

9. Novembre

L'antivirale Pfizer PF-07321332 riduce i ricoveri per COVID-19

Prendi il meglio che esiste e miglioralo.

Se non esiste, crealo.

Henry Royce

fondatore della Rolls Royce

Pfizer ha riportato oggi risultati positivi per un trattamento orale di 5 giorni delle *infezioni precoci* con SARS-CoV-2. In uno studio che un gruppo di monitoraggio esterno ha interrotto presto perché il trattamento sembrava così promettente, in quanto il composto sperimentale dell'azienda ha ridotto i ricoveri dell' **89%** tra quelli trattati *entro 3 giorni* dall'insorgenza dei sintomi e di quasi la stessa cifra tra le persone che hanno iniziato a prendere le pillole *entro 5 giorni*.

L'antivirale Pfizer è un *inibitore della proteasi*, una classe di farmaci ben studiata che ha rivoluzionato la lotta contro l'HIV e mostra un alto grado di sicurezza. Se il trattamento di Pfizer si unirà all'attuale arsenale pandemico, potrebbe rapidamente diventare un'arma potente per prevenire i sintomi gravi di COVID-19 e aiutare i pazienti a eliminare più rapidamente il virus, riducendo anche la trasmissione. Sebbene lo studio riportato oggi abbia testato il farmaco solo su circa **1200** persone non vaccinate, può anche aiutare coloro che sono vaccinati e soffrono di una nuova infezione.

L'annuncio di Pfizer è stato una sorpresa. (Solo pochi giorni prima, martedì, la società ha riferito agli investitori che la sperimentazione era in corso.). In un comunicato stampa, Pfizer ha comunicato che solo **tre delle 389 persone** con COVID-19 confermato, o lo **0,8%**, che hanno preso la sua terapia antivirale *entro 3 giorni* è stato ricoverato in ospedale, rispetto a **27 su 385**, o **7%**, nel gruppo placebo. Sette di quei pazienti che hanno ricevuto il placebo sono successivamente deceduti, nessuno che ha preso la *pillola Pfizer* è deceduto.

Come è ormai di prassi per le aziende durante la pandemia, Pfizer non ha reso disponibili dati dettagliati, solo i risultati principali, e il lavoro non è stato ancora sottoposto a revisione paritaria o pubblicato. Ha ricevuto i risultati solo mercoledì, quando il *comitato di monitoraggio* ha allertato i funzionari dell'azienda e ha comunicato di voler richiedere l'autorizzazione all'uso di emergenza per il trattamento negli Stati Uniti e altrove il prima possibile.

C'è un ampio accordo tra medici e ricercatori sul fatto che i farmaci che neutralizzano SARS-CoV-2 direttamente e all'inizio di un'infezione sono cruciali per aiutare a porre fine alla pandemia di COVID-19. (Sono pronti a sottolineare che tali trattamenti non dovrebbero sostituire i vaccini come il primo linea di difesa.) Per mesi, il trattamento per la *malattia precoce* è consistito nell'assistenza domiciliare di base come molti liquidi, riposo e antidolorifici da banco per alleviare i sintomi. Il vero approccio terapeutico sarebbe, potendo, utilizzare un antivirale diretto

Gli *anticorpi monoclonali* che bloccano le proteine di superficie del coronavirus possono rallentare l'infezione di nuove cellule con SARS-CoV-2, ma la loro applicazione è di fatto ostacolata dal costo, dalla disponibilità e dalla necessità di infonderle o iniettarle. Al contrario, il farmaco Pfizer è ingeribile e agisce all'interno di una cellula infetta; blocca le *proteasi*, che normalmente agiscono all'inizio del ciclo di vita di un virus per aiutarlo a replicarsi.

Molti *inibitori della proteasi* sono stati approvati per il trattamento dell'HIV e il composto di Pfizer *Attuale* ha una storia di quasi 20 anni. I ricercatori Pfizer avevano già progettato una versione del composto nel 2003 per bloccare una *proteasi* nel coronavirus che causa la sindrome respiratoria

acuta grave (SARS), un cugino di SARS-CoV-2. Quando la SARS è diminuita, **Pfizer** ha accantonato il prodotto. L'anno scorso, l'azienda l'ha rispolverato ed ha scoperto che poteva impedire al SARS-CoV-2 di replicarsi nelle cellule umane e ha iniziato a svilupparlo per COVID-19. Una prima versione, testata circa un anno fa, è stata somministrata per via endovenosa e successivamente l'azienda ha concentrato i suoi sforzi su una pillola più facile da somministrare.

Il trattamento **Pfizer** in realtà consiste in due farmaci distinti: **l'inibitore della proteasi SARS-CoV-2 progettato da Pfizer, (PF-07321332)** e un farmaco generico per l'HIV vecchio di decenni chiamato **Ritonavir** che aumenta l'efficacia degli inibitori della *proteasi*. La società ha aggiunto **Ritonavir** al regime quando è passato da un trattamento endovenoso a una pillola. Questo perché, sotto forma di compresse, l'inibitore della proteasi viene metabolizzato troppo rapidamente, prima che possa disabilitare efficacemente il virus.

Se assunti insieme, **Ritonavir** aiuta a evitare gli enzimi che distruggono **l'antivirale Pfizer**, mantenendolo integro in modo che abbia il tempo di svolgere la sua attività.

Nello studio attuale, i pazienti hanno assunto sei pillole al giorno, due **dell'antivirale di Pfizer** e un **Ritonavir** al mattino e lo stesso dosaggio alla sera.

Attualmente la sperimentazione prevede due ulteriori test. Uno è l'arruolamento di persone che hanno un rischio standard di sviluppare COVID-19 grave, compresi quelli che sono vaccinati; l'altro utilizza le pillole come terapia preventiva alle persone che hanno avuto un membro della loro famiglia positivo al virus. Questi studi sono "work in progress" e **Pfizer** non ha ancora riportato i risultati.

La notizia di oggi segna per la seconda volta in circa 1 mese che un antivirale COVID-19 sembra avere successo. Il 1° ottobre, **Merck e Ridgeback Botherapeutics** hanno annunciato che il loro antivirale, chiamato **Molnupiravir**, ha dimezzato i ricoveri ospedalieri nei volontari dello studio. (Anche questo studio è stato interrotto presto a causa dell'efficacia del farmaco.)

Ieri, i regolatori del Regno Unito hanno approvato **Molnupiravir** per le persone con COVID-19 *lieve o moderato e almeno un fattore di rischio, come l'obesità*. Un comitato consultivo della *Food and Drug Administration degli Stati Uniti* prenderà in considerazione la terapia alla fine di questo mese. **Molnupiravir** funziona in modo molto diverso da un inibitore della proteasi: inganna SARS-CoV-2 nell'incorporare il composto nelle sue informazioni genetiche, codificate dall'RNA, e così facendo muta il virus fino a un punto in cui può replicarsi più a lungo.

Tuttavia alcuni esperti temono che, a lungo termine, l'uso diffuso del farmaco possa stimolare l'evoluzione di ulteriori varianti virali pericolose. Esistono anche preoccupazioni teoriche sul fatto che il farmaco possa causare mutazioni nelle persone. Nel suo comunicato stampa, **Pfizer** ha affermato che non ci sono stati effetti collaterali degni di nota associati al suo farmaco candidato.

In definitiva, le combinazioni di farmaci possono essere la chiave per il trattamento precoce del COVID-19. Il dato che il **Molnupiravir** e gli **inibitori della proteasi** agiscono sul virus in modi diversi potrebbe costituire se somministrati insieme una potente strategia se la resistenza a uno dovesse diventare diffusa. Attualmente i trattamenti per l'HIV e l'epatite C impiegano entrambi tali combinazioni. La combinazione degli antivirali potrebbe cambiare la traiettoria della pandemia.