

Nel cassetto dell'Emma sette terapie da affiancare alla profilassi

Le cure non sostituiscono la puntura, ma possono aiutare durante la malattia. Le più avanzate si basano sui monoclonali. In attesa di autorizzazione al commercio due immunosoppressori e un antinfiammatorio

di **CLAUDIO ANTONELLI**
e **CAMILLA CONTI**

■ Nel cassetto dell'Emma ci sono in questo momento sette terapie in valutazione. Tutte da affiancare all'uso dei vaccini. Solo un farmaco è già stato approvato (lo scorso novembre) ed è il Remdesivir. È solo un piccolo plotone, ma necessario per portare avanti la strategia affiancata, cioè che il ministro **Roberto Speranza** non ha mai preso in considerazione. Tradotto: evita di ammalarti gravemente, vaccinandoti. Ma se ti ammali, quali cure possono aiutarti? La risposta può arrivare dalle terapie a cui stanno lavorando le case farmaceutiche. Gli attuali approcci generalmente si concentrano sugli antivirali, che impediscono al virus di moltiplicarsi, e sugli immunomodulatori, che aiutano il sistema immunitario a combattere il virus o a impedire che reagisca in modo eccessivo in modo pericoloso. Alcune potenziali terapie agiscono in modo diverso o attraverso meccanismi multipli. Ma tutte funzionano in un approccio integrato con il vaccino, non sono un'alternativa ad esso. Va ricordato che oggi non sono in commercio farmaci sviluppati appositamente contro il virus Sars-Cov2. Quelli in valutazione sono stati sviluppati originariamente per trattare altre malattie. Inoltre, alcuni anticorpi monoclonali possono essere efficaci solo contro alcune varianti. Infine, gli anticorpi monoclonali vengono somministrati per infusione venosa, il che li rende poco adatti per applicazioni che non coinvolgono almeno un ambulatorio.

Partiamo dalle terapie in stato più avanzato che sono già sotto esame dall'Emma, l'agenzia europea del farmaco. Che le divide in tre categorie. La prima è quella dei trattamenti per i quali è stata già attivata la cosiddetta rolling review (revisione progressiva) che è stata fatta anche con i vaccini. In questo momento sono quattro, tutti basati su anticorpi monoclonali ovvero su un tipo di proteina che è stata progettata per legarsi a una struttura specifica (antigene). C'è la coppia Bamlanivimab-etesevimab sviluppata dalla Eli Lilly e sotto revisione da marzo: la decisione dell'Emma di avviare la revisione continua si basa sui risultati preliminari di due studi, uno che esamina la capacità dei farmaci di trattare Covid quando combinati, l'altro quando il bamlanivimab viene usato da solo. Tuttavia, l'Emma non ha ancora valutato l'intero set di dati. Idem per il Regdanvimab della Celltrion, in revisione da fine febbraio sui risultati preliminari di uno studio in corso che esamina la capacità del medicinale di trattare il virus. In generale, quando si lega alla proteina spike, la capacità del virus di entrare nelle cellule del corpo è ridotta e questo dovrebbe diminuire la necessità di ospedalizzazione nei pazienti con Covid da lieve

TERZA FASE D'ESAME

- **Nome:** Kineret (anakinra)
- **Sviluppatore:** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
- **Inizio della valutazione:** 19/7/2021
- **Caratteristiche**
Immunosoppressore attualmente autorizzato per il trattamento di condizioni infiammatorie. Il suo principio attivo, anakinra, blocca l'attività dell'interleuchina 1, coinvolta nei processi immunitari che portano all'infiammazione. Possibili benefici nella riduzione dell'infiammazione e del danno tissutale associati a Covid.

- **Nome:** Olumiant (baricitinib)
- **Sviluppatore:** Eli Lilly Nederland B.V.
- **Inizio della valutazione:** 29/4/2021
- **Caratteristiche**
Immunosoppressore. Attualmente autorizzato per artrite reumatoide o dermatite atopica. L'Emma sta valutando la domanda per l'uso nei pazienti ospedalizzati Covid dai 10 anni con ossigeno supplementare. Il suo principio attivo, baricitinib, blocca l'azione di enzimi che svolgono un ruolo importante nei processi infiammatori. Possibili benefici nella riduzione dell'infiammazione e del danno tissutale associati a Covid.

- **Nome:** RoActemra (tocilizumab)
- **Sviluppatore:** Roche Registration GmbH
- **Inizio della valutazione:** 16/8/2021
- **Caratteristiche**
Considerato un potenziale trattamento per Covid per la sua capacità di bloccare l'azione dell'interleuchina-6, una sostanza prodotta in risposta all'infiammazione. L'Emma ha iniziato a valutarlo per estenderne l'uso ai pazienti adulti ospedalizzati Covid gravi che stanno già ricevendo un trattamento con corticosteroidi e richiedono ossigeno extra o ventilazione meccanica.

Fonte: Emma LaVerità

a moderato. Regeneron Pharmaceuticals e la Roche hanno sviluppato il REGN-COV2, in revisione dall'11 febbraio dopo i risultati preliminari di uno studio che indicano un effetto benefico del medicinale nel ridurre la quantità di virus nel naso e nella gola. Mentre la Glaxo insieme alla Vir Biotechnology ha puntato sul Sotrovimab. È già in corso una revisione separata di Sotrovimab per fornire raccomandazioni a livello dell'Ue a sostegno delle autorità nazionali che potrebbero decidere sull'uso del medicinale per il Covid prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

C'è poi una seconda categoria, quella dei trattamenti su cui l'Emma ha già avviato la valutazione dell'autorizzazione al commercio. Al momento sono tre: il Kineret (anakinra) sviluppato dalla Swedish orphan biovitrum è un immunosoppressore autorizzato nell'Ue dal marzo 2002 per il trattamento di una serie di condizioni infiammatorie, ma lo scorso 19 luglio l'Emma ha iniziato a valutare una domanda per estenderne l'uso al trattamento del Covid in pazienti adulti con polmonite che sono a rischio di sviluppare una grave insufficienza respiratoria. Il suo principio attivo, anakinra,

blocca l'attività dell'interleuchina 1, un messaggero chimico coinvolto nei processi immunitari che portano all'infiammazione. Si pensa che ciò potrebbe anche aiutare a ridurre l'infiammazione e il danno tissutale associati al Covid. La decisione dell'Emma è attesa entro metà ottobre. In Italia, il 7 luglio scorso, l'Aifa ha espresso un parere non favorevole sull'inserimento dell'anakinra per il trattamento dei pazienti ritenendo che le evidenze disponibili non siano sufficienti. In realtà, attendendo le mosse dell'Emma.

L'agenzia europea sta poi valutando anche l'estensione dell'uso di un altro immunosoppressore, l'Olumiant sviluppato dalla Eli Lilly e finora autorizzato per gli adulti affetti da artrite reumatoide da moderata a grave o dermatite atopica (eczema). Il suo principio attivo, baricitinib, blocca l'azione di enzimi chiamati Janus chinasi che svolgono un ruolo importante nei processi immunitari che portano all'infiammazione. E questo potrebbe anche aiutare a ridurre l'infiammazione e il danno tissutale associati a una grave infezione dal virus. Il 16 agosto è infine partita la valutazione del RoActemra di Roche, un medicinale antinfiammatorio



autorizzato in Ue dal 2009, per estenderne l'uso al trattamento di pazienti adulti ospedalizzati con Covid grave che stanno già ricevendo un trattamento con corticosteroidi e richiedono ossigeno extra o ventilazione meccanica. Il RoActemra ha la capacità di bloccare l'azione di una sostanza prodotta dal sistema immunitario del corpo in risposta all'infiammazione. Ultima categoria è quella dei trattamenti già autorizzati. In questa l'Emma cita soltanto uno, con lo status di «autorizzazione condizionale». Si tratta del Veklury sviluppato dall'americana Gilead, un medicinale antivirale

TRATTAMENTI SOTTOPOSTI A ROLLING REVIEW

- **Nome:** Bamlanivimab ed etesevimab
- **Sviluppatore:** Eli Lilly
- **Inizio della valutazione:** 11/3/2021
- **Caratteristiche**
Due anticorpi monoclonali progettati per legarsi alla proteina spike di SARS-CoV-2 in due siti diversi. Quando si attaccano, il virus non può entrare nelle cellule del corpo. Usarli in combinazione può avere un effetto maggiore rispetto all'utilizzo singolo.

- **Nome:** Regdanvimab
- **Sviluppatore:** Celltrion
- **Inizio della valutazione:** 24/2/2021
- **Caratteristiche**
Anticorpo monoclonale che riduce la capacità del virus di entrare nelle cellule del corpo. Dovrebbe ridurre le ospedalizzazioni nei pazienti Covid lievi e moderati.

- **Nome:** Regn-cov2 (casirivimab / imdevimab)
- **Sviluppatore:** Regeneron Pharmaceuticals, Inc. and F. Hoffman-La Roche, Ltd (Roche)
- **Inizio della valutazione:** 1/2/2021
- **Caratteristiche**
Medicinale composto da due anticorpi monoclonali progettati per legarsi alla proteina spike di Sars-CoV-2 in due siti diversi. Quando i principi attivi sono attaccati alla proteina, il virus non può entrare.

Un anticorpo monoclonale è una proteina progettata per legarsi a una struttura specifica (antigene) LaVerità

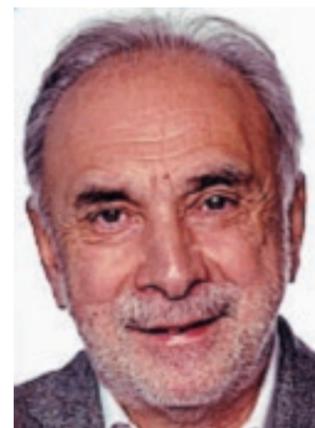
■ A febbraio del 2020 il Paese è stato travolto dal Covid. Le prime reazioni della politica sono state inadeguate. Non solo dal punto di vista logistico. È mancata la consapevolezza di ciò che stava accadendo. Chi suggeriva il blocco dei confini nel tentativo di perimetrare la mobilità del virus, è stato tacciato di razzismo nei confronti dei cinesi. Lo stesso approccio ideologico ha contraddistinto gran parte della battaglia contro il Covid. Basti pensare che la strada delle cure monoclonali è stata rallentata dalla struttura commissariale a tal punto che l'autorizzazione è arrivata dall'Aifa soltanto lo scorso febbraio. **Domenico Arcuri** non appena divenuto commissario ha da subito spinto il piede sull'acceleratore dei vaccini. Soprattutto di quello che sarebbe dovuto diventare il «suo» vaccino.

Scannarsi sulle cure danneggia tutti

Dal flop Reithera alla campagna contro Az, l'approccio ideologico frena la lotta alla pandemia. Che non si vince con strane alchimie ma nemmeno con il solo vaccino

In quei mesi abbiamo assistito alla violenta battaglia del governo e dei governi Ue contro Astrazeneca. La scusa? Effetti collaterali. Il motivo? Serviva spingere a favore di Pfizer. Una campagna sciagurata che ha fatto tanti di quei danni alla campagna vaccinale che fare un paragone ci vorrebbero milioni di no vax. Ovviamente inutile dire che mentre sui giornali si dava per fatto il vaccino Reithera, tutto tricolore, si ometteva la realtà dei fatti. Emersa poi da sola. Reithera non è mai nato. In compenso il ministero della Sanità

è andato avanti per mesi fermo sulla propria linea. I pazienti non si curano. Vigile attesa fino alla terapia intensiva. Il messaggio è sempre stato quello di attendere i vaccini. Adesso che oltre il 75% degli italiani over 12 ha fatto le due dosi, appare chiaro che l'iniezione non basta a contrastare il virus. Ci si ammala in forma meno grave, ma ci si ammala comunque. La sfida ora è accoppiare al vaccino le terapie corrette e si spera in futuro le cure. Guarda caso su sette terapie in fase di valutazione o di rolling review presso l'Emma,



DIRETTORE Giuseppe Remuzzi

ben 4 sono a base di monoclonali. Anche su questo abbiamo perso tempo. Purtroppo gli errori del 2020 non hanno insegnato nulla. La politica e la società è così polarizzata tra i fedeli del vaccino e del green pass e chi strepita contro le big Pharma e cerca strani intrugli che è difficile dare voce a quei medici che lavorano per testare i farmaci negli ospedali secondo percorsi clinici. Come nel caso di **Giuseppe Remuzzi**, direttore dell'Istituto Mario Negri, che ieri intervistato da Repubblica è stato definitivo: «Per conoscere la verità sulle



IL BOLLETTINO

Calo di casi, ricoveri e morti dalla settimana scorsa
Tasso di positività all'1,7%

■ Ieri sono stati registrati 5.117 nuovi casi di coronavirus in Italia, a fronte di 306.267 tamponi totali. Il tasso di positività è 1,7%, stabile da tre giorni sotto il 2%. I decessi sono stati 67, compresi 14 morti pregressi della Sicilia e uno della Campania. Gli attuali positivi si attestano a 116.342, in riduzione ogni giorno dal 5 settembre. Ma anche gli altri indicatori sono in calo su base settimanale (8-14 settembre): calo del 14,7% nei nuovi casi rispetto alla settimana precedente, del 6,7% nei decessi, del 3,3% per i ricoveri e -1,6% nelle terapie intensive. La pressione ospedaliera scende per il terzo giorno di fila. I posti letto occupati nei reparti ordinari sono scesi di 110 unità, per un totale di 4.018 ricoverati. I pazienti in terapia intensiva ieri erano 531, in calo di nove unità. I cittadini che hanno ricevuto la seconda dose sono oltre 40,4 milioni (74,92% della popolazione over 12).

utilizzato per il trattamento del coronavirus negli adulti e negli adolescenti con polmonite che richiedono ossigeno supplementare. Veklury contiene il principio attivo remdesivir. Ovvero un antivirale per epatite C e poi testato contro l'Ebola. Il principio attivo del Veklury «è un inibitore della Rna polimerasi virale. Interferisce con la produzione di Rna virale. Questo può aiutare il corpo a superare l'infezione da virus e può aiutare i pazienti a stare meglio più velocemente», spiega l'Emm. In ogni caso non si tratta di una cura, ma di una terapia.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

■ Lo scorso primo settembre **Albert Bourla**, amministratore delegato di Pfizer, ha cinguettato su Twitter che «il successo contro il Covid probabilmente richiederà sia vaccini che trattamenti» e ha annunciato l'avvio di uno studio clinico di fase 2/3 su un antivirale orale, specificamente progettato per combattere il virus in adulti non ospedalizzati e a basso rischio». Il nome per adesso è una sigla: PF-07321332/Ritonavir. La terapia potrà essere somministrata appunto per via orale due volte al giorno, anche in ambiente non ospedaliero, ai soggetti sintomatici. Ed è sperimentata con inibitori della proteasi su 1.140 volontari adulti sintomatici non ospedalizzati che hanno una diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2 e non sono a maggior rischio di progredire verso una malattia grave, che può portare a ricovero o morte. Somministrato con il Ritonavir, punta a ridurre il metabolismo e mantenere in circolazione l'antivirale più a lungo.

«In caso di successo ha il potenziale per affrontare una significativa esigenza medica non soddisfatta, fornire ai pazienti una nuova terapia orale che potrebbe essere prescritta al primo segno di infezione, senza che richiedano il ricovero in ospedale», ha spiegato l'azienda. Sottolineando che è un trattamento per le persone che hanno già il virus, non una misura preventiva come il vaccino. Ma non è solo la Pfizer a scommettere sulle terapie con una logica di approccio integrato con i vaccini. Scorrendo l'elenco dei farmaci su cui si stanno conducendo gli studi più avanzati, ovvero in fase due e tre, spuntano altri tre colossi della farmaceutica nonché concorrenti di Bourla. Come AstraZeneca che sta studiando il suo AZD7442, un inibitore con somministrazione intravena che utilizza gli analoghi monoclonali di due anticorpi naturali presenti nel siero dei pazienti convalescenti. L'utilizzo potrà essere in un ambiente ospedaliero o ambulatoriale per pazienti che sono in fase sintomatica, sia come prevenzione. I dati degli studi in fase avanzata di AstraZeneca, rilasciati il 20 agosto scorso, hanno mostrato che la sua terapia anticorpale AZD7442 ha ridotto del 77% il rischio che le

Big Pharma inventa quattro farmaci per fermare il Covid

Pfizer, Astrazeneca, Synairgen, Atea e Roche scommettono su antivirali e inibitori sviluppati ex novo contro il virus

persone sviluppino sintomi da Covid-19. La società anglosvedese ha dichiarato di puntare all'approvazione condizionata nei principali mercati ben prima della fine dell'anno. Dall'Inghilterra arriva anche l'inibitore SNG001 sviluppato da Synairgen e basato sul mecca-

nismo di azione dell'interferone Beta. La differenza è che questa terapia viene somministrata con aerosol e comunque solo a pazienti con sintomi leggeri o moderati. Al gruppo si aggiunge, infine, l'AT-527 antivirale sviluppato dall'americana Atea Pharmaceuticals in-

sieme alla svizzera Roche. Ha un'azione diretta sulla polimerasi nsp12, un gene presente in tutte le varianti del virus, può essere somministrato per via orale anche fuori dall'ospedale a pazienti che siano in una fase della malattia leggera o moderata. Tutte e quattro le

case farmaceutiche stanno lavorando a terapie sviluppate ex novo. Ovvero non basate sull'estensione di farmaci esistenti o su cocktail di altri trattamenti. Ci sono poi altre terapie in fase di studio meno avanzate, che quindi potrebbero arrivare tra tre o quattro anni. Alcune ricerche si stanno per esempio concentrando sull'aerosol di particelle che, una volta arrivate nei polmoni grazie a un normale inalatore portatile, possono bloccare l'azione della proteina «spike» del virus e quindi fermare la proliferazione dell'infezione. Oggi quando si iniettano per via endovenosa anticorpi (come quelli IgG) contro il Covid, solo lo 0,2% di ciò che è iniettato arriva nei polmoni: tutto il resto viene prima metabolizzato dall'organismo. Quindi sono necessarie notevoli quantità di farmaco per poter avere un effetto sufficiente.

Inoltre, come abbiamo ricordato, la terapia, anche preventiva in caso di soggetti a rischio, deve comunque passare da strutture sanitarie, anche ambulatoriali, e il trattamento, in infusione, dura diverso tempo. Inalare i nanocorpi è un sistema più efficiente, che richiede quantità di farmaco molto minori nonché risultare molto utile a chi non si può vaccinare perché ha alcune malattie autoimmuni. In teoria potrebbe essere somministrato a casa, anche se probabilmente non come auto-medicazione. Ci sta lavorando un consorzio americano con a capofila l'Università di Pittsburgh, che ha appena pubblicato i risultati dei test su animale (criceti) sulla rivista Science. Fin dall'inizio del diffondersi della pandemia, i trial randomizzati controllati hanno dovuto includere il maggior numero di persone possibile senza dover procedere a prelievi o specificità che avrebbero ritardato enormemente le ricerche e quindi l'ottenimento dei risultati. In gioco persistono ancora molti elementi, di carattere biologico e di carattere organizzativo. La vera sfida sarà anche quella di agevolare l'introduzione di una medicina personalizzata anche nel caso dei pazienti Covid-19. Trasformando quello che fin qui è stato un approccio pragmatico di emergenza in approccio personalizzato.

C. Con.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

- **Nome:** Sotrovimab
- **Sviluppatore:** GlaxoSmithKline and Vir Biotechnology, Inc.
- **Inizio della valutazione:** 7/5/2021
- **Caratteristiche**
 Noto anche come VIR-7831 e GSK4182136. Anticorpo monoclonale che dovrebbe ridurre le ospedalizzazioni dei pazienti Covid.



cure a casa bisogna avere chiaro un concetto chiave: non sono un'alternativa al vaccino. Al momento non ci sono prove per dire che le terapie a domicilio siano in grado di sconfiggere il coronavirus. Si stanno cercando in tutto il mondo ma attraverso il metodo scientifico, non portando avanti impressioni personali basate su alcuni pazienti trattati». **Remuzzi**, che è un medico stimato, ha preso le distanze dal convegno promosso al Senato per puntualizzare il concetto. La politica dovrebbe ascoltare **Remuzzi** e non accentuare la polarizzazione. Le terapie esistenti e speriamo fra poco anche le cure. Bisogna spingere e accelerare come si è fatto con il vaccino. Senza fideismo e dando istruzioni chiare ai medici di base.

C. Ant.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

LE NOVITÀ						
Azienda	Paese	Nome farmaco	Tipologia	Somministrazione	Ambiente	Fase sperimentazione
Atea Pharmaceuticals, Inc/Roche	Usa/Svizzera	AT-527	Antivirale	Orale	Non-ospedaliero	3
Meccanismo di azione Azione diretta sulla polimerasi nsp12, un gene presente in tutte le varianti del virus						USA + CH
AstraZeneca	Gran Bretagna/Svizzera	AZD7442	Inibitore	Intravena	Ospedaliero/Ambulatoriale	3
Meccanismo di azione Utilizza gli analoghi monoclonali di due anticorpi naturali presenti nel siero dei pazienti convalescenti						UK + CH
Pfizer	Usa	PF-07321332	Antivirale	Orale	Non-ospedaliero	2/3
Meccanismo di azione Azione diretta sulla proteasi. Somministrato con ritonavir per ridurre il metabolismo e mantenere in circolazione l'antivirale più a lungo						USA
Synairgen	Gran Bretagna	SNG001	Inibitore	Aerosol	Ospedaliero e non-ospedaliero	3
Meccanismo di azione Interferone Beta						UK

LaVerità