

## Covid-19 e vaccini: la sfida è stata vinta?

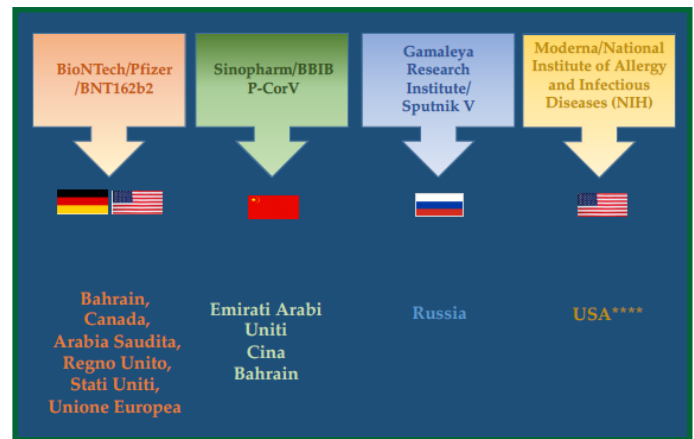
Ripercorrendo le tappe della sperimentazione su Covid-19 durante il 2020, ci si accorge di quanto la timeline degli eventi sia stata rapidissima: è difatti trascorso meno di un anno dal primo sequenziamento del genoma virale di SARS-CoV-2, il 10 gennaio, alla distribuzione del primo vaccino approvato, Comirnaty, prodotto da Pfizer/BioNTech e arrivato in Italia il 27 dicembre. Oltre a questo, nel mondo sono già stati autorizzati altri 3 vaccini: 1 in Cina, 1 in Russia, e 1, quello prodotto da Moderna, negli Stati Uniti (figura).

Questo è stato possibile grazie a uno sforzo imponente da parte di gruppi di ricerca, aziende e istituzioni. Tra le altre cose, la messa a disposizione di enormi finanziamenti, l'immediata disponibilità di strutture sanitarie di alto livello e l'accorpamento della fase 1 e 2 di sperimentazione clinica. Inoltre sono stati sfruttati i dati e i metodi già disponibili per altri coronavirus come SARS e MERS, che hanno permesso di recuperare diversi anni di ricerca preclinica. Anche la ricerca di volontari per partecipare alle sperimentazioni cliniche ha visto una adesione massiccia che ha consentito di risparmiare numerosi mesi di tempo.

Sono stati inoltre notevolmente compressi i tempi tecnici e burocratici necessari per la valutazione di sicurezza, efficacia e qualità del vaccino e l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'iter che porta all'approvazione dei farmaci nell'Unione Europea prevede infatti che il parere positivo da parte del Comitato per i Medicinali per uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) debba essere trasmesso alla Commissione Europea, che emetterà poi una decisione finale applicabile in tutti gli Stati membri. Comirnaty è stato autorizzato dalla Commissione Europea il 21 dicembre, poche ore dopo il parere dell'EMA, e da AIFA il giorno seguente, il 22 dicembre.

Tra gli strumenti regolatori messi in campo per accelerare ancora di più il processo autorizzativo vi è la cosiddetta *rolling review*, una procedura attraverso cui l'EMA valuta i dati non in modo cumulativo una volta concluse tutte le sperimentazioni, ma in modo progressivo non appena sono disponibili, e prima che l'azienda presenti una domanda formale. L'autorizzazione concessa è infine "condizionata": questo tipo di autorizzazione consente l'uso di medicinali anche in presenza di dati meno completi, a condizione di fornire ulteriori dati una volta disponibili, come quelli sulla durata della protezione vaccinale e sulla sicurezza a lungo termine.

I *trials* clinici dei vaccini Covid-19 sono stati indubbiamente



Modificato da: ISS, Gli studi interventistici per l'emergenza Covid-19 (al 21/12/20)

un successo. Durante la sperimentazione di fase 3 condotta da Pfizer/BioNTech, su oltre 21000 soggetti vaccinati, non sono emersi problemi di sicurezza e gli effetti indesiderati riportati sono stati reazioni locali come dolore, rossore o gonfiore in sede di inoculo. Reazioni sistemiche sono state segnalate più frequentemente nei soggetti giovani e dopo la 2° dose: le più comuni sono state febbre, stanchezza e mal di testa. Lo 0,3% dei soggetti ha presentato linfadenopatia.

La segnalazione post-marketing di eventi correlati a vaccino sarà tuttavia fondamentale per assicurare un adeguato profilo di sicurezza a lungo termine e individuare eventi non emersi durante gli studi clinici. Anche in vista dell'autorizzazione di ulteriori vaccini e dell'aumento della loro disponibilità, sarà cruciale l'implementazione, nei prossimi mesi, dei sistemi di Vaccinovigilanza. A questo fine, già il 14 dicembre è stato istituito da AIFA un comitato scientifico per la sorveglianza post-marketing dei vaccini Covid-19, per coordinare le attività di Farmacovigilanza e collaborare all'organizzazione del piano vaccinale. Gli eventi avversi possono essere segnalati da pazienti e operatori sanitari sulla piattaforma [VigiFarmaco](https://www.vigifarmaco.it).

A fronte del successo registrato per la sperimentazione clinica sui vaccini Covid-19, il resto della ricerca farmacologica ha avuto una notevole battuta d'arresto, dovuta sia a difficoltà logistiche per i centri sperimentali sia al dirottamento delle risorse verso la pandemia. Sarà interessante vedere se la sfida nei confronti di SARS-CoV-2 potrà costituire un precedente e portare a un futuro cambio di paradigma nella ricerca clinica, in tutte le tappe che portano all'approvazione di nuovi medicinali.

Luca Ambrosiani, Arianna Deidda

## La terapia del Covid-19 nelle sue varie fasi

Il Ministero della Salute e l'AIFA hanno pubblicato a inizio dicembre delle indicazioni per la terapia della malattia da COVID-19 nel contesto domiciliare e in quello ospedaliero. Il razionale di un differente approccio terapeutico è basato su un concetto fondamentale: la malattia da COVID-19 evolve attraverso tre stadi principali. Il primo stadio può decorrere con sintomi lievi o assenti e corrisponde al periodo della replicazione virale; il secondo, con sintomi moderati, è caratterizzato da una crescente risposta infiammatoria; il terzo, infine, è caratterizzato dall'iperinfiammazione accompagnata dalla tempesta citochinica.

La gestione a domicilio dei casi di COVID-19 è limitata ai casi lievi (presenza di sintomi come febbre, malessere, raffreddamento, cefalea, mialgie, diarrea, anosmia, disgeusia, in assenza di dispnea, disidratazione, alterazioni dello stato di coscienza o sepsi), e si applica ai casi probabili e a quelli confermati. Nei pazienti lievi si raccomanda la vigile attesa, il ricorso a trattamenti sintomatici quando necessario, appropriate nutrizione e idratazione. Sono da evitare modifiche a terapie croniche in atto, il ricorso a supplementi vitaminici o integratori alimentari e a farmaci per aerosol se in presenza di altri conviventi per limitare il rischio di diffusione del virus negli ambienti.

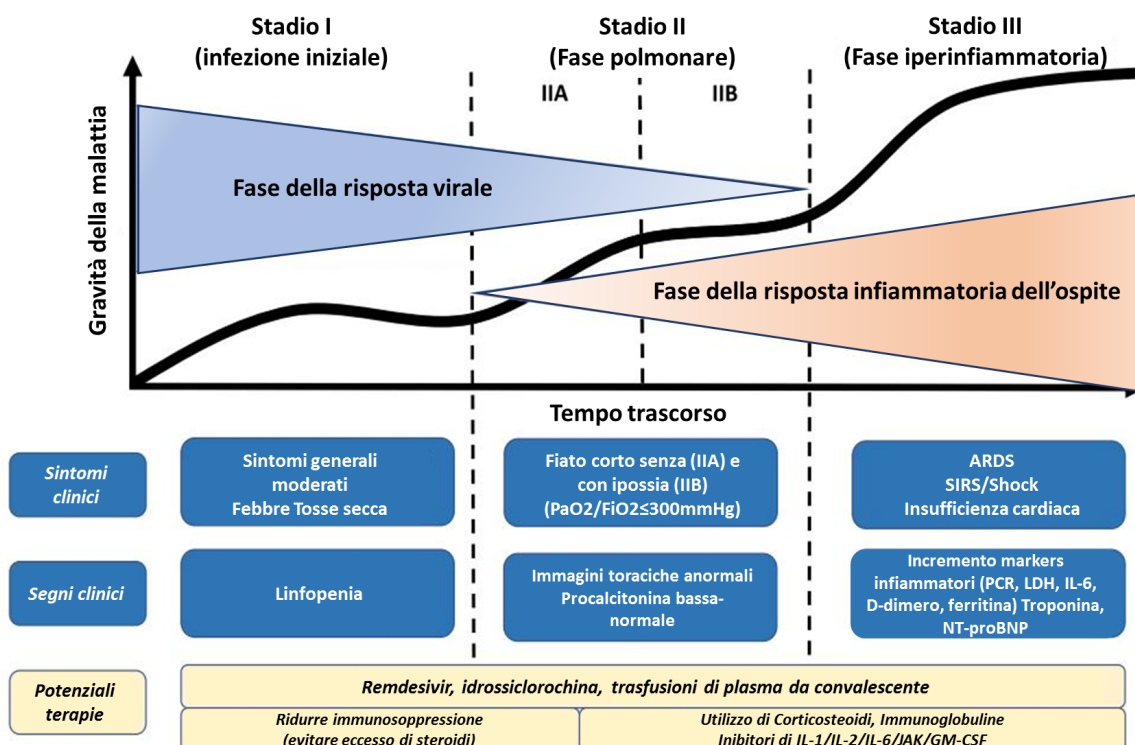
Per quanto riguarda i pazienti domiciliari sintomatici è indicato l'utilizzo di paracetamolo o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Secondo fonti autorevoli, in caso di artralgie/mialgie o altri sintomi dolorosi, sono da preferire quelli che inibiscono maggiormente l'enzima COX-2, come nimesulide e celecoxib, mentre in caso di febbre e controindicazioni a questi farmaci, può essere somministrata

aspirina (inibitore di COX-1 e COX-2), mentre l'uso del paracetamolo sarebbe meno consigliato in quanto dotato di attività antiinfiammatoria molto modesta. La terapia antinfiammatoria dovrebbe essere iniziata il prima possibile, alla comparsa dei sintomi, per prevenire l'instaurarsi di una risposta infiammatoria aberrante. Solo in specifiche condizioni potranno essere usati farmaci come corticosteroidi (se in presenza di un peggioramento dei parametri pulsossimetrici che richieda ossigenoterapia) ed eparine (nel paziente con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità).

L'uso di antibiotici, di cloroquina o idrossicloroquina o di antivirali non è raccomandato.

I pazienti che vengono ospedalizzati sono pazienti che presentano una sintomatologia che va da moderata a grave. Generalmente, tali pazienti sono caratterizzati da una riduzione della saturazione arteriosa dell'O<sub>2</sub> e numerose comorbidità. Si tratta di soggetti che presentano una polmonite che progredisce rapidamente verso l'insufficienza respiratoria e necessitano di O<sub>2</sub> terapia, assistenza ventilatoria meccanica non invasiva o invasiva. I risultati dello studio inglese RECOVERY e una successiva metanalisi promossa dall'OMS chiariscono che il desametasone a 6 mg endovena al giorno per un massimo di 10 giorni è efficace nel ridurre di circa un terzo la mortalità in questo setting di pazienti. Sulla base di questi dati, le agenzie regolatorie hanno approvato il desametasone per i pazienti COVID-19 con sintomi da moderati a gravi in tale contesto terapeutico. Si ritiene che i corticosteroidi presentino un effetto sovrapponibile tra le varie molecole con dosaggi equivalenti. Il trattamento va adattato alle condizioni cliniche del paziente e deve essere scalato.

(Segue)



Modificato da: Siddiqi HK et al., COVID-19 illness in native and immunosuppressed states, 2020

\*ARDS: Sindrome da distress respiratorio acuto; SIRS: sindrome da risposta infiammatoria sistemica

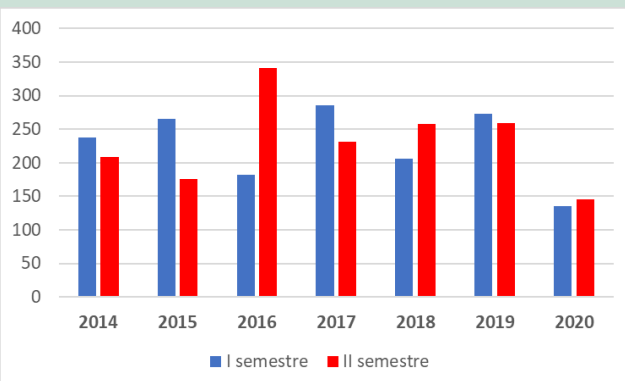
Studi anatomico-patologici e dati clinici hanno dimostrato come i pazienti COVID-19 vadano incontro ad uno stato di ipercoagulabilità e trombosi arteriose soprattutto polmonari. Per tale motivo, la terapia con eparine a basso peso molecolare (EBPM) viene indicata dalle principali linee guida come necessaria nei pazienti gravi, che sono allettati e presentano diversi fattori di rischio protrombotico. Le eparine possono essere considerate nei pazienti con sintomatologia moderata anche non allettati se in presenza di alcuni fattori di rischio. In particolare, le EBPM sono consigliate a dosaggio profilattico a tutti i pazienti ospedalizzati, o a dosaggio intermedio/alto valutando i benefici e i rischi nel singolo paziente. Tra i parametri indicativi di un alto rischio di trombo-embolismo vi sono livelli ematici di D-dimero molto elevati (4-6 volte più alti del valore normale), un punteggio dello score SIC  $\geq 4$ , la ferritina elevata ( $> 1000$  mcg/L) o un BMI elevato ( $> 30$ ). Sembra che per tali pazienti vi sia un beneficio per dosaggi elevati di EBPM anche se gli studi sono ancora in corso.

Nel contesto ospedaliero, la terapia con corticosteroidi ed eparine è considerata uno standard di cura, mentre il remdesivir non può essere considerato uno standard di cura consolidato in quanto i dati attualmente disponibili non sono concordanti e complessivamente non dimostrano un chiaro beneficio clinico in termini di mortalità o ricorso alla ventilazione meccanica. Recentemente l’FDA ha concesso un’autorizzazione di emergenza all’uso di baricitinib (inibitore di JAK) in associazione al remdesivir nei soggetti che richiedono ossigenoterapia o ventilazione meccanica, in quanto accelera il miglioramento clinico. Le evidenze che riguardano gli altri immunomodulanti, inclusi gli anticorpi monoclonali, non sono finora consistenti. Una revisione delle evidenze per tutti i trattamenti utilizzabili per curare i pazienti COVID-19 è disponibile nella sezione dedicata del sito AIFA.

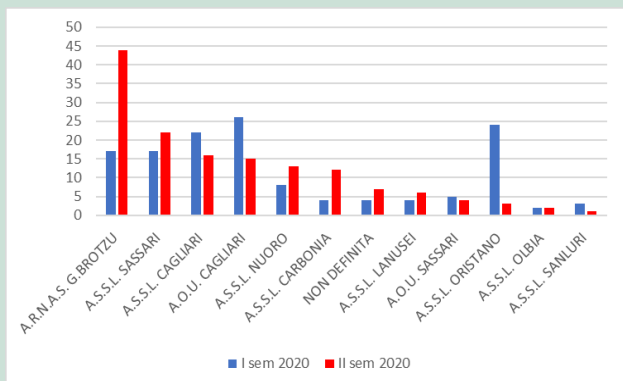
Daniele Pala, Giulia Rapallo, M. Erminia Stochino

## Andamento delle segnalazioni in Sardegna

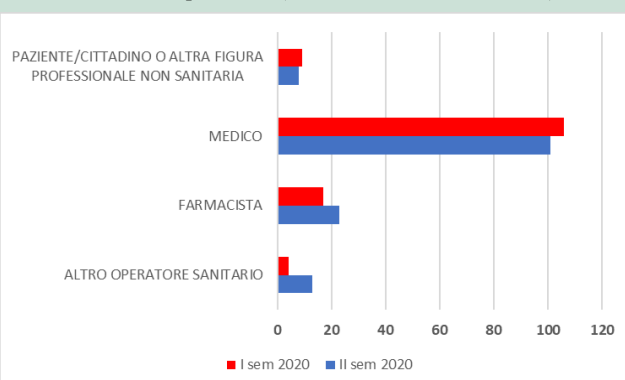
Distribuzione ADR per semestre (anni 2014 - 2020)



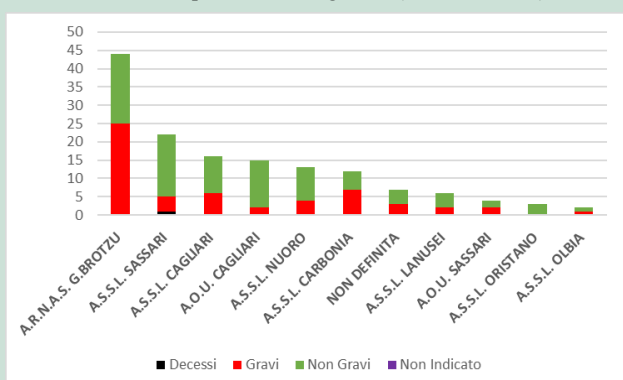
Distribuzione ADR per struttura (I semestre vs II semestre 2019)



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



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 nei due semestri del 2020 rispetto ai rispettivi semestri del 2019, con un lieve incremento delle segnalazioni ADR nel secondo semestre 2020 rispetto al primo. Il dato regionale è in linea con il calo registrato a livello nazionale (-34%), anche se risulta più accentuato (-47%). 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 “in presenza” rivolte agli operatori sanitari già programmate in diverse strutture. La formazione si è svolta in videoconferenza, con tutti i limiti del caso.

Maria Erminia Stochino, Arianna Deidda

# EMA COVID-19: Segnalazione di sospette reazioni avverse ai medicinali

## Aiutaci a capire gli effetti dei medicinali nei pazienti con il COVID-19

Contiamo su di te per continuare a segnalare tutte le sospette reazioni avverse che i tuoi pazienti affetti da COVID-19 possono manifestare a seguito dell'assunzione di qualsiasi medicinale usato sia per il trattamento del COVID-19 sia delle patologie preesistenti.

Le sospette reazioni avverse devono essere segnalate anche nel caso di medicinali non autorizzati per il trattamento del COVID-19 e utilizzati al momento al di fuori delle loro condizioni di autorizzazione (*off-label*).



Ti ricordiamo che per poter segnalare puoi andare su:

[www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)



Quando segnali sospette reazioni avverse, ti invitiamo a fornire quante più informazioni possibili, in modo completo e accurato e di inserire almeno i seguenti dati:

- Età e sesso del paziente
- Se l'infezione da nuovo coronavirus è stata confermata tramite test o se si basa su sintomi clinici
- Una descrizione degli effetti indesiderati
- Il nome del medicinale (nome commerciale e sostanza attiva) sospettato di aver causato le reazioni avverse
- Dose e durata del trattamento con il farmaco
- Il numero di lotto del medicinale (presente sulla confezione)
- Altri medicinali assunti contemporaneamente (compresi quelli senza prescrizione medica, rimedi a base di erbe o contraccettivi)
- Ogni altra condizione di salute manifestata dal paziente

### Contattaci:

Centro Regionale di Farmacovigilanza Sardegna [www.farmacovigilanzasardegna.it](http://www.farmacovigilanzasardegna.it) [farmacovigilanza@aoucagliari.it](mailto:farmacovigilanza@aoucagliari.it)