

La corsa per l'approvazione di farmaci per il trattamento e cura dell'infezione da COVID-19: dove siamo?

A dispetto dei continui annunci di efficacia di vecchi farmaci approvati per la terapia e cura dell'infezione da corona virus COVID-19, purtroppo ad oggi non c'è un farmaco approvato per questa patologia. Il significato di questa affermazione è chiaro, non si ha una dimostrazione scientifica rigorosa e certa sulla efficacia e sicurezza di nuovi o vecchi farmaci per questa applicazione terapeutica.

Al momento ci sono studi clinici che stanno cercando di dare risposte a tutte queste affermazioni. Questi studi si stanno svolgendo a livello mondiale, organizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, SOLIDARITY), a livello Europeo (DISCOVERY) e a livello nazionale. Sono poi in atto una serie di sperimentazioni a livello di valutazione tossicologica e in seguito di efficacia in specie precliniche di nuove molecole sia chimiche (*small molecules*, cioè farmaci "convenzionali"), che biologiche (vaccini e anticorpi in maniera principale), in questo caso il percorso diventa molto più lungo e difficilmente si completerà nei tempi utili per risolvere questa emergenza.

Tutti questi sforzi sono necessari per assicurare ai pazienti una cura efficace e soprattutto sicura, dobbiamo ricordare infatti che nessun farmaco è privo di effetti collaterali e questi dipendono sempre dalle dosi, o meglio può essere senza effetto indesiderato alla dose terapeutica ma tossico a dosi molto più elevate. Questo pone anche una considerazione importante per i farmaci vecchi in via di sperimentazione attualmente per COVID-19. La dose terapeutica del farmaco per

la sua applicazione originaria è nota e ben definita, con nessuno o pochissimi effetti collaterali. Se per ipotesi la dose efficace per il trattamento dei pazienti COVID-19 fosse molto più elevata, questa potrebbe portare a effetti collaterali molto pronunciati se non letali. Per questo motivo per usare un farmaco per una applicazione diversa rispetto a quella per cui è stato inventato e approvato deve essere validato in uno studio clinico (clinical trial) per la nuova patologia.

I primi risultati intermedi con la sperimentazione in corso per le infezioni da COVID-19 iniziano ad essere rilasciati.

Uno dei primi riguarda la combinazione tra idrossiclorochina – *il famoso farmaco antimalarico che Trump definisce la panacea per la cura delle infezioni di COVID-19* – in combinazione con aziditromicina un antibiotico ad ampio spettro. Il set di pazienti dello studio è limitato ma i risultati sono davvero poco incoraggianti, 11 pazienti, età media 57.8 anni, sono stati trattati con idrossiclorochina (farmaco antimalarico con una dose di 600 mg/giorno per 10 giorni) e azithromycin (antibiotico con una dose di 500 mg a giorno 1 e 250 mg giorno 2 e 5). Nessuno è guarito, nessuno ha dimostrato una significativa diminuzione della conta virale, uno è morto. 8 su 11 pazienti avevano altre patologie, un paziente ha interrotto la terapia per effetti avversi cardiovascolari importanti. In uno studio simile invece con 84 pazienti, il 30% ha avuto effetti collaterali cardiaci lievi e l'11% molto più importanti. Si stanno inoltre accumulando altre ipotesi di indebolimento del sistema immunitario e possibili interazioni negative con altri farmaci come la metformina in modelli animali preclinici. Alcuni ospedali in Svezia hanno interrotto lo studio clinico per gli effetti collaterali.

Comunque ancora servono altri dati per dare una risposta definitiva per questa combinazione di farmaci.

Il composto in via di sperimentazione su cui ci sono le

aspettative più alte è il Remdesivir, originariamente sviluppato per Ebola, in cui aveva completato la fase clinica tre, e dove purtroppo si è dimostrato inefficace per questa infezione pur avendo un ottimo profilo di sicurezza, essendo poco tossico. Il composto comunque aveva dimostrato efficacia in modelli animali per SARS e MERS, due corona virus molto simili al COVID-19, sfruttando un meccanismo di azione che si esplica attraverso l'inibizione di un processo vitale per la replicazione comune a tutti i coronavirus. Basandosi su diversi dati oggettivi, l'EMA, ente regolatorio Europeo per l'approvazione dei farmaci, ha dato l'approvazione di questo composto per uso compassionevole, che significa per i pazienti senza opzioni di terapia in situazione critica di rischio per la vita. La casa produttrice donerà il farmaco per questi pazienti; al momento la capacità produttiva è 1.5 milioni di dosi che serviranno per 140000 pazienti. A seguito dell'incitazione da parte delle autorità statunitensi, l'azienda ha deciso di rivoluzionare l'attività produttiva per poter sintetizzare il prodotto per garantire trattamenti per 500.000 pazienti entro ottobre e un milione per la fine dell'anno. Tutto questo nella speranza che il composto venga approvato in maniera definitiva.

Anche questo composto fa parte degli studi clinici in corso sopraccitati e si dovrebbero avere i risultati intermedi al più presto nella speranza di vedere sempre più validati i dati preliminari.

A livello nazionale, ma non solo, uno studio multicentrico, TOCIVID19, è in corso in numerosi ospedali per valutare efficacia e tollerabilità del tocilizumab in pazienti con polmonite COVID-19. In particolare, questo farmaco è un anticorpo monoclonale umanizzato, cioè un farmacobiologico, che funziona come immunosoppressore in malattie infiammatorie gravi autoimmuni come l'artrite reumatoide. Questo farmaco non ha un effetto antivirale, ma sfruttando lo stesso effetto immunosoppressore sembra essere in grado di migliorare le

condizioni dei pazienti COVID-19 in cui si manifesta polmonite grave, sempre a causa di una risposta infiammatoria incontrollata che contribuisce in maniera sostanziale al peggioramento della patologia.

Presto arriveranno tutti i dati intermedi delle sperimentazioni cliniche che daranno risposte definitive all'uso di questi farmaci per trattare la pandemia di COVID-19.