcanti et al. È uno studio condotto su soggetti ospedalizzati di cui il 42% già in ossigeno-terapia al baseline. Non rilevanti ai nostri fini.

5. Abd-El Salam et al. stratificano 194 pazienti in tre sottogruppi, tale stratificazione non permette di ottenere significatività statistica. Dei tre sottogruppi, quello potenzialmente rilevante per il nostro caso (—mild severity), è estremamente esiguo numericamente: 23 pazienti assegnati al braccio HCQ e 39 al controllo.

6. TEACH Study: studio randomizzato condotto su 128 pazienti ospedalizzati, che, si ribadisce non sono il target da noi proposto. Notiamo che l'assenza di differenza di efficacia tra HCQ vs placebo riguarda anche gli effetti collaterali, per i quali lo stadio della patologia non svolge alcun ruolo (se non esacerbante). Questo studio è quindi rilevante ai fini della valutazione della sicurezza del farmaco in termini positivi.

7. Abella et al. 2020: Questo studio ha arruolato un numero esiguo di soggetti (64 nel gruppo HCQ e 61 nel gruppo di controllo). Si tratta di uno studio randomizzato interrotto precocemente. Vi si indagava l'effetto —profilattico, un effetto che non è dirimente né il —controllo della nostra tesi, basata su un altro razionale: l'idrossiclorochina funziona in fase precoce per effetto multiplo: antivirale, immunomodulante, e antitrombo. L'effetto —profilattico non è di interesse.

8. Solidarity: Studio su 11.266 pazienti randomizzati e di cui è stata analizzata la mortalità intraospedaliera. Lo studio prevede una dose di carico di 2.000 mg. Nella pubblicazione, tale dose viene giustificata facendo riferimento all'ascesso epatico amebico, ma in letteratura per questa patologia il dosaggio massimo die è di 1.000 mg. Dunque il dosaggio dello studio è esattamente doppio rispetto a quello massimo previsto dalla letteratura. Inoltre il setting dello studio è inadeguato allo scopo di stabilire le proprietà terapeutiche dell'HCQ nella fase precoce della patologia COVID-19. Infine, poiché lo studio mette a confronto varie opzioni terapeutiche oltre l'HCQ, come ivermectina e remdesivir, è difficile seguire la logica della decisione di continuare a permettere la prescrizione del remdesivir, che nello studio non ha ottenuto risultati più favorevoli dell'HCQ e al contempo di bandire l'utilizzo dell'HCQ.

9. Rajansingham et al. Si tratta di una delle tre pubblicazioni emerse dallo stesso studio di Boulware et al. Questa analizza i dati su 1483 operatori sanitari a rischio di aerosol da Covid 19. Purtroppo, per stessa ammissione degli autori, lo studio non può raggiungere significatività statistica, in quanto il campione non raggiunge il numero prestabilito necessario per poter osservare l'effetto terapeutico ad un tasso di contagio stimato del 10% (n = 3150). Gli autori analizzano comunque i dati risultanti dal campione n = 2271, che per forza non possono però raggiungere la significatività, indipendentemente dall'effetto reale dell'HCQ. I soggetti che risultano infettati da COVID (con conferma da test PCR o in base a sintomi —compatibili con il COVID) sono 29 nel gruppo HCQ con dosaggio una volta settimanale, 29 nel gruppo HCQ con dosaggio bisettimanale e 39 nel gruppo placebo. I numeri sono sottodimensionati per il test a due code con $\alpha = 0.025$ (per i due regimi di dosaggio), che gli autori si erano prefissati.

Va comunque sottolineato che la misura dell'effetto è molto rumorosa, come del resto in Skipper et al. e Boulware et al., le altre pubblicazioni che risultano dallo stesso studio (protocollo, disegno di ricerca e reclutamento soggetti). Rajansingham et al., Skipper et al. e

Boulware et al., dovrebbero essere considerate quindi non come studi separati e indipendenti, bensì come pubblicazioni diverse emerse da uno stesso studio.

10. Self et al. Studio randomizzato condotto in 34 ospedali su malati COVID-19 in gravi condizioni, di cui 20,1% in cura intensiva; 46,8% in ossigeno supplementare; 11,5% in ventilazione non invasiva o ossigenazione ad alto flusso; 6,7% in ventilazione invasiva o ossigenazione extracorporea. Pur trattandosi di uno studio metodologicamente ineccepibile, non è rilevante ai fini dell'identificazione degli effetti terapeutici dell'idrossiclorochina in cura precoce.

11. Mitja et al. Si tratta di uno studio randomizzato svolto in Catalogna, su 293 pazienti non ospedalizzati, trattati entro 5 giorni dalla comparsa dei sintomi (lievi) con idrossiclorochina (800 mg il primo giorno poi 400 mg al giorno per 6 giorni) o placebo, che valuta la riduzione di RNA virale nel tampone nasofaringeo come outcome primario e il peggioramento/risoluzione dei sintomi ed eventi avversi a 28 giorni come outcomes secondari. L'80% dei pazienti è rappresentato da personale sanitario. I risultati indicano che i pazienti trattati con idrossiclorochina non hanno un minor rischio di ospedalizzazione e riduzione dei tempi di guarigione rispetto al gruppo trattato con placebo, evidenziano però anche l'assenza di eventi avversi significativi correlati al trattamento (definiti come peggioramento di sintomo già presente o comparsa di nuovo sintomo). La casistica trattata con idrossiclorochina è di 136 pazienti; l'età media è relativamente bassa (media 41,6 anni) e non è specificata la tempistica tra la positività del primo tampone con cui i pazienti vengono segnalati per lo studio e il baseline, ma solo che la prima visita avviene entro 5 giorni dalla comparsa dei sintomi. Tutti questi elementi e il fatto che l'idoneità dei pazienti al reclutamento nello studio sia determinata da sintomi lievi, la cui risoluzione può verificarsi indipendente dall'uso di idrossiclorochina o placebo, possono indurre a pensare che l'assenza di una differenza significativa tra i due gruppi sia dovuta piuttosto a questi elementi. In effetti l'intervallo di confidenza relativo alla differenza del tasso di ospedalizzazione nei due gruppi, misurata in termini di risk ratio (RR) è piuttosto ampio (95% CI, .32 to 1.7).

12. Lane e t al. Valuta la safety di idrossiclorochina sola o con azitromicina su pazienti portatori di artrite reumatoide in terapie di breve e lunga durata. Il confronto non è con il placebo ma con un altro farmaco, la sulfazalasina, generalmente prescritta per lo stesso tipo di indicazione terapeutica. Per il confronto della terapia combinata HCQ+azitromicina, l'antibiotico alternativo prescelto è l'amoxicillina.

Nel breve termine (1-30 gg), che è quello che qui ci riguarda, HCQ risulta sicuro, mentre nel lungo termine, non rilevante per il nostro protocollo di cura, lo studio rileva problemi cardiotossicologici (nessun decesso) e prolungamento del QT. In combinazione con Azitromicina, la terapia con HCQ risulta meno sicura di quella con AZ. *Purtroppo il link al materiale supplementare che permetterebbe di esaminare l'analisi dei dati non risponde; ci limitiamo dunque ad una valutazione dello studio basata sull'articolo principale.*

La costruzione del lavoro è molto criticabile. I dati sono derivati retrospettivamente da data base di diverse nazioni che hanno strutture sanitarie molto diverse fra loro. Comprensibile un impiego dell'idrossiclorochina in cronico in questi pazienti; tuttavia, per giustificare l'aggiunta di azitromicina ci dobbiamo riferire a situazioni presumibilmente di sovrainfezioni acute. Quindi in questa raccolta dati si mescolano casi cronici e acuti legati a sovrainfezioni, per di più non riportando con esattezza il dosaggio dei vari farmaci.

A giudicare dalla Fig. 1, sembrerebbe che nel gruppo con idrossiclorochina vi siano più casi di pazienti in fase avanzata di insufficienza renale e pertanto maggiormente soggetti a mortalità cardiovascolare e ad ictus. Questo rende sbilanciato il confronto tra pazienti sottoposti a terapia con idrossiclorochina e gruppo di controllo. Lavoro pertanto con grandi numeri ma con misure molto –rumorose e analisi dei dati piuttosto ad hoc.

13. J Magagnoli et al. Studio retrospettivo su database elettronici degli ospedali Veterans americani. I soggetti pazienti entrati in ospedale entro a 24 ore dalla diagnosi COVID-19 .

Non è dato però sapere da quanto tempo avevano i sintomi e come erano stati trattati prima dell'ingresso in ospedale. Dalle tabelle che descrivono le caratteristiche cliniche dei pazienti, si rileva uno stato già piuttosto deteriorato di salute in tutti e tre i gruppi di comparazione (HCQ; HCQ+AZ, no HCQ): gli endpoint di interesse per lo studio sono la ventilazione e il decesso.

A partire dalla prima tabella si scopre che i pazienti rimasti in ospedale (quindi si presuppone più gravi) sono circa il 18% con la HCQ, 12% con HCQ + AZ e quasi il 30% nei controlli. Prolungando il follow up si sarebbero con grande probabilità invertiti i dati a sfavore del gruppo di controllo. Lo studio è stato finanziato, oltre che da enti pubblici di ricerca, anche nel quadro della IMI initiative, un fondo di ricerca co-finanziato dalla Federazione Europea delle Industrie Farmaceutiche. Nella sezione dedicata ai conflitti di interessi, gli autori dichiarano collaborazioni sistematiche con numerose case farmaceutiche. Questo vale per molti degli studi contrari all'HCQ.

14. Paccoud et al.: si tratta di uno studio retrospettivo, su un numero irrilevante di pazienti; il gruppo HCQ comprende circa 30 persone. Non ci sono le basi per poter valutare effetti né a favore né contro il farmaco.

15. Yu et al.: studio retrospettivo su 550 pazienti critici, ospedalizzati a Wuhan nel periodo 1 febbraio - 4 aprile 2020, trattati con HCQ ad un dosaggio di 400 mg /die. L'endpoint principale è la differenza nel tasso di mortalità del gruppo HCQ vs. controllo, quello secondario, la riduzione dei livelli di IL6 come indicatore dell'azione anti-infiammatoria del farmaco. I risultati sono estremamente positivi per entrambi gli endpoint. Il tasso di decessi nel gruppo è di 18.8% (9 su 48 pazienti), mentre quello del gruppo di controllo è del 47,4% (238 pazienti su 502) con un alto livello di significatività statistica ($p < 0.001$). I livelli di IL6 diminuiscono significativamente nel gruppo HCQ sia per il sottogruppo che parte con un livello $> 60 \text{ pg mL}^{-1}$ che minore di tale livello, in modo incrementale in funzione della durata della somministrazione, mentre aumenta nel gruppo di controllo. Gli autori testano ulteriormente la relazione tra HCQ e IL6 verificando se il livello di IL6 aumentava, interrompendo la somministrazione di IL6 (dechallenge). Anche questo test ha dato esito positivo, in quanto i livelli di IL6 aumentavano sistematicamente nei pazienti a cui si interrompeva la somministrazione di HCQ.

Gli autori hanno controllato per differenze di covariate al baseline e non ne rilevano alcuna ad eccezione di una differente proporzione di assunzione di interferone nei due gruppi ($p = 0.01$), quindi non si capisce come mai AIFA abbia ritenuto questo lavoro —difficilmente interpretabile per via di non specificate —bias.

16. Arshad et al.: analisi retrospettiva di 550 casi ricoverati in ospedale per grave insufficienza respiratoria, ove la malattia ha già procurato danni certi all'apparato respiratorio, tanto che è stato necessario il supporto respiratorio; pertanto si tratta di una tipologia di pazienti che non appartengono in nessun modo al setting delle cure domiciliari. La combinazione HCQ+Azitromicina era riservata a pazienti selezionati per gravità di COVID-19 (—The combination of hydroxychloroquine + azithromycin was reserved for selected patients with severe COVID-19).

Le curve di Kaplan–Meier mostrano tuttavia un tasso di sopravvivenza maggiore nei gruppi di pazienti trattati con HCQ o HCQ+azitromicina, rispetto ai gruppi non trattati con HCQ (o soltanto con azitromicina). Le curve mostrano anche che il tasso di sopravvivenza continua ad essere superiore nel gruppo HCQ rispetto agli altri gruppi fino a 28 giorni a distanza dell'ammissione in ospedale. La conclusione dello studio, sottolinea che l'inizio precoce della terapia, anche in pazienti così compromessi ha avuto indubbi vantaggi.

Segnaliamo anche come dato importante sottolineato dagli autori, il fatto che nessuno dei pazienti abbia avuto Torsade de Pointe. Questo va ad ulteriore conferma della sicurezza del trattamento anche in pazienti compromessi. Trattasi pertanto di studio positivo a favore di HCQ (sia in termini di riduzione mortalità che in termini di safety).

17. CORIST Study: Studio osservazionale su 3451 pazienti ricoverati in 33 centri in Italia. Il 76.3% dei pazienti è stato trattato con HCQ con una riduzione del 30% della mortalità e morbilità intraospedaliera (hazard ratio 0.70, CI 0.59-0.84). Pur con i limiti dello studio osservazionale, gli autori affermano la necessità di considerare HCQ come parte del trattamento di COVID-19: —HCQ use was associated with a 30% lower risk of death in COVID-19 hospitalized patients. Within the limits of an observational study and awaiting results from randomized controlled trials, these data do not discourage the use of HCQ in inpatients with COVID-19. CORIST Collaboration, 2020.

18. Catteau et al. Studio osservazionale con un campione molto importante di soggetti ospedalizzati: 8075 di cui 4542 in monoterapia HCQ e 3533 nel gruppo di controllo (—supportive care). I decessi sono stati registrati nel 17,7% dei soggetti del gruppo di trattamento vs. 27,1% del gruppo di controllo, tale differenza corrisponde ad un adjusted hazard ratio dello 0.684 (con intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.617-0.758), il che equivale ad una differenza del 30% in meno di mortalità per pazienti ospedalizzati che ricevono un trattamento HCQ. L'adjusted hazard ratio tiene conto dei possibili confonditori presi in esame, come comorbilità, età, fumo etc. (v. fig. 2). Si nota nel campione anche una differenza tra il sottogruppo di chi inizia la terapia nei primi 5 giorni dall'inizio dei sintomi rispetto a chi la inizia nei giorni successivi; ma l'adjusted hazard ratio rimane favorevole per l'HCQ anche nel secondo sottogruppo. Riproduciamo qui di seguito l'incidenza cumulativa della mortalità in funzione della durata della patologia, misurata mediante inverse propensity-weighted score, cioè tenendo conto delle differenze al baseline dei due gruppi (HCQ; controllo):

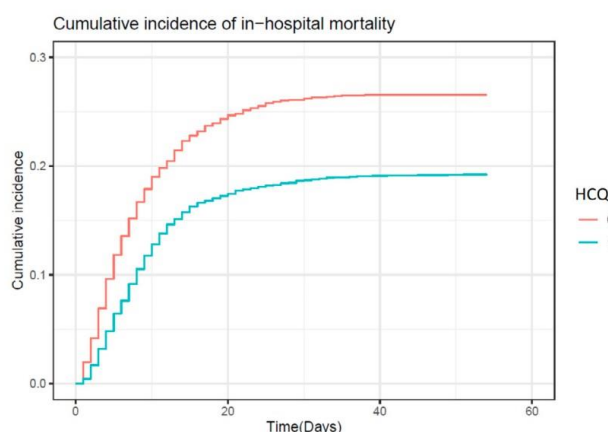


Fig. 3. Cumulative incidence of in-hospital mortality. Inverse propensity-weighted standardised cumulative incidence of in-hospital death according to treatment received: hydroxychloroquine (HCQ) (blue line) versus no-HCQ (red line).

In confronto con la mera terapia di supporto, un dosaggio basso di HCQ in monoterapia è associato, indipendentemente da altri possibili co-fattori, con una minore mortalità dei pazienti ospedalizzati per COVID-19.

Il report dell'AIFA qualifica questi risultati come difficilmente interpretabili perché i due gruppi (HCQ e controllo), erano diversi al —baseline, cioè all'inizio dello studio. Ma la misura utilizzata dagli autori ne ha tenuto conto, utilizzando un propensity-weighted score. Sembra quindi che l'AIFA non abbia forse saputo interpretare la descrizione metodologica dello studio: *"The propensity of HCQ treatment was estimated from those same baseline covariates (R package IPW v.1.0-11[23]). An inverse propensity-weighted standardised cumulative incidence of in-hospital death for each treatment was derived using R package RISCA v.0.8.2 [24]. The competing risks analysis was repeated for patients treated within or beyond 5 days of onset of symptoms. Sensitivity analyses were performed (Supplementary material): they considered additional adjustments in the model, missing data impact and*

possible immortal time bias associated with delayed treatment receipt. Analyses were performed in SAS Enterprise Guide 7.1 and in R 3.6.3.

19. Gentry CA et al.: studio retrospettivo di coorte condotto sui Veterani vivi al 1.3.2020 e con età maggiore di 18 aa in trattamento medico per artrite reumatoide, lupus e altra patologia reumatologica. Lo scopo era valutare l'effetto *profilattico* a lungo termine dell'HCQ nella prevenzione della infezione da SARS COV2 nel periodo tra 1.3.2020 e 30.6.2020. Sono stati studiati 10.703 pazienti in trattamento con HCQ vs 21406 di controllo. Nessuna differenza nello sviluppo dell'infezione (0.3% vs 0.4%). Non sono state identificate differenze negli esiti tra i due gruppi di coloro che hanno sviluppato una infezione attiva.

Aspetto interessante però è che la mortalità globale è stata inferiore nel gruppo trattato con HCQ ($p=0.0031$). Gli autori non trovano una spiegazione della riduzione della mortalità. Ovviamente, anche se non esplicitato, anche questo studio conferma la sicurezza di HCQ, nel lungo termine al dosaggio pari a 400 mg /die .

20. Yost et al. Review basata su una serie di studi controversi per il loro alto dosaggio (come il Solidarity e il Recovery) o irrilevanti perché eseguiti su pazienti in stadio avanzato della patologia o in profilassi. La review inoltre mette studi individuali, secondary analysis e meta-review alla pari inficiando il giudizio complessivo perché affetto da —doublecounting (alcuni studi sono inclusi sia singolarmente, che nelle meta-review citate). Problemi analoghi si riscontrano nella review successiva (Howard et al.).

21. Howard et al. Si tratta di una succinta analisi in cui si stilano raccomandazioni su una batteria di quesiti clinici in base ad una —BET (Best Evidence Topic Report); cioè un'analisi che privilegia il criterio di validità interna e si differenzia per questo dalla systematic review (un campionamento sistematico di tutti gli studi rilevanti sull'argomento). Data l'esiguità del numero di studi all'epoca in cui è stata redatta, l'analisi comprende in realtà studi di vario tipo, anche osservazionali e non controllati. Si tratta di studi su ospedalizzati in stadio avanzato della patologia (polmonite da COVID confermata e bisogno di ossigeno) e/o con dosaggi superiori al protocollo da noi proposto (600mg vs. 400mg). Negli studi con dosaggio e su sintomatologia moderata i risultati sono tutti positivi (Gautret et al. 2020 a, b). L'analisi include anche una —secondary analysis di uno degli studi che davano evidenza positiva (che ne refuta la significatività statistica): procedura assolutamente eterodossa e priva di qualsiasi razionale metodologico. Le raccomandazioni conclusive sono inficiate dalla forte selettività degli studi e dall'analisi distorta dei risultati degli studi inclusi.

22. Axfors et al. Trattasi di una metanalisi (preprint) che raccoglie 63 studi. Tuttavia gli studi che —pesano maggiormente per dimensione del campione sono il Recovery e il Solidarity che rappresentano il 67% del campione. La metanalisi ne sottolinea i dosaggi —relativamente alti, in realtà decisamente elevati rispetto allo standard: doppio del massimo stabilito per la finestra terapeutica. Il risultato atteso non può che essere negativo per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause; con un OR 1,11 (95% CI: 1.02, 1.20;).

1.5 Considerazioni farmacologiche

L'idrossiclorochina è farmaco noto da decenni per la terapia di pazienti con lupus eritematoso, artrite reumatoide e malaria proprio in virtù della sua efficace azione di riduzione dei livelli di anticorpi antifosfolipidi (E. Nuri et al., 2017). Studi in vivo e in vitro mostrano che l'HCQ è attiva contro il SARS-CoV-2 mediante inibizione della sintesi degli acidi nucleici, la glicosizzazione della proteina virale, la viral assembly e il rilascio del virus (Liu et al. 2020, Maisonnasse et al. 2020, Wang et al. 2020,). In particolare l'azione farmacologica della molecola è molteplice:

1. aumento del Ph endosomiale con conseguente inibizione della fusione tra membrana della cellula e virus;

2. inibizione della glicosilazione del recettore cellulare ACE2, che interferisce ulteriormente con il legame tra virus e recettore ACE2;
3. inibizione del trasporto del virus dall'endosoma all'endolisoma (richiesto per il rilascio del genoma virale all'interno della cellula);
4. effetti immuno-modulatori.

Neves et al. (2020) rileva una relazione di dose-response tra utilizzo di HCQ e entità dei sintomi, il che fornisce un'ulteriore prova dell'azione farmacologica del farmaco nel contrastare gli effetti del virus. Già nel 2005 diversi articoli pubblicati dal National Institute of Health nella rivista -Virology avevano rilevato l'efficacia e la sicurezza dell'HCQ verso il SARS-CoV-1 (Vincent et al. 2005, v. anche Rolain et al. 2007).

1.6 Sicurezza del farmaco

L'HCQ è un farmaco in commercio dal 1959 per malattie croniche. Diversi lavori hanno evidenziato la sicurezza di impiego dell'HCQ sia in terapie prolungate che in cicli terapeutici brevi con dosi non necessariamente elevate, anche di 200 mg 2 volte al giorno (M. Million et al Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Med Infect Dis 2020; 35:101738) La review di Risch (2020) presenta numerosi studi a supporto dell'assoluta sicurezza del farmaco, ovviamente se utilizzato a dosi terapeutiche e non somministrato a pazienti suscettibili di reazioni cardiotossiche. Il nostro protocollo prevede una durata del trattamento di *massimo 10 gg* per dosaggio 400 mg die.

Sentito per un'opinione sull'argomento, il presidente della Società italiana di Reumatologia, Prof. Roberto Gerli, ha confermato, testuali parole, che è "da 35 anni che lo usano e non hanno registrato effetti avversi significativi a livello cardiologico". Il farmaco è utilizzato attualmente in Italia da circa 60 mila pazienti affetti da artrite reumatoide o lupus. Il farmaco non comporta rischi significativi al dosaggio di 400 mg die. Un farmaco utilizzato da anni in terapie continuative non può avere un profilo di rischio negativo per terapie di breve durata come quella prevista dal nostro protocollo.

Il prolungamento dell'intervallo QT in sé e per sé non costituisce un evento avverso paragonabile agli esiti fatali dell'infezione da coronavirus se lasciata al suo corso in soggetti particolarmente fragili. Inoltre essendo il rischio cardiaco contemplato come controindicazione per l'HCQ, il medico curante ne tiene ovviamente conto nella decisione terapeutica.

Oltre alle garanzie sulla sicurezza dell'HCQ derivanti dall'uso prolungato e continuato per una vasta platea di pazienti affetti da artrite reumatoide o lupus, nel corso di decenni di circolazione, e alle indicazioni provenienti dagli studi sopra citati, un studio esplicitamente dedicato all'esame dell'associazione tra HCQ e rischi cardiaci (Pascarella et al. 2020), dimostra che l'uso di HCQ non è associato con lunghezza del QT in una grande coorte di pazienti SLE e RA.

Ancora recentemente i dati di sicurezza di HCQ sono stati presentati al Congresso Annuale dell'American College of Rheumatology in un lavoro dal titolo —HCQ use was not associated with QTc length in a large cohort of SLE and RA patients Park E, et al 2020 (studio su 681 pazienti: nessun riscontro di allungamento del QT).

Un altro report sulla sicurezza di HCQ in Covid 19 è pubblicato sulla rivista —New Microbe and New Infect 2020;37:100747) <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100747>

—Hydroxychloroquine is protective to the heart, not harmful: a systematic review.

E' una revisione degli studi reperibili sui principali motori di ricerca che ha incluso sia case reports, coorti prospettiche o retrospettive. Eccetto che per alcuni reports di effetti non gravi (allungamento QT nel 23% dei soggetti), HCQ è addirittura associata con un ridotta incidenza di eventi avversi cardiaci mortali. In particolare, nessun caso di morte correlata con la Torsione di punta, che invece ha avuto imponente risalto sui media. Sicura anche l'associazione con azitromicina. Il dato può stupire, ma in realtà coincide con altre osservazioni sulla sicurezza cardiologica di HCQ.

Secondo la revisione della letteratura, il farmaco riduce trombosi, in particolare coronarica e le aritmie. Interessante il riferimento a un lavoro di Hung del 2018 che descriveva un ridotto rischio di malattia coronarica in pazienti con artrite reumatoide in trattamento con HCQ. Secondo i dati Sharma nel 2016 (citato nella revisione) i pazienti con artrite reumatoide trattati con HCQ avevano un 72% di riduzione dei rischi cardiovascolari. Queste osservazioni spiegherebbero la ridotta mortalità globale dello studio di GENTRY et al. 2020, che ha analizzato HCQ in veterani affetti da malattie reumatiche dimostrando un aumento della loro sopravvivenza rispetto ai controlli, a parità di altri farmaci immunomodulanti e steroidi.

HCQ, concludono gli autori, non deve essere preclusa a pazienti COVID 19 per la paura di eventi cardiaci mortali che non sono dimostrati.

Gli autori, infine , si spingono addirittura a proporre HCQ come farmaco potenzialmente protettivo per trattare la malattia cardiaca COVID correlata.

Sintomi psichiatrici

Un capitolo a parte è rappresentato dall'allarme sul rischio di depressione e disturbi psicotici in pazienti trattati con HCQ, lanciato recentemente dall'EMA tramite il proprio comitato di sicurezza, a 198 dall'avvio di una revisione della letteratura a maggio 2020, sulla base di una segnalazione pubblicata dall'Agenzia del farmaco Spagnola a giugno 2020 (AEMPS (2020) Risulta però che l'agenzia si sia a sua volta basata su un totale di 6 casi trattati a dosaggi più elevati dello standard, almeno da quanto citato da EMA.

Il sito dell'Agenzia Spagnola, non riporta citazioni bibliografiche in merito ai casi segnalati e le uniche citazioni si riferiscono o a disturbi psichiatrici causati dalla pandemia o a precedenti lavori nel lupus (che tra l'altro, esso stesso si associa a patologia psichiatrica).

La comunicazione di questa allerta è stata diffusa con modalità insolita e inappropriata tramite agenzie di stampa, prima ancora che alla comunità scientifica.

Questa informazione ha generato stupore e incredulità nei pazienti che sono in trattamento da anni, mentre ha procurato allarme nella comunità e nei potenziali nuovi pazienti, o in coloro che sono in cura da tempi recenti (effetto nocebo).

Va anche fatto notare che il rischio di depressione con ideazione suicidaria è associato come evento raro in moltissimi farmaci di uso comune a cominciare da alcuni antibiotici, per passare agli antidepressivi, antiepilettici, etc. senza che per questo l'uso terapeutico di tali venga drasticamente circoscritto come sta avvenendo nel caso dell'HCQ.

In una revisione globale della letteratura in merito alla correlazione tra cloroquina e HCQ e disturbi psichiatrici, pubblicato su DRUG SAFETY da parte di un gruppo francese il 19.10.2020 (García et al. 2020) gli eventi psichiatrici rilevati globalmente su 1754 reports di utilizzo di HCQ sono 56, di cui solo 4 suicidi, 3 casi di autolesionismo, 12 casi di allucinazione.

Tali casi non trovano riscontri in bibliografia; mentre alcune voci bibliografiche dello studio risalgono agli anni '60 e vengono applicate dagli autori direttamente all'utilizzo di HCQ in nella terapia COVID-19, senza riferimento ad alcun articolo pubblicato specificamente in merito.

D#altro canto gli autori citano molti dati di letteratura che segnalano il rischio di distress psico-sociale, compreso il suicidio, conseguente alla pandemia COVID-19: Incertezza, ansia, isolamento sociale, problemi economici, come cause di disturbi psichiatrici — fattori ben descritti anche in un lavoro di Gunnel pubblicato su Lancet psychiatry nell'aprile 2020 e ripreso anche da Jama Psychiatry.

La cautela nel trattare pazienti psichiatrici, raccomandata dall'EMA, fa parte della buona pratica clinica di inquadramento del paziente, prima di prescrivere una qualunque terapia (ad es. un'aspirina in un paziente con storia di ulcera).

2. Punto di vista decisionale

Escluso il Remdisivir, che è oggetto di forti controversie (il cui utilizzo è stato recentemente ridimensionato anche da AIFA), e altri farmaci come l'eparina e il cortisone (anch'essi esclusi per il territorio dalle recenti Linee Guida Ministeriali), e gli antibiotici (ove presente componente batterica), che costituiscono lo scheletro della terapia combinata che proponiamo, al momento non esistono alternative valide all'utilizzo dell'HCQ, soprattutto nelle primissime fasi della patologia e in setting domiciliare.

La terapia diminuisce l'aggravarsi della patologia, quindi ha un valore molto alto dal punto di vista clinico in termini non solo di guarigione, ma di riduzione drastica di eventuali danni irreversibili che potrebbero presentarsi anche in chi guarisce dalla patologia, dopo averne subito gli effetti più drammatici.

Il fatto che l'idrossiclorochina impedisca l'aggravarsi della patologia, e quindi l'ospedalizzazione, offre anche enormi vantaggi dal punto di vista della tenuta del sistema sanitario e della spesa pubblica: si calcola approssimativamente 100 euro totali di cura con HCQ vs. 700- 2500 euro al giorno in ospedale, a seconda del setting assistenziale di ricovero.

Va anche ricordato che gli ospedali sono notoriamente un focolaio di diffusione molto considerevole della pandemia. Ridurre l'ospedalizzazione significherebbe perciò ridurre il contagio, proprio nei luoghi in cui questo è più pericoloso e diventa fatale.

Inoltre ridurre il ricovero ospedaliero di almeno una parte dei malati COVID, libera posti letto per malati non COVID, affetti da patologie ad alto impegno assistenziale e specialistico (cancro, cardiopatie, chirurgia etc.). tanto per fare alcuni esempi, nei primi sei mesi del 2020, sono stati eseguiti 1,400,000 screening oncologici in meno rispetto all'anno precedente e vi è un aumento della mortalità per cancro al colon dell'11,9% (e del 60% per malattie cardiovascolari).

Oltretutto si tratta di una terapia di breve durata; il che riduce la probabilità di effetti collaterali e la loro eventuale gravità. L'HCQ è un farmaco ormai collaudatissimo, utilizzato da decenni per l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso, senza particolari rischi cardiaci.

E' incomprensibile come l'idrossiclorochina possa avere un profilo di rischio positivo per l'artrite reumatoide (patologia cronica, ma non letale, che richiede l'uso continuato del farmaco) e lo stesso profilo sia negativo nei riguardi del COVID-19, il cui quadro clinico precipita velocemente e può essere letale, e il cui trattamento precoce con idrossiclorochina è limitato nel tempo.

La decisione dell'AIFA di proibire l'utilizzo dell'HCQ al di fuori dei trial clinici è in forte contrasto con molti principi deontologici della professione medica e norme decisionali nell'ambito dell'incertezza, come il principio di precauzione.

Di fronte all'assenza di ogni valida alternativa, e alla gravità di una patologia se lasciata al suo decorso naturale nei soggetti più deboli, è norma consolidata l'autorizzazione dell'uso —off-label di un farmaco, istituzionalizzata nel cosiddetto —uso compassionevole.

Qualsiasi siano i supposti effetti nocivi dell'HCQ, questi saranno sempre di minore entità rispetto all'esito fatale a cui la contrazione del virus conduce in soggetti particolarmente deboli.

AIFA ha approvato l'uso di HCQ sulla base dei dati favorevoli in Gazzetta Ufficiale del 17 marzo, concedendone la rimborsabilità tramite l'attivazione dell'assistenza domiciliare (ADI COVID), tutelando i medici nelle responsabilità. Tuttavia AIFA *non ha adeguatamente valorizzato* il ruolo di *tutte* le esperienze territoriali nella raccolta di dati utili a definire il valore terapeutico di HCQ in un momento in cui l'Italia era nell'occhio del ciclone. Dopo la determina in Gazzetta Ufficiale del 17 marzo 2020 si sono resi disponibili gli strumenti per un monitoraggio: la determina suggeriva la fornitura di HCQ in regime di assistenza domiciliare integrata, i cui esiti di intervento, per normativa, devono essere monitorati dai Distretti sanitari. Sarebbe stato sufficiente chiedere rendicontazione alle ASL per avere una casistica *real life* di migliaia di casi.

AIFA ha ritirato l'autorizzazione dopo meno di 2 mesi, sulla base della sola letteratura (studio di Mehra et al. 2020 pubblicato su Lancet e poi ritirato), senza ricorrere alle conoscenze maturate dai medici impegnati sul campo, quali sono i MMG del SSN. Essi

avrebbero potuto rispondere a domande chiave: HCQ è efficace nel ridurre il tasso di ospedalizzazione? Questo è ancora più incomprensibile dell'aver poi limitato l'uso del farmaco. Lascia poi molto perplessi il fatto che dopo l'allerta di sicurezza che aveva portato alla sospensione dell'erogazione, non si sia intrapresa una verifica dell'impatto della terapia con HCQ a livello di popolazione italiana.

Nella tabella sotto riportata ci sono le differenze evidenziate tra il periodo pre Covid-19, individuato nel trimestre dicembre 2019-febbraio 2020, e quello successivo, da marzo a maggio 2020 (Rapporto AIFA su consumo farmaci luglio 2020).

50

Tabella 1.1. Distribuzione dei principi attivi per variazione del consumo (confezioni per 10.000 abitanti die) tra il periodo pre e post COVID-19

Categoria	ATC	Periodo PRE COVID-19				Periodo POST COVID-19				Confronto		
		Confezioni x 10.000 ab die			media pre	Confezioni x 10.000 ab die			media post	delta assoluto pre-post (*)	delta relativo pre-post	p-value
		dic-19	gen-20	feb-20		mar-20	apr-20	mag-20				
azitromicina	J01FA10	0,24	0,46	0,46	0,39	1,93	1,36	0,15	1,15	0,76	195,40	0,000
Idrossi-cloroquina	P01BA02	0,01	0,01	0,02	0,01	0,64	0,93	0,28	0,61	0,60	4.661,67	0,000
mediprednisolone	H02AB04	1,03	2,13	1,64	1,60	1,50	1,74	1,82	1,69	0,09	5,33	0,169
tocilizumab IV	L04AC07	0,03	0,05	0,04	0,04	0,11	0,04	0,03	0,06	0,02	54,80	0,000
darunavir/cobicistat	J05AR14	0,03	0,05	0,04	0,04	0,10	0,04	0,02	0,05	0,01	29,42	0,000
anakinra	L04AC03	0,01	0,02	0,01	0,01	0,03	0,03	0,01	0,02	0,01	73,80	0,010
lopinavir/ritonavir	J05AR10	0,00	0,00	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01	0,00	97,64	0,003
baricitinib	L04AA37	0,01	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,01	0,02	0,00	17,46	0,003
sarilumab	L04AC14	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	60,10	0,001
colchicina	M04AC01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	70,36	0,057
ruxolitinib	L01XE18	0,02	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,00	6,72	0,195
canakinumab	L04AC08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	45,03	0,159
tofacitinib	L04AA29	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	8,44	0,954
eparine	B01AB12	3,45	6,06	5,21	4,90	5,93	5,14	2,78	4,62	-0,29	-5,90	0,329

(*) in ordine decrescente

Il consumo di HCQ è riportato +4661 %. Come mai AIFA non ha condotto uno studio di tossicità sui pazienti trattati, mentre ha recepito studi condotti all'estero in setting diversi a quelli strutturati in Italia?

2.1 Giudizio clinico e divisione delle competenze nel sistema sanitario

Il garante di una valutazione rischio-beneficio del farmaco *relativa al singolo paziente* è solo e soltanto il medico che lo ha in cura. È il medico che in base all'anamnesi, eventuali esami diagnostici e l'esame clinico del paziente può valutare se e quanto potrà beneficiare di un determinato farmaco. L'autonomia della scelta del medico non può essere superata da valutazioni rischio-beneficio relative alla popolazione o a classi di riferimento aspecifiche. Nell'EBM questo principio è garantito dal fatto che il giudizio clinico (una volta relegato al fondo della gerarchia), è stato già da anni rivalutato e inquadrato in un ruolo di sintesi delle evidenze scientifiche e di traduzione delle loro implicazioni cliniche per il paziente che si trova di fronte. Una volta esaminata l'informazione fornita dai vari studi disponibili, è il medico che in scienza e coscienza può e deve decidere la migliore terapia per il suo paziente. L'agenzia del farmaco o altri enti di sorveglianza e tutela della salute, pur chiamati a coadiuvare il medico nella scelta terapeutica, fornendo supporti informativi e raccomandazioni, non possono sostituirsi al medico in questa valutazione rischio-beneficio specifica.

Pur chiamata ad un compito di sorveglianza sul profilo rischio-beneficio del farmaco sulla popolazione generale, l'AIFA non può interferire in tale decisione individuale.

È inoltre difficile seguire la logica della decisione dell'AIFA di limitare l'utilizzo di HCQ all'interno di trial clinici.

Uno studio randomizzato sull'HCQ è impossibile nelle attuali circostanze per motivi clinici e organizzativi:

1. L'efficacia di HCQ si manifesta *entro il sesto giorno* dall'esordio dei sintomi, tuttavia:

- per uno studio clinico occorre stabilire la positività del soggetto mediante tampone molecolare e ottenerne il risultato immediatamente visto il rapido evolversi della patologia;
- nei casi più fortunati il tampone richiede una settimana per essere eseguito. In alcuni casi ci vogliono anche 15 giorni;
- i tempi tecnici per una randomizzazione centralizzata sono di una settimana, compreso il tempo per l'invio del placebo e del farmaco attivo;

Ci vorrebbero pertanto almeno 15 giorni per poter inserire i pazienti in studio, cioè tre volte la finestra temporale in cui HCQ può agire efficacemente. Il che renderebbe inutile il braccio di trattamento attivo.

2. Il territorio e molte realtà ospedaliere non sono strutturati per studi clinici randomizzati: non ci sono data managers e i MMG sono oberati di richieste di procedure informatiche. Le CRF aggraverebbero un lavoro sempre più complesso che rallenta in piena pandemia la difficile attività clinica.

3. I sistemi informatici di raccolta dati, anche istituzionali, sono carenti ovunque, ma soprattutto sul territorio.

Ne consegue che richiedere uno studio randomizzato sul territorio equivale ad un modo surrettizio di proibire la raccolta di ulteriore evidenza e quindi di stabilire i fatti.

3. Piano strategico. Etica della ricerca, conflitto di interessi e asimmetrie informative

Il florilegio di analisi secondarie sugli studi usciti in merito all'efficacia e alla sicurezza dell'HCQ mostra la consapevolezza da parte della comunità scientifica che la posta in gioco possa creare degli enormi incentivi finanziari e politici e distorcere l'evidenza.

L'evidenza è prodotta non più nel contesto neutrale di una spassionata ricerca teorica, bensì nella situazione concitata di un'emergenza globale, in cui enormi incrementi di budget per l'industria e grant di ricerca per gli scienziati possono costituire dei buoni moventi alle attività investigative e alla pubblicazione di risultati, indipendentemente dal loro contributo scientifico (Abbasi 2020). L'indagine scientifica è quindi sottoposta a pressioni che possono distorcerne i processi e i risultati. La denuncia in merito a tale dinamiche parte da lontano e si è recentemente manifestata anche nella cosiddetta —crisi della riproducibilità (Ioannidis, 2005; OSC 2015; Fang, Ferric C., R. Grant Steen, and Arturo Casadevall, 2012).

Sul BMJ Patricia J García, MD, già Ministro della Salute (Perù), segnala come la corruzione debba diventare oggetto di attenzione e area di studio da parte dei politici, dei ricercatori, dei finanziatori della ricerca al pari delle malattie. Il 10-25% dei costi mondiali della sanità sono stati assorbiti dalla corruzione (Garcia 2019). Esperti di etica e politica della scienza stanno sempre più denunciando il pericolo per la democrazia rappresentato dalla politicizzazione della scienza (Nature 2018, Saltelli et al. 2020; Benessia et al. 2016, Tallacchini, 2018, 2019; Jasanoff 2009; Iannuzzi 2018; Gainotti et al. 2008).

In queste circostanze è plausibile che le agenzie governative e sovranazionali possano essere vittime del fenomeno di —regulatory capture. Si tratta di un fenomeno ormai ben conosciuto in letteratura che descrive gli effetti di asimmetria informativa tra industria (in questo caso farmaceutica) e regolatore, a scapito di quest'ultimo, che si trova a dover decidere su questioni rilevanti per l'industria, con informazioni e criteri interpretativi dell'evidenza,

forniti da quest'ultima. In questo rapporto asimmetrico il regolatore non solo non è un decisore autonomo, in quanto dipende dall'industria come sua maggiore fonte di informazioni, ma finisce per assumerne la -forma mentis- assorbendone anche l'assiologia.

La stampa e i media subiscono ugualmente questo tipo di influsso, contribuendo così a convogliare l'opinione pubblica verso prese di posizione affini a quelle dell'industria e a fare pressione, a loro volta sul regolatore e sul legislatore.

Nel corso degli ultimi mesi sono stati pubblicati lavori che indirizzano l'attenzione alla qualità degli studi stessi e agli interessi che possono motivarli, proprio in relazione alla questione dell'efficacia dell'HCQ come terapia per il COVID-19 (v. Mazhar 2020). Roussel e Raoult (2020) studiano l'influenza dei conflitti di interesse sulle dichiarazioni pubbliche in relazione all'emergenza COVID, con particolare attenzione al caso Gilead. Il lavoro misura la correlazione tra i finanziamenti erogati a infettivologi universitari da parte dell'azienda farmaceutica da Gilead (produttrice di remdesivir) e la loro posizione pubblica in merito al potenziale competitor HCQ (la correlazione è statisticamente significativa con $p = 0.017$).

Regulatory Capture

Lo stato e le prospettive della teoria e pratica regolatoria mostrano la persistenza di alcuni temi e problemi di fondo di difficile soluzione, che dopo decenni di riflessione scientifica figurano ancora come «nervi scoperti» dell'attività regolatoria (Matteucci, 2020). Due di questi sono i fenomeni di conflitti di interessi e quelli conseguenti di cattura del regolatore. L'analisi dei casi di «cattura del regolatore» («regulatory capture», Dal Bó, 2006; Carpenter e Moss 2014) e, più in generale, la cattura di autorità o istituzioni pubbliche (OECD, 2017) ha ormai generato migliaia di contributi scientifici, sia teorici che empirici, appartenenti ad un ampio spettro di discipline accademiche (dal diritto all'economia, passando per le scienze politiche, la sociologia, l'epistemologia e le neuroscienze). La cattura del regolatore (in quanto decisore pubblico) può avvenire a varie intensità e, quando essa è «forte» (Croley, 2011), l'integrità e la correttezza delle decisioni pubbliche viene compromessa, in quanto essa non è più rivolta alla tutela e soddisfacimento di interessi generali (collettività), ma diventa funzionale agli interessi privati di specifici gruppi («rents»). Varie sono le cause ed i meccanismi istituzionali di generazione della cattura del regolatore (per una rassegna, Mitnick, 2011).

Innanzitutto, esiste un generale stato di asimmetria informativa che affligge il regolatore e gli esperti di cui esso si avvale, il quale trae origine da diversi fenomeni: la maggiore esperienza dell'industria regolata rispetto al regolatore (dovuta all'apprendere facendo, «learning by doing»), la difficile misurabilità dei fenomeni (specie quelli bio-medici), l'imperfezione dei processi di validazione sperimentale e di pubblicazione scientifica, e altri meccanismi di deficit di risorse pubbliche o inerzia istituzionale. Su questa base hanno facile gioco le suddette agende private portatrici di «interessi speciali». Queste agende private, rappresentando strategicamente (ad esempio, parzialmente) i vari elementi di rischio e di decisione, possono portare a decisioni pubbliche viziate o sub-ottimali in un'ottica pubblica, ancorché funzionali alle agende private. Un tale potere di condizionamento viene rafforzato dal fatto che in alcuni Paesi mancano specifici presidi normativi di trasparenza e regolazione delle attività di lobbying o di altri meccanismi di partecipazione dei portatori di interessi (ad esempio, quello delle «porte girevoli», in cui i regolatori vengono poi assunti dai regolati, LaPira e Thomas, 2017), con cui può venir limitata la frequenza della cattura «forte».

Come mostrato da una letteratura pluridecennale (per una rassegna recente, Dirindin et al. 2018), i precedenti fenomeni di asimmetria informativa, lobbying, porte girevoli, e conseguente cattura del regolatore sono particolarmente frequenti e forti nel mondo della sanità, a motivo della maggiore entità economica degli interessi in gioco, dell'emergenza in cui le decisioni sono spesso prese, delle maggiori risorse economiche possedute dall'industria privata (che gestisce in vario modo la conduzione della quasi-totalità dei trials clinici), della frequente limitatezza delle risorse a disposizione del regolatore, e dell'uso strategico fatto dall'industria privata della gerarchia delle evidenze scientifiche e delle pubblicazioni. Di

recente, la riflessione sui fenomeni di conflitto di interessi e di cattura è progredita verso un maggiore dettaglio normativo-istituzionale, ed ha incluso altri stakeholder (oltre al regolatore), e altri ambiti di formazione del consenso scientifico (dalla sponsorizzazione privata di eventi formativo-scientifici a quella della formulazione di linee guida di pratica clinica; Norris et al 2011). Anche in Italia sono stati rilevati episodi di cattura della stessa formazione e aggiornamento professionale biomedici, che sono tra i più difficili da individuale - e non meno perniciosi degli altri. Tra le proposte di soluzione avanzate in letteratura, c'è il rafforzamento di ricette già proposte in passato (ma rimaste perlopiù disapplicate): come la proibizione/limitazione delle sponsorizzazioni private di eventi scientifici biomedicali; o un maggior coinvolgimento delle stesse società scientifiche nel rilevamento e contrasto di detti conflitti di interesse e tentativi di cattura degli operatori dell'attività scientifica e professionale bio-medica (Rivoiro et al 2019).

Infine, occorre precisare che, seppur nei casi più gravi non manchino episodi di cattura tramite corruzione, concussione o peculato (come, ad esempio, nelle vicende culminate nella sentenza n. 5756 del 2012 di Cassazione, Sezioni Unite Civili), l'asimmetria informativa e le agende private possono indurre il regolatore in decisioni viziate o erranee quand'anche lo stesso agisse in perfetta buona fede. Per questo motivo, la teoria della cattura del regolatore postula varie condizioni affinché un determinato processo regolatorio sia più resistente alla cattura (Levi-Faur, 2011): apertura a portatori di interessi diversi, trasparenza documentale e accesso agli atti regolatori, uso del benchmarking internazionale per acquisire e valutare evidenze contrarie, ai fini di indagini suppletive.

4. Conclusioni

A seguito di un evento infettivo della portata attuale come il Covid 19, la sua rapidità di diffusione, il devastante impatto sulle strutture sanitarie sia ospedaliere che territoriali, gli enti regolatori, i network internazionali di ricerca (Cochrane in primis) non riescono a produrre linee guida e informazioni in tempo utile per orientare le cure di un numero enorme di pazienti che si ammalano, come spesso succede nelle malattie infettive che hanno rapidissima diffusione.

Le evidenze addotte a supporto della decisione AIFA della propria decisione, sono nella maggior parte dei casi, tratte da setting di cura ospedaliero, quando non addirittura di terapie intensive, dove è evidente la difficoltà di ottenere miglioramenti clinici rilevanti in pazienti con una compromissione sistemica non più gestibile. È paradossale, che visti tali risultati, giudicati scoraggianti dall'AIFA, questa decida di circoscrivere l'uso di HCQ all'interno dei trial clinici, che di fatto significa limitarne l'uso all'ambito ospedaliero. È di tutta evidenza invece che se la mortalità ospedaliera è quella degli ultimi giorni (900 decessi al giorno ca.) si capisce come le "cure" ospedaliere non siano sufficienti ad arginare la pandemia.

A fronte di oltre sei mesi di esperienza di questa malattia, diverse linee guida uscite hanno sconsigliato vivamente (quando non impediscono *ope legis*) qualsiasi trattamento domiciliare, come era stato messo in atto invece nella prima ondata della pandemia. Dall'analisi degli articoli presentati, emerge chiaramente che i malati tardivamente curati hanno una prognosi peggiore, perché se non si interviene tempestivamente, l'infezione virale scatena la tempesta citochinica, con meccanismi autoimmuni potenzialmente e mortali. Il ricovero ospedaliero difficilmente risolve il quadro.

L'elevata mortalità degli ultimi periodi dei malati COVID è verosimilmente collegata ad un mancato trattamento precoce della malattia.

Bisogna consentire, a questo punto della pandemia, la possibilità di curare a casa i pazienti, favorendo una diagnosi clinica, con farmaci di cui abbiamo sufficiente conoscenza per un uso diffuso e territoriale. Si tenga anche conto che in questi pazienti l'ospedalizzazione rappresenta di per sé un fattore di rischio di mortalità indipendentemente dalle cause del ricovero (infezioni intercorrenti ospedaliere, polmoniti ab ingesti, difficoltà nel seguire pazienti disorientati, confusi, ipossiemic...).

In questa ottica inoltre si consideri che da decenni l'impiego dell'HCQ viene consentito e consigliato in sicurezza come profilassi per la malaria — anche per periodi prolungati — in persone sane, che l'assumono senza controllo medico; ovvero come terapia continuata per patologie croniche, come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso, e lo si vuole proibire invece per una patologia che, lasciata sola, ha un esito fatale e per un trattamento della durata di massimo 10gg che può modificare favorevolmente le sorti della malattia.

Roma, 7 dicembre 2020
In fede

Prof Alessandro Capucci, cardiologo
già Direttore della Scuola di Specialità in Malattie Cardiovascolari presso l'Università Politecnica delle Marche e direttore della Clinica di Cardiologia Ospedale Torrette in Ancona.
Già Direttore delle Scuole di Specialità di Chirurgia Toracica e Chirurgia Vascolare presso l'Università Politecnica delle Marche.

Prof. Luigi Cavanna, oncologo
Direttore Dipartimento di oncologia-ematologia. Azienda USL di Piacenza.

Dott.ssa Paola Varese, oncologa
Direttore SC Medicina e DH oncologico ASLAL Piemonte Presidio Ovada

Bibliografia

Abbasi 2020 <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4425> : Covid-19: politicisation, corruption, and suppression of science. BMJ 2020;371:m4425 Editorial

ABC Eyewitness News. Coronavirus news: Long Island doctors embrace combination drug therapy in fighting COVID-19. New York, NY: American Broadcasting Company; 2020. <https://abc7ny.com/coronavirus-treatment-long-island-news-nassau-county/6093072/>. Accessed April 14, 2020.

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. *JAMA Intern Med*. Published online September 30, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6319

AEMPS (2020): Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>

Aronson J.K., M. Hauben (2006) Anecdotes that provide definitive evidence. BMJ, 333 (16): 1267-69.

Arshad et al. (2020) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7330574/>

Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al. (2020) 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>

Barbosa Esper R, Souza da Silva R, Costa Oikawa FT, et al. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. 2020. <https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf>. Accessed April 30, 2020

Benessia A, Funtowicz S, Giampietro M et al. The Rightful Place of Science: Science on the Verge. Tempe (AZ), Consortium for Science, Policy, & Outcomes, 2016

Boulware, D. R., Pullen, M. F., Bangdiwala, A. S., Pastick, K. A., Lofgren, S. M., Okafor, E. C., ... & Engen, N. W. (2020). A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. DOI: [10.1056/NEJMoa2016638](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638)

Capucci, Alessandro; et al —Low hospitalization rate without severe arrhythmias: a prospective survey on 350 patients early home treated with hydroxychloroquine during COVID-19 pandemic, *Journal of Cardiovascular Medicine*: November 2020 - Volume 21 - Issue 11 - p 922-923 doi: 10.2459/JCM.0000000000001061 Capucci

Carpenter D.P., Moss D.A (2014), *Preventing regulatory capture: Special interest influence and how to limit it*, New York: Cambridge University Press

Cassone et al. 2020: Low dose hydroxychloroquine is associated with lower mortality in COVID-19: a meta-analysis of 26 studies and 44,521 patients
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.01.20223958v1.full.pdf>

Catillon M, Zeckhauser R. Unleash the data on COVID-19. Boston, MA: Mossavar-Rahmani Center for Business and Government, John F. Kennedy School of Government, Harvard University; 2020. https://www.hks.harvard.edu/centers/mrcbg/news-events/COVID_Zeckhauser. Accessed April 30, 2020.

We support the well-intentioned RCTs already underway in many medical centers. But tens of thousands will die before we have their results. In the meantime, anecdotal success stories, physicians' highly personal experiences, and informal information networks are serving as the basis for widespread adoption of treatment protocols.

Catteau L, Dauby N, Montourcy M, Bottieau E, Hautekiet J, Goetghebeur E, van Ierssel S, Duysburgh E, Van Oyen H, Wyndham-Thomas C, Van Beckhoven D; Belgian Collaborative Group on COVID-19 Hospital Surveillance (2020) Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J Antimicrob Agents*. Oct;56(4):106144. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106144. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853673; PMCID: PMC7444610.

Luigi Cavanna, Chiara Citterio, Ilaria Toscani, Cosimo Franco, Andrea Magnacavallo, Serena Caprioli, Evelina Cattadori, Camilla Di Nunzio, Roberto Pane, Roberta Schiavo, Claudia Biasini & Massimo Ambroggi (2020). Cancer patients with COVID-19: a retrospective study of 51 patients in the district of Piacenza, Northern Italy, *Future Science*: <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0157>

CEBM (2020) Linee guida del Center for Evidence Based Medicine, Oxford: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/making-a-decision#:~:text=External%20validity%20refers%20to%20the,on%20what%20the%20investigators%20did.>

Cohen MS. (2020) Editorial - Hydroxychloroquine for the Prevention of Covid-19 - Searching for Evidence. N Engl J Med (2020). DOI: 10.1056/NEJMe2020388.

Le Collectif Citoyen France Soir (2020) Le diable est VRAIMENT dans le détail, après The Lancet, nous remettons en cause le New England Journal of Medicine. France Soir, 4 Juin 2020: <http://www.francesoir.fr/societe-sante/le-diable-est-vraiment-dans-le-detail-apres-lancet-nous-remettons-en-cause-le-new>

CORIST Study [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(20\)30335-6/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(20)30335-6/fulltext)

Croley S.P., (2011), —Beyond Capture: Towards a New Theory of Regulation, in: Levi-Faur D., (2011), *Handbook on the Politics of Regulation*, E. Elgar

Dal Bó, E. (2006), —Regulatory Capture: A Review, *Oxford Review of Economic Policy*, vol. 22, n. 2, pp. 203-225.

D'Arminio Monforte A, Tavelli A, Bai F, Marchetti G, Cozzi-Lepri A. Effectiveness of hydroxychloroquine in COVID-19 disease: A done and dusted deal?. *Int J Infect Dis.* 2020;99:75-76. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.056

Dirindin N, Rivoiro C., De Fiore L. (2018) *Conflitti di interesse e salute. Come industrie e istituzioni condizionano le scelte del medico*, Bologna: Il Mulino

Fang, Ferric C., R. Grant Steen, and Arturo Casadevall, 2012, —Misconduct Accounts for the Majority of Retracted Scientific Publications, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(42): 17028–17033. doi:10.1073/pnas.1212247109

Gainotti S, Moran N, Petrini C, Shickle D. Ethical Models Underpinning Responses to Threats to Public health: A Comparison of Approaches to Communicable Disease Control in Europe. *Bioethics* 2008;22(9):466-76.

Garcia (2019) Published: November 27, 2019 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32527-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32527-9) VOLUME 394, ISSUE 10214, P2119-2124, DECEMBER 07, 2019 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32527-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32527-9/fulltext) —Corruption in global health: the open secret

Garcia, P., Revet, A., Yrondi, A. et al. Psychiatric Disorders and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A VigiBase Study. *Drug Saf* 43, 1315–1322 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01013-3>

Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. (2020a) Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101663

Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. (2020b) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;2020:105949

Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print March 20, 2020]. *Int J Antimicrob Agents.* (doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949).

Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349–51

Gunnell pubblicato su Lancet psychiatry nell'aprile 2020 e ripreso anche da Jama Psychiatry (JAMA Psychiatry. 2020;77(11):1093-1094. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.1060).

Hauben M, Aronson JK (2007) Gold standards in pharmacovigilance: the use of definitive anecdotal reports of adverse drug reactions as pure gold and high-grade ore. *Drug Saf.* 2007;30(8):645-55.

Howard L, Baombe J, Reynard CBET 2: Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 *Emergency Medicine Journal* 2020;37:451-453.

Huang M, Tang T, Pang P, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(4):322-325. doi:10.1093/jmcb/mjaa014

Iannuzzi A. L'obbligatorietà delle vaccinazioni a giudizio della Corte costituzionale fra rispetto della discrezionalità del legislatore statale e valutazioni medicostatistiche. *Consulta Online* 2018;1:87-96

International Journal of Infectious Diseases 2020 - Use of hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: How good is the quality of randomized controlled trials? doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1470>

Ioannidis, John P. A., 2005, -Why Most Published Research Findings Are False, *PLoS Medicine*, 2(8): e124. doi:10.1371/journal.pmed.0020124

Jasanoff S. The Essential Parallel between Science and Democracy. *Seed Magazine*, February 17, 2009, http://seedmagazine.com/content/article/the_essential_parallel_between_s... (ultimo accesso: 6 gennaio 2019)

Journal of Cardiovascular Medicine
https://journals.lww.com/jcardiovascularmedicine/Fulltext/2020/11000/Low_hospitalization_rate_without_severe.15.aspx

Ladapo et al. 2020: J. A., McKinnon, J. E., McCullough, P. A., & Risch, H. (2020). Randomized Controlled Trials of Early Ambulatory Hydroxychloroquine in the Prevention of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death: Meta-Analysis. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.30.20204693v1>

LaPira T., Thomas H.F., (2017), *Revolving Door Lobbying: Public Service, Private Influence, and the Unequal Representation of Interests*, Lawrence: University Press of Kansas

Levi-Faur D., (Ed.) (2011), *Handbook on the Politics of Regulation*, E. Elgar

Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16

Lover AA. Quantifying treatment effects of hydroxychloroquine and azithromycin for COVID-19: a secondary analysis of an open label non-randomized clinical trial (Gautret et al, 2020). *MedRXiv.* 2020. (doi: [10.1101/2020.03.22.20040949](https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040949)). Accessed April 10, 2020.

Luco, J. (2020). Hydroxychloroquine as Post-Exposure Prophylaxis for Covid-19: Why simple data analysis can lead to the wrong conclusions from well-designed studies

Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature*. 2020;585(7826):584-587

Matteucci, N. (2020), -The State and Prospects of Regulation: A Long Term Perspective on Italy and Beyond, *L'Industria*, n. 3, pp. 479-508

McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies *BMJ* 1999; 319(7205):312-315

Mehra, M. R., Desai, S. S., Kuy, S., Henry, T. D., & Patel, A. N. (2020b). Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *New England Journal of Medicine*. DOI: [10.1056/NEJMoa2007621](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621)

Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F., & Patel, A. N. (2020). Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

Million M, Lagier J-C, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France [published online ahead of print May 5, 2020]. *Travel Med Infect Dis*. (doi: [10.1016/j.tmaid.2020.101738](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738))

Mitnick, B., (2011), —Capturing ‘Capture’: Definition and Mechanisms, in: Levi-Faur D., (2011), *Handbook on the Politics of Regulation*, E. Elgar

Montori VM, Jaeschke R, Schunemann HJ, Bhandari M, Brozek JL, Devereaux PJ et al Users’ guide to detecting misleading claims in clinical research reports *BMJ* 2004; 329(7474):1093-1096

Nature 2018. Editorial: Laws are not the only way to boost immunization. 553:249-50.[doi: https://doi.org/10.1038/d41586-018-00660-y](https://doi.org/10.1038/d41586-018-00660-y)

Fabricio S Neves, Dose-response effects of hydroxychloroquine on prophylaxis against SARS-CoV-2 / COVID-19 infection, *Clinical Infectious Diseases*, , ciaa1807, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1807>

Norris S.L., Holmer H.K., Ogden L.A., Burda B.U. (2011), —Conflict of interest in clinical practice guideline development: a systematic review, *PLoS One*.;6(10):e25153

Nuri et al. (2017) Long term use of Hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome, *Immunologic Research* 2017;65:17-24)

OECD (2017), *Preventing Policy Capture: Integrity in Public Decision Making*, OECD Public Governance Reviews, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264065239-en>

Open Science Collaboration (OSC), 2015, —Estimating the Reproducibility of Psychological Science, *Science*, 349(6251): 943–951. doi:10.1126/science.aac4716

Pascarella et al. <https://doi.org/10.1111/joim.13091> *Intern Med*. 2020 May 13 : 10.1111/joim.13091. doi: 10.1111/joim.13091 [Epub ahead of print]: COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review

Prodromos e Rumschlag (2020) —Hydroxychloroquine is effective, and consistently so when provided early, for COVID-19: a systematic review| <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297520301281>
<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100776>

Rajansingham: Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.18.20197327>

Rivoiro C., De Fiore L. Dirindin N, (2019), —Società scientifiche e governo dei conflitti di interessi, *Recenti Progressi in Medicina*, Vol. 110, n.3, pp. 113-114

Rolain J-M, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30: 297-308. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015>

Rothwell PM External validity of randomised controlled trials: –to whom do the results of this trial apply?| *Lancet* 2005; 365(9453):82-93

Savarino (2020) *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* (2020) 45:715–723 <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00640-6>

Schünemann H., Brożek J., Guyatt G., Oxman A. (eds.) (2013) *GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Chapter. 5.2.3 Indirectness of Evidence*, <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>

ScienceDirect - Influence of conflicts of interest on public positions in the COVID-19 era, the case of Gilead Sciences <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100710>

Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. (2020) Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165–2176. doi:10.1001/jama.2020.22240

Solidarity: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1> –Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results|

Stroppa, E. M., Toscani, I., Citterio, C., Anselmi, E., Zaffignani, E., Codeluppi, M., & Cavanna, L. (2020). Coronavirus disease-2019 in cancer patients. A report of the first 25 cancer patients in a western country (Italy). *Future oncology (London, England)*, 16(20), 1425–1432. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0369>

Tallacchini MC (2019) Vaccini, scienza, democrazia. *Epidemiol Prev*; 43(1): 11-13. Doi: 10.19191/EP19.1.P11.011

Tallacchini M. Il governo della scienza dall'autoreferenzialità alle interazioni sistemiche tra scienza, policy e democrazia. *Rivista di Filosofia Neo-Scolastica* 2018;CX,4:727-35

Mohammad Tarek and A. Savarino *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* (2020) 45:715–723 <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00640-6>:
Discussione su plausibilità farmacologica di HCQ nel covid

(Ulrich RJ et al. 2020): Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients Open Forum Infectious Diseases, Volume 7, Issue 10, October 2020, ofaa446, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa446>

Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005; 2:69

Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30(3):269-271

Watanabe, M. (2020). Efficacy of Hydroxychloroquine as Prophylaxis for Covid-19. *arXiv preprint arXiv:2007.09477*

Yang, A. C., Liu, Y., Shao, Y., Yang, C., Xu, J., & Yang, B. (2020). Hydroxychloroquine and Interferons for the Prophylaxis and Early Treatment of Covid19-Current Clinical Advances. *J Clin Cell Immunol*, 11, 596.

<https://www.longdom.org/open-access/hydroxychloroquine-and-interferons-for-the-prophylaxis-and-early-treatment-of-covid19current-clinical-advances.pdf>:

Jennifer Yost, Itziar Etxeandia-Ikobaltzeta, Linda L. Humphrey, et al. (2020) Update Alert 2: Should Clinicians Use Chloroquine or Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin for the Prophylaxis or Treatment of COVID-19? Living Practice Points From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;173:W88-W89. [Epub ahead of print 30 July 2020]. doi:10.7326/L20-1007

Yu et al.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228868/>

Yu, B., Li, C., Chen, P., Zhou, N., Wang, L., Li, J., Jiang, H., & Wang, D. W. (2020). Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Science China. Life sciences*, 63(10), 1515–1521. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1732-2>

Zelenko V. To all medical professionals around the world [letter]. 2020. <https://docs.google.com/document/d/1pjgHlqIZuKOziN3txQsN5zz62v3K043pR3DdhEmcos/>. Accessed April 28, 2020