

I BEST OF THE WEEK (17 - 24 nov 2021)

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK</p> <p>Regulatory approval of Lagevrio (molnupiravir)</p> <p>https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevrio-molnupiravir</p>	<p>The MHRA has issued a Conditional Marketing Authorisation for Lagevrio (molnupiravir) in Great Britain and a temporary Regulation 174 authorisation for Northern Ireland to ensure supply across all of the UK.</p> <p>Lagevrio is indicated for treatment of mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults with a positive SARS-COV-2 diagnostic test and who have at least one risk factor for developing severe illness.</p> <p>The recommended dose of Lagevrio is 800 mg (four 200 mg capsules) taken orally every 12 hours for 5 days. Lagevrio should be administered as soon as possible after a diagnosis of COVID-19 has been made and within 5 days of symptom onset</p>	<p>La MHRA, agenzia regolatoria in UK, ha rilasciato un'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio di molnupiravir, farmaco antivirale indicato nel trattamento della COVID-19 da lieve a moderata, nei pazienti con un test diagnostico positivo per SARS-CoV-2 e che hanno almeno un fattore di rischio per malattia grave. Molnupiravir deve essere somministrato il prima possibile e comunque entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. La dose raccomandata è di 800 mg (4 capsule da 200 mg) ogni 12 ore per 5 giorni.</p> <p>COMMENTO: La Gran Bretagna sarà il primo Paese ad approvare molnupiravir per l'impiego clinico sulla base dei risultati di uno studio che è stato addirittura interrotto in quanto proseguire avrebbe voluto dire penalizzare chi stesse ricevendo il placebo. Il farmaco appare adeguato per l'impiego domiciliare non solo per ragioni di efficacia ma anche per facilità di somministrazione (per via orale) e modalità di conservazione senza particolari restrizioni. Il farmaco è riservato a pazienti non ospedalizzati con fattori di rischio di progressione della malattia COVID-19 o in una fase</p>

intermedia della malattia. L'Italia sta rendendo il farmaco disponibile in emergenza poichè si attende ancora l'approvazione dall'Agenzia Regolatoria Europea (EMA).

Il meccanismo del farmaco consiste nell'indurre la mutagenesi del virus, cioè promuoverne la variazione genetica al punto tale che il materiale genetico "impazzito" non riesce più a sostenere la formazione di virus vitali, completi e infettanti. E' stato tuttavia sollevato il dubbio che la mutagenesi indotta dal farmaco possa agire anche sul genoma umano del paziente inducendo pericolose variazioni.

E' anche da considerare come il farmaco sia efficace solo a patto che sia iniziato molto precocemente, condizione che è difficilmente ottenibile nella pratica clinica e che richiede una organizzazione "ad hoc" del Sistema Sanitario. Nel caso in cui la precocità e l'appropriatezza non fossero assicurate vi è il rischio che il virus, sottoposto alla pressione selettiva del farmaco, possa selezionare mutazioni di resistenza che possono condizionare la mancata risposta al farmaco stesso, mentre i pazienti non riceverebbero alcun beneficio significativo a fronte di possibili effetti collaterali inutili.

Anche l'obiettivo di impegno del farmaco precoce per ridurre la trasmissione virale potrebbe essere più facilmente ottenibile in contesti assistenziali specifici (ad esempio anziani istituzionalizzati in Residenze Socio Assistenziali, anche se asintomatici) piuttosto che, realisticamente, nella popolazione generale di pazienti non ricoverati.

Un'arma importante dunque, ma che dobbiamo imparare a utilizzare al meglio e monitorare nei suoi effetti su più ampi

		numeri di pazienti nella fase d'impiego <i>post-marketing</i> .
<p>Pfizer Press Release</p> <p>PFIZER'S NOVEL COVID-19 ORAL ANTIVIRAL TREATMENT CANDIDATE REDUCED RISK OF HOSPITALIZATION OR DEATH BY 89% IN INTERIM ANALYSIS OF PHASE 2/3 EPIC-HR STUDY</p> <p>https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate</p>	<p>Pfizer Inc. (NYSE: PFE) today announced its investigational novel COVID-19 oral antiviral candidate, PAXLOVID™, significantly reduced hospitalization and death, based on an interim analysis of the Phase 2/3 EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients) randomized, double-blind study of non-hospitalized adult patients with COVID-19, who are at high risk of progressing to severe illness. The scheduled interim analysis showed an 89% reduction in risk of COVID-19-related hospitalization or death from any cause compared to placebo in patients treated within three days of symptom onset (primary endpoint); 0.8% of patients who received PAXLOVID™ were hospitalized through Day 28 following randomization (3/389 hospitalized with no deaths), compared to 7.0% of patients who received placebo and were hospitalized or died (27/385 hospitalized with 7 subsequent deaths). The statistical significance of these results was high (p<0.0001). Similar reductions in COVID-19-related hospitalization or death were observed in patients treated within five days of symptom onset; 1.0% of patients who received PAXLOVID™ were hospitalized through Day 28 following randomization (6/607 hospitalized, with no deaths), compared to 6.7% of patients who received a placebo (41/612 hospitalized with 10 subsequent deaths), with high statistical significance (p<0.0001). In the overall study population through Day 28, no deaths were reported in patients who received PAXLOVID™ as compared to 10 (1.6%)</p>	<p>L'azienda farmaceutica Pfizer, in un comunicato stampa del 5 novembre 2021, ha annunciato che, in base a quanto emerso da un'analisi ad interim dello studio randomizzato in doppio cieco di fase 2/3 EPIC-HR condotto su pazienti adulti non ospedalizzati con COVID-19 ad alto rischio di progressione verso la forma grave, il nuovo farmaco candidato come antivirale orale PAXLOVID™ riduce significativamente il rischio di ospedalizzazione o morte (riduzione del rischio dell'89% nei pazienti trattati entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi, risultato simile nei pazienti trattati entro 5 giorni). Pfizer ha quindi sospeso l'arruolamento nello studio per l'evidente efficacia dimostrata da questi risultati e ha in programma di sottomettere questi dati all'FDA statunitense per l'Autorizzazione all'uso in emergenza del farmaco.</p> <p>COMMENTO: In data 05.11.2021 è stato annunciato che il nuovo farmaco antivirale orale ha ridotto significativamente le ospedalizzazioni e le morti, sulla base di una analisi ad interim di uno studio randomizzato, doppio cieco EPIC-HR (valutazione degli inibitori delle proteasi nei pazienti ad alto rischio affetti da COVID-19), di pazienti adulti non ospedalizzati con COVID-19, che sono ad alto rischio di progressione verso malattia severa.</p> <p>È un farmaco antivirale inibitore delle proteasi di SARS-CoV-2, appositamente progettato per essere assunto per via orale affinché possa essere prescritto ai primi segni di infezione o in seguito a contatto stretto con paziente positivo. Questo farmaco è stato disegnato per inibire l'azione della proteasi</p>

deaths in patients who received placebo.
At the recommendation of an independent Data Monitoring Committee and in consultation with the U.S. Food and Drug Administration (FDA), Pfizer will cease further enrollment into the study due to the overwhelming efficacy demonstrated in these results and plans to submit the data as part of its ongoing rolling submission to the U.S. FDA for Emergency Use Authorization (EUA) as soon as possible.

3CL del SARS-CoV-2, un enzima necessario affinché il virus possa replicarsi, in una fase nota come proteolisi, che si verifica prima della replicazione dell'RNA virale. La co-somministrazione con un basso dosaggio di ritonavir aiuta il rallentamento del metabolismo, o la degradazione, in modo che rimanga attivo per periodi di tempo più lunghi a concentrazioni più elevate per favorire la *clearance* del virus. Negli studi preclinici, non ha mostrato evidenza di indurre alterazioni mutageniche del DNA.

Un fattore rilevante è il potenziale facile impiego a domicilio per la prevenzione della progressione di malattia, nonché le ospedalizzazioni e la morte correlata a COVID-19. Inoltre potrebbe ridurre il rischio di infezione post-esposizione. Ha dimostrato efficacia *in vitro* contro le varianti più preoccupanti del virus e di altri coronavirus; considerando anche la possibilità di trattamento di multiple infezioni da più coronavirus. Le analisi sull'utilizzo di questo farmaco in pazienti a rischio *standard* e in profilassi post-esposizione non sono incluse in questa analisi *ad interim* e sono tutt'ora in corso.

La significatività statistica dei risultati di efficacia in termini di riduzione di ospedalizzazioni o morte è molto alta.

La revisione dei dati di sicurezza include una coorte più ampia di 1881 nell'EPIC-HR, tali dati erano disponibili al momento dell'analisi. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento erano comparabili tra PAXLOVID (19%) e placebo (21%), la maggior parte dei quali di lieve intensità. Tra i pazienti valutabili per eventi avversi emergenti dal trattamento, sono stati osservati meno eventi avversi gravi (1,7% vs. 6,6%) e interruzione del farmaco in studio a causa

		<p>di eventi avversi (2,1% vs. 4,1%) nei pazienti trattati con PAXLOVID™ rispetto a placebo, rispettivamente.</p> <p>Al momento questi risultati riguardano tuttavia solo una sottopopolazione di pazienti considerati ad alto rischio di evoluzione della malattia. Valgono ovviamente anche in questo caso alcuni dei <i>caveat</i> sollevati nel commento precedente relativo a molnupiravir per quanto concerne la difficoltà di applicazione nelle fasi precocissime, la richiesta di un modello organizzativo prescrittivo e di monitoraggio e la necessità di proseguire studi osservazionali <i>post-marketing</i> clinici e virologici.</p>
--	--	--

<p>Rohit Malpani and Alex Maitland</p> <p>The People's Vaccine</p> <p>Dose of Reality: How rich countries and pharmaceutical corporations are breaking their vaccine promises</p> <p>https://app.box.com/s/hk2ezb71vf0sla719jx34v0ehs0l22os</p>	<p>From the outset of the COVID-19 pandemic, public health officials and scientists warned that only global approaches to fighting the pandemic could succeed. World leaders promised any successful vaccine would be a global public good. "No one is safe until everyone is safe," is the mantra, yet pharmaceutical corporations and rich country governments persistently pursue the opposite. Despite international efforts to establish collaborative technology sharing and equitable allocation of COVID-19 vaccines, G7 countries and the European Union (EU) have instead hoarded many more doses than they need. Pharmaceutical corporations have sold their available doses to the highest bidder in pursuit of record-breaking profits. In recent months, to justify its hoarding,</p>	<p>CONTENUTO:</p> <p>Questo "manifesto" - del quale si riporta a margine soltanto il paragrafo iniziale - non è un lavoro scientifico peer reviewed bensì la posizione di numerose associazioni e <i>communities</i> mondiali. Rappresenta un attacco ai grandi della terra e alle imprese farmaceutiche per la gravissima realtà del limitato accesso ai vaccini a livello globale, in particolare per i Paesi poveri.</p> <p>COMMENTO: Questo lungo articolo, Invece di lavorare insieme per sostenere proposte di buon senso per vaccinare il mondo il più rapidamente possibile, il G7, l'UE e le corporazioni farmaceutiche hanno firmato un "patto del diavolo": i paesi ricchi accumulano dosi e non mantengono le promesse, mentre le corporazioni farmaceutiche sfruttano i</p>
--	---	--

the G7 and the EU have made headline-seeking promises to assist low-and middle-income countries by donating doses—yet have repeatedly delayed or broken these promises.

loro monopoli per guadagnare profitti record. Le conseguenze sono devastanti. Primo, un apartheid globale dei vaccini che porta a centinaia di migliaia, se non a milioni di morti tragiche ed evitabili. Secondo, una pandemia prolungata che continua a mettere in pericolo la salute pubblica e l'economia globale. All'inizio della pandemia di COVID-19, gli scienziati hanno avvertito che solo approcci globali per combattere la pandemia potevano avere successo. I leader mondiali hanno promesso che qualsiasi vaccino di successo sarebbe stato un bene pubblico globale. "Nessuno è al sicuro finché tutti sono al sicuro", è il mantra, eppure le corporazioni farmaceutiche e i governi dei paesi ricchi continuano a perseguire il contrario. Nonostante gli sforzi internazionali per stabilire una condivisione della tecnologia e un'equa distribuzione dei vaccini COVID-19, i paesi del G7 e l'Unione Europea (UE) hanno invece accumulato molte più dosi di quelle necessarie e le industrie farmaceutiche hanno venduto le dosi disponibili al miglior offerente. Negli ultimi mesi, per giustificare il loro accaparramento, il G7 e l'UE hanno fatto molte promesse di assistere i paesi a basso e medio reddito donando dosi. Durante l'Assemblea Generale dell'ONU nel settembre 2021, gli Stati Uniti hanno convocato un vertice sui vaccini con lo scopo di raggiungere l'obiettivo di vaccinare il 70% della popolazione di ogni paese entro il settembre 2022. L'obiettivo del 70% è giusto, ma ritardare fino al settembre 2022 per raggiungerlo è troppo lento per coloro che attualmente sono rimasti indietro. Inoltre, non c'è ancora un piano organico che illustri come raggiungere questo obiettivo. Al posto di un piano c'è l'ennesima promessa di comprare vaccini dalle multinazionali e donarli il prossimo anno. La promessa, insieme ad altre promesse di

condivisione delle dosi da parte dei governi, sono altri esempi di carità - inefficace e inadeguata - e un'opportunità mancata di trasformare la risposta globale.

È giunto il momento che i governi decidano se vogliono continuare su una strada di promesse non mantenute, proteggendo i profitti estremi di pochi o tracciare un nuovo corso che protegga tutte le persone e fornisca una via d'uscita veloce dalla pandemia.

Per assicurare che i vaccini COVID-19 siano universalmente disponibili, accessibili e gratuiti, la People's Vaccine Alliance chiede ai leader mondiali di:

- Sospendere almeno temporaneamente i diritti di proprietà intellettuale accettando la proposta di rinuncia volontaria all'accordo TRIPS, per i Paesi più poveri della terra, attraverso l'Organizzazione Mondiale del Commercio.
- Utilizzare tutti gli strumenti legali e politici per richiedere alle società farmaceutiche di condividere volontariamente i dati, il know-how e la tecnologia dei vaccini COVID-19 per i Paesi più poveri.
- Investire in hub di produzione decentralizzati in tutto il mondo per progressivamente ottenere che i Paesi a basso reddito abbiano il controllo diretto su una capacità produttiva sufficiente a soddisfare i loro bisogni.
- Ridistribuire immediatamente i vaccini in modo equo con tutti i paesi per raggiungere l'obiettivo dell'OMS di vaccinare il 40% delle persone in tutti i paesi entro la fine del 2021 e il 70% di tutte le persone entro la metà del 2022.

Questo è l'elenco delle Associazioni che fanno parte di Peoples Vaccine: Acción Internacional para la Salud, ActionAid, African Alliance, AfroResistance, Amnesty International, Amref Health Africa, Avaaz, Bangladesh NGOs Network for Radio and Communication (BNNRC), BMS World Mission, Brot für die Welt (Bread for the World), the Center for Artistic Activism, CAFOD, The Center for Economic and Social Rights (CESR), Christian Aid, Clean Clothes Campaign, Club de Madrid, Concern Worldwide, Corresponsales Clave, Development Alternatives with Women for a New Era (DAWN), Africa National Networks of AIDS Service Organisations (EANNASO), EMERGENCY, EqualHealth Campaign Against Racism, Fight Inequality Alliance, Fondazione Corti, Free the Vaccine for Covid-19, Frontline AIDS, Fundación IFARMA, The Global Initiative For Economic, Social And Cultural Rights (GI-ESCR), Global Call to Action Against Poverty (GCAP), Global Justice Now, Global Network of People Living with HIV (GNP+), Health GAP, Health Poverty, HelpAge International, Humana People to People, Human Rights Watch, International Child Health Group of the Royal College of Paediatrics (ICHG), International Trade Union Confederation (ITUC), International Treatment Preparedness Coalition, Just Treatment, Kenya Medical Practitioners, Pharmacists and Dentists Union (KMPDU), International Transport Workers' Federation (ITF), Knowledge Ecology International, Medact, Nizami Ganjavi International Center, No Profit on Pandemic, Norwegian People's Aid, OPEN, Open Society Foundations, Oxfam, Partners in Health, Peace and Cooperation, Physicians for Human Rights, PrEP4All, Public Citizen, Public Services International, RESULTS UK, RESULTS US, SAfAIDS, Salud Por Derecho, Sama Resource Group for Women, Save the

		<p><i>Children, Section 27, Southern Voice, STOPAIDS, SumOfUs, Tearfund, Trócaire, UNAIDS, UNI Global Union, Universities Allied for Essential Medicines, Vaccine for a Vaccine, War Child Holland, Wemos, WeMove, Yunus Centre, and 350.org.</i></p>
<p>A. Maxmen Nature THE FIGHT TO MANUFACTURE COVID VACCINES IN LOWER- INCOME COUNTRIES https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-02383-z/d41586-021-02383-z.pdf</p>	<p>Drug companies and wealthy countries are facing increased pressure to partner with firms in the global south, but are reluctant to relinquish control</p>	<p>CONTENUTO: La distribuzione dei vaccini nel mondo è cruciale nella lotta contro la pandemia da SARS-CoV-2. All'interno dell'articolo si sottolinea l'importanza di fornire la possibilità ai paesi in via di sviluppo di produrre il vaccino.</p> <p>COMMENTO:</p> <p>In assenza di sufficienti capacità di produzione, e un patto applicabile su come le capacità scientifiche, catena di approvvigionamento e produzione possono essere condivise equamente nella salute globale, particolare attenzione per aumentare gli investimenti di produzione dovrebbe essere data ai paesi e alle regioni con i più alti bisogni di salute pubblica e le più limitate capacità di innovazione sanitaria o produzione industriale.</p> <p>Gli attuali approcci alla salute globale e le priorità nazionali hanno enfatizzato gli aiuti e le importazioni piuttosto che la produzione distribuita o le politiche industriali strategiche, e raramente hanno richiesto un'attenzione esplicita alle capacità di definizione delle politiche locali necessarie per rispondere alle sfide sanitarie locali.</p>

I sistemi di innovazione emergenti - guidati da preoccupazioni locali e facilitati da economie meglio integrate, che stanno creando grandi mercati regionali - possono favorire l'innovazione e gli investimenti diretti. La sola dipendenza dalla produzione di prodotti sanitari da parte di aziende del settore privato negli ultimi decenni, nonostante i grandi investimenti del settore pubblico nella ricerca fondamentale e clinica per sviluppare prodotti come farmaci e vaccini, richiede una revisione dei modelli di business coinvolti.

Negli ultimi 20 anni, mentre una serie di iniziative sono emerse per affrontare alcune delle sfide di accesso nei paesi meno sviluppati, poca attenzione è stata data allo sviluppo delle proprie capacità - sia nella pianificazione che nell'esecuzione, che dovrebbe essere un obiettivo fondamentale negli sforzi di sviluppo. Iniziative come gli impegni di mercato anticipati, i partenariati per lo sviluppo dei prodotti e i meccanismi di *pooling* dei brevetti per i medicinali si sono occupati principalmente di creare incentivi per l'innovazione per le preoccupazioni dei paesi sviluppati.

I divieti di esportazione di prodotti sanitari essenziali in 80 paesi, che vanno dai dispositivi di protezione personale (DPI) ai ventilatori, non hanno aiutato la situazione. In assenza di una chiara guida globale, fino a 130 paesi hanno imposto un mosaico disomogeneo di restrizioni ai viaggi nel tentativo di tenere a bada le varianti più contagiose del virus, per lo più senza successo.

La pandemia di COVID-19 ha dimostrato come le catene di approvvigionamento sono globalizzate e dipendono da alcune materie prime provenienti da una manciata di

produttori. Diversi membri del G20 stanno ora sviluppando piani d'azione sulle materie prime critiche, concentrandosi sulla loro resilienza e autonomia, evitando misure protezionistiche. Queste materie prime sono necessarie per la produzione di medicinali e vaccini e non solo l'accesso è necessario, ma anche l'esenzione dalle tasse di importazione, regole chiare di importazione ed esportazione, liste di materiali sostitutivi, stoccaggio e massimali di prezzo, soprattutto in preparazione e durante una crisi.

Anche se con buone intenzioni, le risposte globali alla pandemia sono state in gran parte definite dall'OMS, dalla Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI), da enti di beneficenza e organizzazioni intermedie basate principalmente in un gruppo limitato di paesi membri del G20. Nel frattempo, nonostante i significativi finanziamenti pubblici per i vaccini COVID-19 e il sostegno di principio per un accesso più ampio, non c'è stata una risposta sistematica e concertata in termini di priorità geografiche e di mercato, e strategie di proprietà intellettuale.

Nelle medie attuali, una persona su quattro nei paesi ad alto reddito ha ricevuto un vaccino, rispetto a solo una persona su più di cinquecento nei paesi a basso reddito.

Questo squilibrio ha innescato le richieste di rinunciare ai diritti di proprietà intellettuale per i vaccini e i trattamenti COVID-19, avviate dall'India e dal Sudafrica nel WTO nell'ottobre 2020. Oggi, più di 100 paesi, compresi gli Stati Uniti, sostengono una rinuncia al WTO, ma il G7 non ha una dichiarazione condivisa su questo.

Ma per i vaccini, il waiver sui brevetti, da solo, non basterà.

Serve Technology Transfer e la costruzione di HUB produttivi. La deroga temporanea di alcune disposizioni del TRIPS (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) dell'OMC potrebbe effettivamente consentire una più rapida condivisione delle conoscenze e il trasferimento di tecnologia per aumentare la capacità di produzione farmaceutica e possibilmente mobilitare ulteriori produttori, ma alcuni continueranno a sostenere che la deroga dissuaderebbe ulteriori investimenti produttivi e minerebbe lo sviluppo di farmaci e vaccini a lungo termine, compresi quelli per affrontare le varianti emergenti del COVID-19.

Diversa sarà la situazione con l'arrivo dei farmaci specifici anti SARS-COV2. Disegnati come i farmaci per l'HIV sembrano impedire l'aggravamento della situazione clinica. E poi, essendo farmaci chimici, possono essere facilmente prodotti dalle industrie di generici, a prezzi bassissimi, quindi accessibili per i Paesi a basso reddito che, se continuano così le cose, non avranno mai vaccini disponibili, soprattutto ora che è chiaro che non basta una sola immunizzazione.