

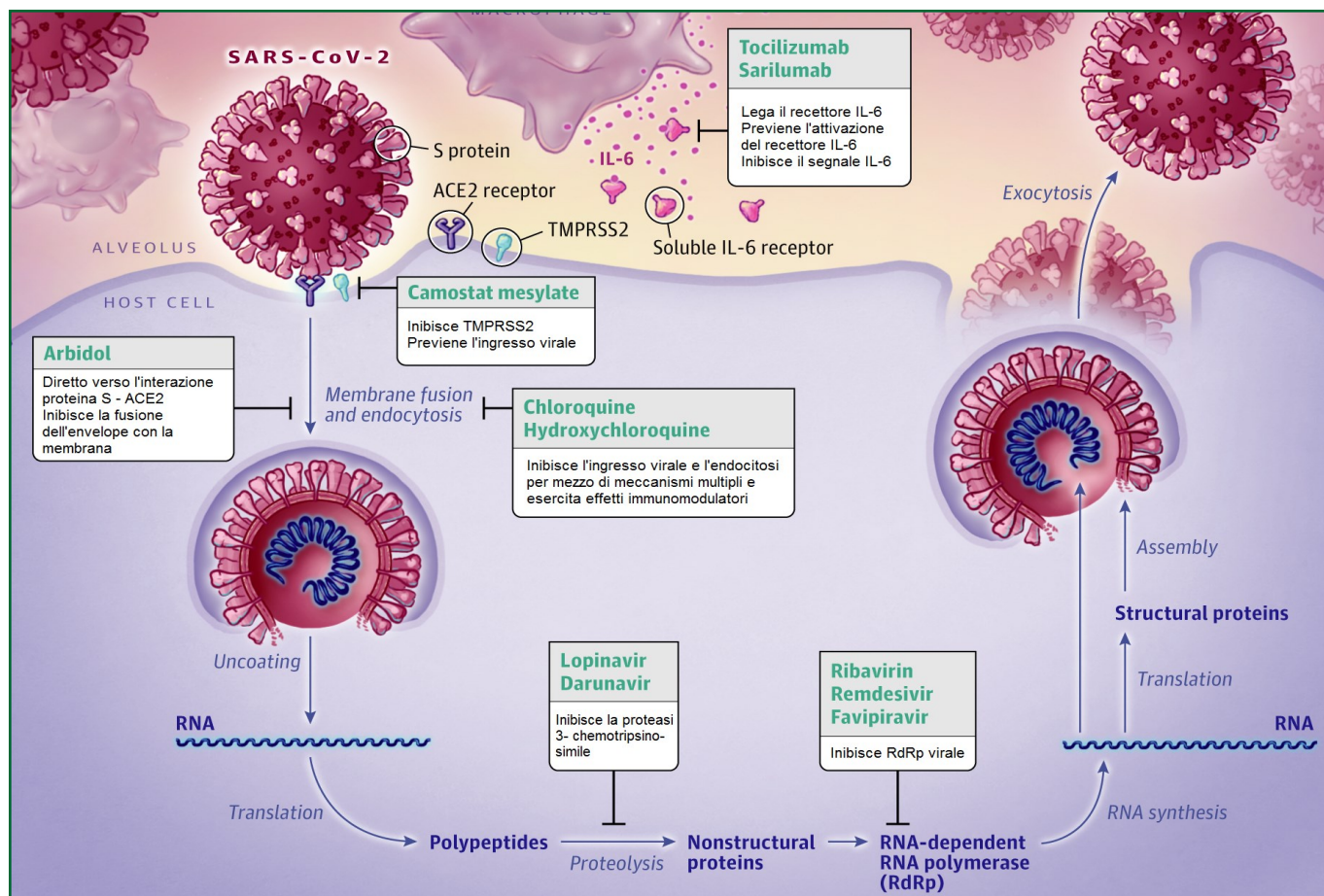
Covid-19 e sperimentazioni cliniche: stato dell'arte

Fin da subito la ricerca di terapie per i pazienti affetti da Covid-19 si è basata da un lato sull'identificazione di antivirali che possano ridurre la replicazione virale e dall'altro su farmaci che possano contrastare la risposta infiammatoria dell'ospite.

Durante la pandemia, AIFA si è occupata di garantire l'accesso alle cure al maggior numero possibile di pazienti e allo stesso tempo di prevenirne un uso inappropriato e ridurre il rischio di effetti avversi. Diversi farmaci autorizzati per altre patologie sono entrati in uso *off-label* nella pratica clinica per trattare i pazienti colpiti da Covid-19, fino a diventarne lo standard di cura, nonostante la scarsità di dati a favore della loro efficacia. Tra questi, l'antireumatico idrossiclorochina, gli antivirali lopinavir/ritonavir e darunavir/cobicistat, l'antibiotico azitromicina e le eparine a basso peso molecolare. L'AIFA ha redatto delle linee guida per il loro utilizzo e fornito delle avvertenze riguardo a controindicazioni e possibili interazioni farmacologiche. La ricerca farmacologica, sia preclinica che clinica, ha avuto un'accelerazione mai vista prima, a partire dalla semplificazione dell'iter burocratico di approvazione delle sperimentazioni. Dopo una valutazione preliminare da parte della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA, gli studi sono stati valutati dal Comitato Etico unico nazionale dell'Istituto per le Malattie Infettive "L. Spallanzani". Fino ad ora, l'AIFA ha approvato 41 sperimentazioni cliniche.

Tra i farmaci oggetto di studio l'idrossiclorochina ha riscosso molto successo al punto da essere inclusa in ben 5 sperimentazioni in Italia. Tuttavia, nonostante i risultati promettenti in vitro, non ha finora dimostrato maggiore efficacia rispetto al placebo nel ridurre il rischio di ospedalizzazione nei pazienti con sintomi moderati o nell'abbreviare il tempo di risoluzione dei sintomi.

Anche la combinazione lopinavir/ritonavir non ha dimostrato efficacia, soprattutto perché le concentrazioni raggiunte in vivo ai dosaggi usati per l'HIV non sono capaci di inibire il virus. Tra i farmaci antivirali, remdesivir ha dimostrato una discreta efficacia ed è stato approvato con procedura d'urgenza sia da FDA che da EMA. Il trial RECOVERY coordinato dall'Università di Oxford ha dimostrato l'efficacia dell'uso degli steroidi, in particolare il desametasone, che si è rivelato in grado di ridurre di un terzo le morti nei pazienti ospedalizzati, tuttavia, in Italia non è stato oggetto di studi clinici, nonostante il suo ampio uso negli



Modificato da: Sanders JM et al. JAMA 12 maggio 2020

ospedali COVID. L'uso di [eparine a basso peso molecolare](#) è efficace nel ridurre il rischio di trombosi ed embolie polmonari causate dallo [stato iper-coagulativo](#) che si verifica nei pazienti gravi. Infine, dal plasma di individui gravemente contagiati sono stati identificati anticorpi in grado di arrestare l'infezione delle cellule ospiti attraverso il blocco esercitato su diversi siti di azione, meccanismo che apre le porte ad ulteriori prospettive terapeutiche.

Oltre a contrastare direttamente l'infezione virale, particolare attenzione è stata posta sulla [flogosi](#), che nell'infezione da SARS-CoV-2 sembra svolgere un ruolo fondamentale. Il virus induce infatti una risposta immunitaria dell'ospite eccessiva e aberrante associata ad una grave polmonite interstiziale potenzialmente letale. In molti pazienti, soprattutto nelle forme gravi di malattia, l'infezione è associata ad una ["tempesta citochinica"](#), un incremento delle concentrazioni plasmatiche di numerose citochine che sembra rappresentare uno dei più importanti fattori prognostici negativi.

Fin da subito l'attenzione si è concentrata sul [tocilizumab](#), anticorpo monoclonale diretto contro il recettore umano dell'interleuchina 6 (IL-6), già in uso in ambito reumatologico, in seguito alle [osservazioni preliminari fornite da ricercatori cinesi](#). L'IL-6 rappresenta uno dei mediatori dell'infiammazione che origina in seguito alla risposta immunitaria contro il virus a livello degli alveoli polmonari, rappresentando quindi un potenziale bersaglio terapeutico. Gli studi sul tocilizumab hanno tuttavia prodotto risultati inconcludenti: lo studio non comparativo di fase II TOCIVID-19 ha evidenziato risultati incoraggianti, ma non definitivi, con una possibile moderata riduzione della mortalità nei pazienti trattati a 30 giorni (22,4% rispetto a una letalità ipotizzata a priori superiore al 30%). Per contro, nessun beneficio è emerso dallo studio randomizzato RCT-TCZ-COVID-19 che ha valutato l'efficacia del tocilizumab somministrato in fase precoce, rispetto alla terapia standard in pazienti affetti da polmonite da Covid-19 di recente insorgenza che richiedevano assistenza ospedaliera, ma non procedure di ventilazione meccanica invasiva o semi-invasiva. Nell'ambito del trattamento dei pazienti con Covid-19, tocilizumab si deve considerare quindi come un farmaco sperimentale, il cui uso deve essere limitato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati.

Sono stati approvati altri studi su farmaci che agiscono sulla via di segnalazione mediata dall'IL-6: sarilumab, anticorpo monoclonale dal meccanismo analogo al tocilizumab, e siltuximab, che invece agisce legandosi all'IL-6 impedendone l'interazione col suo recettore.

Altre potenziali strategie terapeutiche si basano sulla modulazione su più punti delle diverse tappe della cascata citochinica responsabile della tempesta infiammatoria, attraverso farmaci aventi come bersaglio la via dell'interleuchina 1 (anakinra e canakinumab); farmaci anti-interferone γ (emapalumab); inibitori selettivi delle Janus Kinasi o JAK inibitori (baricitinib, tofacitinib); inibitori

allosterici non competitivi di CXCR1 e CXCR2, recettori di CXCL8 (reparixin); farmaci che agiscono sul fattore di crescita del tessuto connettivo, la cui inibizione potrebbe mitigare la fibrosi interstiziale nella fase post-acuta dell'infezione (pamrevlumab); anticorpi monoclonali contro il fattore stimolante le colonie granulocitarie-macrofagiche, citochina con proprietà pro-infiammatorie che può amplificare l'infiammazione tissutale (mavrilimumab).

[Di recente sono stati approvati](#): uno studio che valuta l'effetto della somministrazione di [immunoglobuline umane polivalenti](#) ad alte dosi in aggiunta ad eparina a basso peso molecolare, e quattro studi randomizzati su efficacia e sicurezza di: acalabrutinib, un inibitore delle tirosin chinasi di Bruton; interferone $\beta 1a$, citochina dagli effetti antivirali, antiproliferativi e immuno-modulatori; ivermectina, farmaco che inibisce la produzione delle citochine infiammatorie indotta da lipopolisaccaridi; ABX464, una molecola i cui dati in vitro indicano possibili effetti antivirali e di riduzione della risposta infiammatoria aberrante.

Al momento sono disponibili solo dati parziali in quanto pochi studi hanno completato l'arruolamento dei pazienti. Inoltre, è da sottolineare che la maggior parte dei farmaci è stata testata su pazienti ospedalizzati più o meno gravi, a fronte di una minoranza indirizzata verso pazienti non ospedalizzati.

La sicurezza dei farmaci in studio è un fattore fondamentale da tenere in considerazione, siano essi utilizzati off-label che all'interno di un trial clinico. È noto ad esempio che [l'idrossiclorochina può provocare reazioni avverse anche gravi](#), tra cui ipoglicemia, insufficienza epatica, insufficienza renale, alterazioni all'ECG (prolungamento dell'intervallo QT), reazioni cutanee e oculari. È inoltre controindicata nei G6PD-carenti. A tal riguardo, ha suscitato molto clamore lo [studio pubblicato su Lancet](#) il 22 maggio e in seguito ritrattato dagli autori e ritirato, che sembrava evidenziare un tasso di mortalità maggiore nei soggetti sottoposti al trattamento con idrossiclorochina e clorochina. Lo studio ha rivelato problemi sull'affidabilità e l'appropriatezza dei dati, la cui veridicità non è stata garantita dagli autori dell'articolo.

Questo ci deve ricordare che nonostante la pressione data dal contesto di emergenza e la necessità di avere farmaci efficaci in tempi rapidi, sono necessarie evidenze robuste e verificate in modo oggettivo. Inoltre, per una corretta analisi del rapporto rischio-beneficio dei farmaci, è necessaria una costante segnalazione di tutti gli eventi avversi, sia per i farmaci in sperimentazione sia per quelli *off-label*.

Giulia Rapallo, Daniele Pala

Bibliografia:

Addis A et al. *Ann Intern Med* 2020
 AIFA, *Emergenza Covid-19*
 Beigel JH et al. *N Engl J Med* 2020
 Cattaneo D et al. *Pharmacol Res* 2020
 Mitjà O et al. *Clin Infect Dis*
 RECOVERY Collaborative Group, *N Engl J Med* 2020
 Skipper CP et al. *Ann Intern Med* 2020
 Xu X et al. *PNAS* 2020

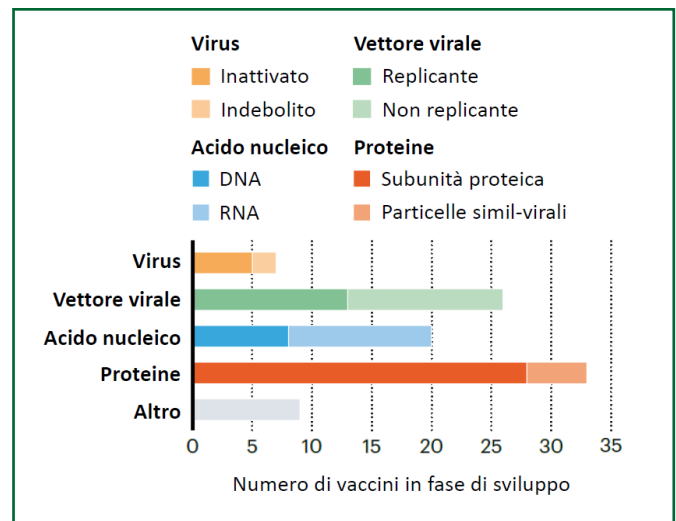
Covid-19 e vaccini: una nuova sfida per regolatorio e industria

La recente pandemia da Covid-19 ha attivato sforzi senza precedenti da parte di istituzioni e aziende per velocizzare la ricerca di un possibile vaccino e sostenerne i costi. Dalla bozza [pubblicata dall'OMS](#) il 15 luglio 2020, a pochi mesi dall'isolamento di Covid-19, sono già oltre 140 i vaccini in fase preclinica e ben 23 quelli già arrivati, in tempi record, alla fase clinica. Si tratta di progetti di grandi e piccole industrie, ma anche, per circa un terzo, di gruppi di ricerca *no-profit*. Sono stati classificati [4 tipi di vaccino](#), a seconda che sia sviluppato a partire dal virus, da un vettore virale, acidi nucleici o proteine. I gruppi arrivati alla sperimentazione sull'uomo hanno sviluppato il vaccino con metodiche diverse: 4 a DNA e 1 a RNA, 5 a virus inattivato, 3 con vettore virale, 5 a subunità proteica, e 1 con particelle simil-virali. Di questi, 3 sono già arrivati alla fase finale della sperimentazione clinica. Si tratta di vaccini sviluppati rispettivamente dall'Università di Oxford con AstraZeneca, dalla cinese Sinovac, e dalla statunitense Moderna.

Il vaccino sviluppato dal gruppo di Oxford si basa su un adenovirus inattivato che esprime la proteina *spike* di SARS-CoV-2. Il 20 luglio 2020 sono stati [divulgati i primi risultati](#) dello studio di fase I-II sul vaccino, che in un solo mese è riuscito ad arruolare oltre 1000 partecipanti. Dai dati preliminari, non sono emersi eventi avversi gravi e gli eventi avversi più comuni sono state reazioni sistemiche come dolori muscolari, brividi, cefalea e malessere. La risposta anticorpale è stata riscontrata in 32 su 35 partecipanti e ha raggiunto il 100% in seguito alla seconda dose. Anche il vaccino del gruppo cinese utilizza come vettore un adenovirus con espressione della proteina *spike*. Dai dati dello studio di fase II [recentemente pubblicati](#), a 28 giorni dalla somministrazione si è registrata la sierconversione in oltre il 96 e 97% dei soggetti alle due diverse dosi sperimentate. Moderna ha annunciato il 27 luglio 2020 l'inizio della fase III per il vaccino [mRNA-1273](#), che sfrutta la sequenza dell'acido ribonucleico virale.

La corsa ai vaccini anti SARS-CoV-2 ha posto una serie di sfide alla sperimentazione clinica. Problemi etici sono emersi, ad esempio, dai cosiddetti *Human Challenge Trials*, ossia la strategia di inoculare il virus in volontari sani in seguito alla somministrazione del vaccino, e di cui l'OMS aveva già [predisposto linee guida](#). Sono nel frattempo diventati ingenti gli investimenti pubblici nella ricerca privata e le agenzie regolatorie stanno mettendo in atto tutti gli strumenti possibili per facilitare e accelerare l'immissione in commercio, dalla concessione di percorsi *fast-track* fino alla creazione di *ACTIV*, un gruppo finalizzato alla coordinazione degli sforzi dei diversi attori - compagnie farmaceutiche, governi e regolatorio.

Il rapporto pubblico-privato non è tuttavia privo di criticità. Negli scorsi anni le aziende avevano mostrato poco interesse allo sviluppo di nuovi vaccini, dando priorità, nelle proprie *pipelines*, ad altre patologie, come quelle tumorali. Su 400 progetti di ricerca condotti dalle 20 maggiori aziende



Modificato da: Callaway E & Spencer N, Nature 30 aprile 2020

nell'ultimo anno, solo 65 riguardavano malattie infettive. Il [CEO di Merck ricorda](#) come siano solo 7 i veri nuovi vaccini sviluppati negli ultimi 25 anni da aziende private, e tutti hanno richiesto un lungo periodo di tempo prima della approvazione. Il più recente vaccino contro il virus Ebola ha richiesto ben 5 anni e mezzo.

Le sperimentazioni dovrebbero infatti essere condotte secondo un percorso rigido e distinto in 3 fasi. Molti gruppi di ricerca stanno accorpendo o addirittura saltando queste fasi. Attualmente la pressione dell'opinione pubblica è arrivata al punto da stimare il numero di possibili vite salvate da un'ipotetica accelerazione dello studio del vaccino. L'urgenza di avere un'arma efficace non può però prescindere da una rigorosa raccolta e valutazione dei dati, soprattutto in tempi di scarsa fiducia nei confronti delle istituzioni ed esitazione vaccinale e considerando che il vaccino dovrà essere somministrato a popolazioni sane e in milioni di dosi. Un [opinione pubblicato su JAMA](#) ricorda come nel 1955, in seguito alle pressioni per un rilascio tempestivo del vaccino anti-polio Salk, la sua produzione accelerata e non supervisionata ha portato alla distribuzione di un vaccino contaminato con poliovirus vivo e alla paralisi di oltre 100 bambini. È inoltre necessario garantire una sufficiente efficacia e una durata dell'immunizzazione nel tempo quando sono ancora poche le conoscenze sul funzionamento di SARS-CoV-2. Se la sfida di sviluppare un vaccino efficace e sicuro entro il 2021 sarà vinta, questo segnerà un traguardo inedito nella sperimentazione clinica, per tempistiche, sforzi e sinergie messe in campo da pubblico e privato.

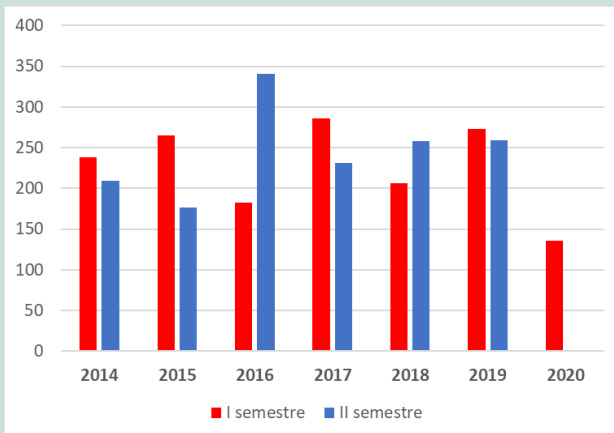
Luca Ambrosiani

Bibliografia:

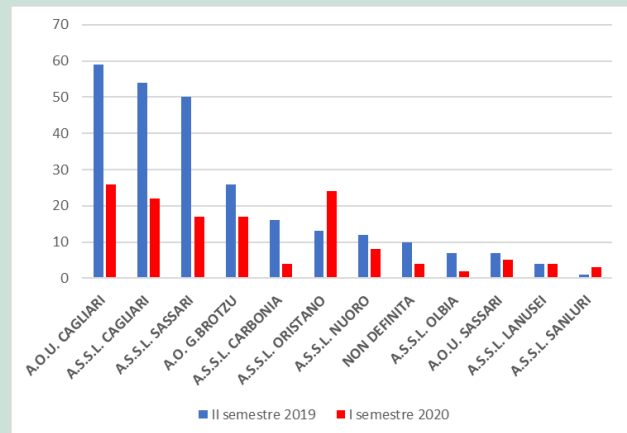
Folegatti PM et al., *Lancet* 20 luglio 2020
 Harvard Business School Working Knowledge, 13 luglio 2020
 Trogen B et al., *JAMA* 26 maggio 2020
 WHO, *landscape of COVID-19 candidate vaccines*, 15 luglio 2020
 Zhu FC et al., *Lancet* 20 luglio 2020

Andamento delle segnalazioni in Sardegna

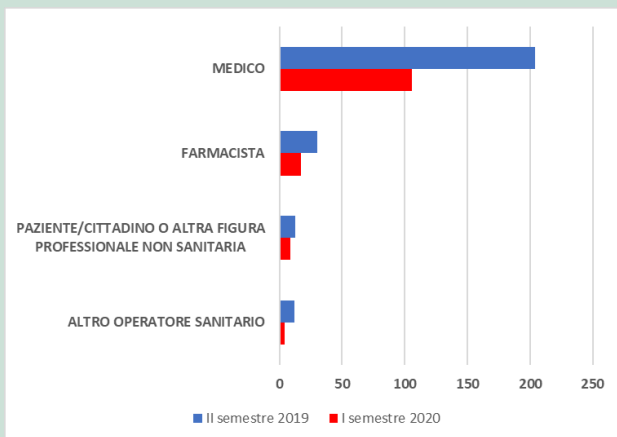
**Distribuzione ADR per semestre
(anni 2014 - 2020)**



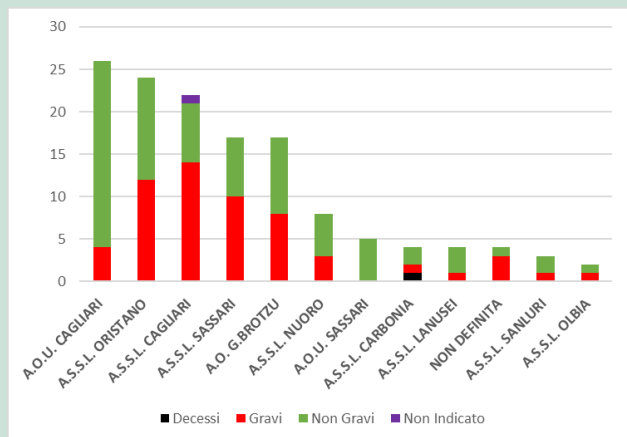
**Distribuzione ADR per struttura
(I semestre 2020 vs II semestre 2019)**



**Distribuzione ADR per fonte
(I semestre 2020 vs II semestre 2019)**



**Distribuzione ADR per struttura e gravità
(I semestre 2020)**



Fonte dati: CRFV Sardegna

Dall'analisi dell'andamento delle segnalazioni per semestre è evidente un netto calo nel primo semestre 2020 rispetto al semestre precedente, che si attesta intorno al 50%.

Il dato regionale è in linea con il calo registrato a livello nazionale (-30%), anche se risulta più accentuato. La pandemia da Covid-19 da un lato ha spostato l'attenzione dei segnalatori verso altre priorità imposte dall'emergenza, dall'altro ha impedito lo svolgimento delle attività di formazione e sensibilizzazione rivolte agli operatori sanitari già programmate in diverse strutture.

Come si può notare nel secondo grafico, l'unica struttura in crescita è quella di Oristano, dove è stato possibile completare prima del lockdown due edizioni del corso Farmacovigilanza e interazioni farmacologiche.

Relativamente alla distribuzione per fonte, i medici si confermano come gli operatori di gran lunga più attivi.

In occasione dell'incontro semestrale svolto per via telematica con i Responsabili locali di Farmacovigilanza sono state condivise le criticità dell'ultimo semestre e sono state concordate azioni correttive. Tra queste, la riprogrammazione dei corsi per l'autunno in 4 strutture e la diffusione della campagna di sensibilizzazione sulla segnalazione ideata dalla ASSL Sassari. Altre iniziative sono state portate avanti dalla ASSL Nuoro e dalla AO Brotzu.

Maria Erminia Stochino, Arianna Deidda