



Istituto Superiore di Sanità

Rapporto ISS COVID-19 • n. 51/2020

Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19

Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19

Versione del 31 maggio 2020

Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19

Versione del 31 maggio 2020

Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19

Maria Francesca COMETA, Gabriella DI FELICE, Francesca MENNITI IPPOLITO,
Ilaria IPPOLITI, Patrizia POPOLI

Centro Nazionale Ricerca e valutazione preclinica e Clinica dei Farmaci

Concetta BONIGLIA, Marco SILANO

Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria

e Luigi BERTINATO

Segreteria Scientifica del Presidente

Istituto Superiore di Sanità

Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.

Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19
2020, ii, 29 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020

Nell'ambito dell'emergenza COVID-19 sono state avanzate numerose proposte di utilizzo degli integratori alimentari (IA) a fini terapeutici. Tale utilizzo non è corretto in quanto gli IA possono essere usati per migliorare lo stato di benessere dei soggetti sani, ma il loro utilizzo a scopo terapeutico è improprio e potenzialmente pericoloso per la salute. Ciò è ancora più vero nei confronti di una malattia "nuova" come il COVID-19. Il presente rapporto intende chiarire soprattutto gli aspetti di perenne ambiguità sul ruolo differente degli IA e dei Farmaci. Vengono pertanto indicati per entrambi i differenti percorsi regolatori previsti per l'immissione in commercio. Sono infine richiamate le raccomandazioni sull'uso consapevole ed informato degli IA rispetto alle loro funzioni, proprietà ed interazioni con farmaci.

Istituto Superiore di Sanità

Food supplements or drugs? Regulations and recommendations for conscious use in time of COVID-19. Version of May 31, 2020.

ISS Working Group Drugs COVID-19
2020, ii, 29 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020 (in Italian)

In the context of the COVID-19 emergency, numerous improper proposals have been made about the use of food supplements (FS). The use of FS for prophylactic and therapeutic purposes is improper and potentially dangerous for health, and this is particularly relevant for a "new" disease such as COVID-19. This report aims to clarify the aspects of perennial ambiguity on the different roles of FS and Drugs, especially towards a "new" disease such as COVID-19. Therefore, the different regulatory paths for placing them on the market are here indicated. Finally, the recommendations on the conscious and informed use of FS with respect to their functions, properties and interactions with drugs are recalled.

Per informazioni su questo documento scrivere a: mariafrancesca.cometa@iss.it

Citare questo documento come segue:

Gruppo di Lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020)

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica (Sandra Salinetti e Paola De Castro)

© Istituto Superiore di Sanità 2020
viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma



Indice

Destinatari del rapporto.....	ii
Acronimi.....	ii
Definizioni	1
Elementi per la classificazione dei prodotti <i>borderline</i> : farmaci o integratori alimentari?.....	2
Aspetti normativi comunitari, nazionali e ambito di applicazione	3
Immissione in commercio di un integratore alimentare	3
Studi di sicurezza ed efficacia di un IA.....	3
Immissione in commercio di un farmaco	4
Sperimentazione	4
Disposizioni intraprese per le sperimentazioni dei farmaci per COVID-19.....	7
Integratori alimentari (IA)	8
Classificazione.....	8
Vitamine e sali minerali	8
Probiotici e prebiotici.....	9
Prodotti a base di sostanze e preparati vegetali (<i>botanicals</i>).....	9
<i>Novel food</i>	11
Farmaci a base di prodotti di natura vegetale: <i>herbal</i>	12
Integratori alimentari e sistema immunitario	14
Integratori alimentari nel contesto di COVID-19	16
Stato nutrizionale	16
Vitamine e sali minerali	16
Probiotici	17
<i>Botanicals</i>	18
Conclusione	19
Segnalazioni di reazioni avverse agli integratori alimentari	20
Sistema di fitovigilanza	21
VigiErbe: il sistema online di fitovigilanza.....	21
Cause di reazioni avverse.....	21
Valutazione della associazione causale (o imputabilità)	22
Contraffazione e adulterazione	23
Segnalazioni di reazioni avverse e IA nel contesto COVID-19.....	23
Raccomandazioni per l'uso consapevole degli integratori alimentari con particolare riferimento al contesto COVID-19.....	25
Bibliografia.....	26

Destinatari del rapporto

I destinatari di questo rapporto sono ricercatori (medici, farmacisti, biologi), operatori del settore alimentare (OSA), sperimentatori clinici e liberi professionisti che a vario titolo e ruolo sono coinvolti nella ricerca, nello sviluppo e commercializzazione di prodotti a base di sostanze naturali a fini alimentari o medicinali. Il rapporto fornisce anche informazioni al cittadino sull'uso consapevole degli integratori alimentari con particolare riguardo al contesto epidemiologico attuale.

Acronimi

ADRS	<i>Acute Distress Respiratory Syndrome</i>
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GDO	Grande Distribuzione Organizzata
GHP	<i>Good Hygiene practice</i>
GLP	<i>Good Laboratory Practice</i>
GMP	<i>Good Manufacturing practice</i>
HMPC	<i>Herbal Medicinal Product Committee</i>
IA	Integratori Alimentari
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OSA	Operatore del Settore Alimentare
RDI	<i>Reference Daily Intake</i>
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
UL	<i>Upper limit,</i>
VNR	Valori Nutritivi di Riferimento

Definizioni

Con il termine **integratori alimentari** (IA, detti anche complementi alimentari o supplementi alimentari) si intendono i prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta. Essi costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i sali minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare – ma non in via esclusiva – amminoacidi, acidi grassi essenziali, microrganismi probiotici, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate.

Gli IA sono solitamente presentati in piccole unità di consumo come capsule, compresse, bustine, flaconcini e simili, e possono contribuire al benessere ottimizzando lo stato di salute o favorendo la normalità delle funzioni dell'organismo con l'apporto di nutrienti o altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico. Di conseguenza, gli IA dovrebbero essere assunti qualora ci fosse bisogno di **integrare una dieta carente** di uno o più nutrienti a causa di un'assunzione inferiore alle quantità raccomandate o in condizioni di aumentato fabbisogno. Esempi del primo caso sono rappresentati dall'integrazione di calcio in persone allergiche alle proteine del latte vaccino, che non possono consumare latte e formaggi e dalla supplementazione di vitamine e minerali, in particolare vitamina D, calcio e ferro, negli anziani la cui dieta è spesso povera di questi nutrienti. L'integrazione di acido folico, ferro, calcio per le donne in gravidanza in cui si verifica un aumentato fabbisogno a causa della loro particolare condizione fisiologica, rappresenta invece un esempio del secondo caso.

È necessario sottolineare che **gli integratori alimentari** sono prodotti alimentari e come tali: **non possono vantare proprietà terapeutiche né capacità di prevenzione e cura di malattie** (etichettatura, presentazione e pubblicità) e sono soggetti alle norme in materia di sicurezza alimentare.

Con il termine **farmaco** (o **medicinale**), invece, si intende una sostanza (o associazione di sostanze) destinata alla diagnosi, alla **cura o alla prevenzione di una malattia** e che può essere utilizzata nell'uomo per ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, attraverso un'azione farmacologica, immunologica o metabolica.

Il farmaco è composto dal principio attivo o combinazioni di principi attivi, da cui dipende l'azione curativa vera e propria, e da una o più "sostanze" prive di ogni capacità terapeutica definite "eccipienti" che hanno la funzione di proteggere il principio attivo da altre sostanze chimiche, facilitarne l'assorbimento da parte dell'organismo, oppure semplicemente per mascherare eventuali odori o sapori sgradevoli del farmaco stesso.

Il farmaco può essere classificato in base agli organi su cui agisce o il tipo di azione che svolge (quindi secondo la classe terapeutica) e in base alle modalità con cui viene prodotto (industrialmente o preparato in farmacia come prodotto galenico).

Si presenta in commercio sotto più "forme" farmaceutiche (solide, semisolide, liquide, gassose) destinate alle diverse vie di somministrazione (es. orale, topica, parenterale, oftalmica, inalatoria, rettale ecc.).

Elementi per la classificazione dei prodotti *borderline*: farmaci o integratori alimentari?

Per quanto riguarda l'iter autorizzativo, le informazioni ai consumatori e i canali distributivi la normativa europea e quella nazionale considerano gli IA alla stregua degli "alimenti". Una delle questioni più complesse riguardo gli IA è il fatto che **molte sostanze, per lo più di origine vegetale, sono utilizzate sia come ingredienti di IA sia come principi attivi di farmaci**. Al momento, non esistono criteri scientifici e normativi univoci per distinguere l'uso alimentare da quello farmaceutico di una sostanza e i due campi di applicazione si sovrappongono frequentemente.

La Commissione Europea ha cercato di mettere ordine per i prodotti "borderline", identificando i seguenti **criteri per definire un IA**:

- un prodotto destinato alla popolazione generale sana o con un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie;
- un prodotto il cui consumo favorisce il mantenimento di una funzione fisiologica dell'organismo o la riduzione di un fattore di rischio;
- un prodotto che non può vantare effetti preventivi e terapeutici nei confronti di una condizione patologica;
- un prodotto connotato da indicazioni nutrizionali e sulla salute (*claim*) proposte sulle etichette e/o con la pubblicità in accordo alla vigente regolamentazione comunitaria in materia.

Un altro elemento che, per alcune molecole, è usato per distinguere l'uso di un determinato principio attivo come integratore o come farmaco è la **dose**. Quando la molecola è proposta in dosi sovrapponibili all'apporto giornaliero raccomandato (RDI), viene classificato come IA; se l'unità di consumo proposta supera significativamente la RDI, la preparazione va classificata come farmaco. Un esempio è quello della Vit. B12. Le preparazioni di questa sostanza, vendute in forme che ne permettono il dosaggio massimo giornaliero di 1000 mg, sono classificate IA che possono vantare il *claim* per la normale formazione dei globuli rossi, mentre, preparazioni disponibili in forme che permettono una posologia giornaliera superiore ai 1000 mg sono considerate farmaci, con l'indicazione terapeutica di cura della anemia megaloblastica.

Qualora un prodotto, seppure già utilizzato come integratore alimentare, dovesse essere proposto in un contesto "terapeutico" ricadrebbe pertanto nella categoria di farmaco.

Un aspetto rilevante, non oggetto del presente rapporto, viene riferito a quei prodotti definiti "dispositivi medici" che potrebbero verosimilmente contenere le sostanze di cui sopra. In particolare, alcuni dispositivi medici a base di sostanze, potrebbero rappresentare una sorta di "terra di mezzo" fra gli integratori alimentari e i farmaci. La differenza rispetto a questi ultimi sta nel fatto che i dispositivi medici possono contenere sostanze, destinate ad essere impiegate nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia attraverso un'azione principale **non esercitata** con mezzi farmacologici o immunologici, né mediante processo metabolico, ma la cui azione possa essere coadiuvata da tali mezzi (Regolamento UE 2017/745) (1).

È inoltre stabilito che in caso di dubbio, se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, può rientrare contemporaneamente nella definizione di medicinale e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applicano le disposizioni della normativa più stringente e quindi quella del medicinale.

Aspetti normativi comunitari, nazionali e ambito di applicazione

Immissione in commercio di un integratore alimentare

Al fine di garantire la sicurezza dei prodotti e la corretta informazione ai consumatori, l'immissione in commercio di un integratore alimentare deve essere preceduta dalla **comunicazione (notifica) elettronica al Ministero della Salute** (2), che ne valuta la conformità alla normativa in vigore. Gli integratori alimentari che superano tale procedura di verifica sono inclusi in un Registro con uno specifico codice che può essere riportato in etichetta. È possibile consultare il **Registro degli integratori notificati** direttamente dal portale web del Ministero della Salute: la ricerca può essere eseguita per prodotto o per impresa produttrice (3).

Gli **stabilimenti nazionali** adibiti alla produzione e/o al confezionamento di integratori alimentari devono essere preventivamente autorizzati. Il riconoscimento richiede il preventivo accertamento della sussistenza delle condizioni igienico-sanitarie e dei requisiti tecnici previsti dai Regolamenti (CE) 852/2004 e (CE) 853/2004 sull'igiene dei prodotti alimentari (4, 5), dal DM 23 febbraio 2006 "Requisiti tecnici e criteri generali per l'abilitazione alla produzione e al confezionamento di integratori alimentari" (6), nonché della disponibilità di un idoneo laboratorio per il controllo dei prodotti" ai sensi dell'art. 10 del DL.vo 111/1992 (7).

Sul Portale del Ministero della Salute è possibile consultare gli Elenchi degli stabilimenti autorizzati alla produzione e/o al confezionamento degli integratori alimentari (8).

Al fine di assicurare un adeguato livello di qualità e sicurezza di tali prodotti, il Ministero della Salute ha pubblicato nel novembre 2018 le **Raccomandazioni sulle norme di buona fabbricazione di integratori alimentari**, volte a fornire delle indicazioni tecniche rispondenti alle esigenze specifiche delle industrie produttrici (9). Le raccomandazioni sono basate sul sistema di gestione per la sicurezza alimentare che comprende l'applicazione delle corrette prassi igieniche (*Good Hygiene Practice*, GHP), delle buone prassi di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP), delle procedure basate sul sistema HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) e dei sistemi di rintracciabilità e di richiamo.

Studi di sicurezza ed efficacia di un IA

Al momento attuale, possono essere immessi sul mercato, IA che abbiano come ingredienti le sostanze ammesse dalla normativa, in particolare le vitamine e minerali elencati nel Regolamento CE 1170/2009 (10), i *botanicals* presenti nell'allegato 1 del DM 10 agosto 2018 (11), i probiotici come da linee guida del Ministero della Salute e altri nutrienti e sostanze con effetto nutritivo o fisiologico.

Per immettere in commercio un IA con ingredienti diversi da quelli sopra indicati, la normativa vigente prevede che siano disponibili, al momento della notifica dell'etichetta all'Autorità Competente, **prove di sicurezza** provenienti da un uso tradizionale prima del 15 maggio 1997. Qualora questa condizione non si verifichi, è necessario chiedere un'autorizzazione *ad hoc*, basata unicamente sulla dimostrazione della sicurezza d'uso, come disciplinato dal Regolamento UE 2015/2283 sui *novel food* (12).

Al contempo, è da sottolineare che per l'immissione in commercio di una sostanza come IA e/o ingrediente di un IA, non è richiesta nessuna prova di efficacia, a meno che il produttore/distributore non voglia rivendicare, su base volontaria, un *claim* relativo agli effetti sulla salute o sulla riduzione di un fattore di rischio di malattia, ai sensi del Regolamento CE 1924/2006 (13).

Gli studi devono riguardare specificamente l'alimento da testare nelle quantità di assunzione prestabilite, che devono poter ragionevolmente far parte di una dieta varia ed equilibrata. L'alimento deve essere

chiaramente caratterizzato, per quanto concerne la composizione, e, quando opportuno, per le proprietà fisiche e chimiche, per il processo di fabbricazione, nonché per la stabilità e per la biodisponibilità, indicandone la categoria di appartenenza.

Gli studi sulla sicurezza ed efficacia degli IA e loro ingredienti devono essere autorizzati dal Comitato Etico, il cui parere è vincolante, mentre non richiedono l'autorizzazione da parte dell'Autorità Competente ma solo una notifica di inizio e fine studio:

- **Studi di sicurezza**

Per dimostrare la sicurezza di un alimento vanno condotti studi *in vitro* e *in vivo* su modelli animali prima di procedere a studi sull'uomo. La tipologia di studi da effettuare va valutata da caso a caso, sulla base del tipo di alimento oggetto di indagine e delle condizioni di esposizione dei consumatori nel suo uso corrente; solitamente si tratta di studi di assorbimento, metabolismo ed eliminazione e studi di tollerabilità

- **Studi di efficacia**

Per poter rivendicare un *claim* sugli effetti benefici sulla salute di un IA sono necessari studi *ad hoc* su una popolazione sana, finalizzati a dimostrare il contributo al mantenimento dell'equilibrio "omeostatico" di una determinata funzione dell'organismo, che non sia deteriorata in senso patologico, o a dimostrare la riduzione di un fattore di rischio di malattia.

Gli studi di sicurezza ed efficacia di un IA devono basarsi su un razionale scientifico correttamente formulato, che tenga conto della tipologia di alimento da testare, ed essere condotti ispirandosi ai principi generali della buona pratica clinica (*Good Clinical Practice*, GCP) e di laboratorio (*Good Laboratory Practice*, GLP).

Per informazioni sulla GLP a livello nazionale consultare il sito del Ministero della Salute (14) che contiene anche la lista dei centri italiani, divisi per regione, già autorizzati a condurre tali prove (15, 16).

Le linee guida, riportate sul sito web del Ministero della Salute, rappresentano uno strumento di orientamento generale per lo svolgimento di studi relativi agli alimenti (17).

Dimostrazioni di effetti benefici consistenti nel recupero da condizioni patologiche depongono per una attività terapeutica, la cui rivendicazione è vietata per prodotti con lo *status* di alimenti. Conseguentemente, se si vogliono dimostrare attività preventive/curative di malattie per un prodotto già classificato come alimento, si dovrà considerare di intraprendere una sperimentazione clinica per configurarne il nuovo *status* di "farmaco".

Immissione in commercio di un farmaco

Sperimentazione: ricerca e sviluppo

Nel processo di ricerca e sviluppo di un farmaco si possono identificare **4 passaggi** ben definiti:

1. **Ricerca scientifica e scoperta** (*Drug discovery*) di sostanze potenzialmente candidate a divenire nuovi prodotti medicinali. Questa parte è necessariamente non coperta da richiesta di standard di qualità.

Con i passaggi successivi prende il via lo sviluppo regolatorio del farmaco che obbedisce a norme e segue le cosiddette "linee guida regolatorie" emesse dalle Agenzie dei medicinali (es. European Medicines Agency-EMA, Food and Drug Administration-FDA) o dell'International Conference on Harmonisation (ICH), un'iniziativa che riunisce a livello mondiale autorità di regolamentazione e industria farmaceutica per discutere gli aspetti scientifici e tecnici dello sviluppo e della registrazione dei prodotti farmaceutici.

2. **Sperimentazione non-clinica.** È relativa a tutta la sperimentazione effettuata in modelli sperimentali animali e *in vitro* **sia a livello pre-clinico sia durante tutto lo sviluppo clinico.** Nella parte pre-clinica ricadono tutti gli studi di non-clinica da effettuare a supporto della prima somministrazione nell'uomo (Fase I, *First in man*). In questa parte viene studiata la farmacodinamica (a supporto dell'ipotesi di applicazione terapeutica derivata dalla fase di ricerca e scoperta), la farmacocinetica (a supporto della possibile valutazione dell'esposizione plasmatica del farmaco, della sua biodisponibilità e di un suo potenziale profilo di assorbimento, metabolismo, distribuzione ed escrezione) e la sicurezza. Gli aspetti della sicurezza di un potenziale medicinale per uso umano sono stabiliti in parallelo al percorso clinico di sviluppo, dalla sperimentazione clinica di Fase I in poi, attraverso test tossicologici (di tossicità acuta, ripetuta, di sicurezza farmacologica, tossicità riproduttiva e dello sviluppo, test di mutagenesi e cancerogenesi), adeguatamente condotti in modelli sperimentali animali ed in modelli *in vitro*. Gli studi di non-clinica da presentare all'autorità regolatoria ai fini dell'approvazione della Fase clinica, devono essere pertinenti alla natura del medicinale sperimentale (chimico/biologico/biotecnologico/terapia avanzata) condotti su specie animali rilevanti e funzionali per supportare la Fase di sviluppo clinico interessata. Solo per gli aspetti della sicurezza è previsto l'obbligo di condurre alcuni e specifici studi tossicologici in GLP (15,16).
3. **Sperimentazione clinica.** Una volta accertato in laboratorio l'effetto del farmaco sul bersaglio individuato e definito un accettabile grado di sicurezza per poterlo utilizzare, è necessario verificarne la reale tollerabilità ed efficacia sull'uomo attraverso sperimentazioni cliniche. Le disposizioni legislative in materia di sperimentazioni cliniche obbligano la conduzione di quest'ultime secondo le procedure comunitarie (18, 19) previste dalla GCP, recepite in Italia a partire dal DL.vo 211/2003 fino alla normativa nazionale vigente (Legge 189/2012) e il cui rispetto è verificato dall'AIFA (20-22). Il percorso della sperimentazione clinica è basato su tre Fasi (I, II e III):
- Gli **studi clinici di Fase I** rispondono al quesito fondamentale: il farmaco è sicuro?
Lo scopo principale di questi studi è quello di fornire infatti una valutazione preliminare sulla sicurezza e sulla distribuzione del farmaco nell'organismo e di confermare nell'uomo i dati ottenuti, nella fase di ricerca preclinica, in laboratorio e sull'animale. Gli studi di Fase I sono effettuati su un piccolo numero di volontari sani (poche decine) ed in caso si tratti di gravi patologie (per esempio patologie oncologiche), possono essere effettuati direttamente sui malati. Gli studi di Fase I, sia che si tratti di volontario sano sia di paziente, devono essere condotti in centri selezionati che in Italia devono soddisfare i requisiti previsti dalle Determine AIFA n. 809/2015 e 451/2016 (23, 24).
 - Gli **studi clinici di Fase II** rispondono al quesito fondamentale: il farmaco funziona?
Sono definiti anche "studi terapeutici pilota" avendone lo scopo di dimostrare l'attività di un potenziale farmaco in pazienti colpiti da una malattia e di confermarne la sicurezza. Questi studi sono eseguiti su un numero limitato di pazienti, in genere poche centinaia, e spesso mettono a confronto (studi comparativi) l'efficacia del farmaco che si sta valutando con un altro medicinale o con una sostanza priva di efficacia (placebo). In questa fase si decide quale sia la dose più efficace e meglio tollerata dal malato.
 - Gli **studi clinici di Fase III** rispondono al quesito fondamentale: il farmaco quanto è efficace?
Sono studi definiti "terapeutico-confermatori" eseguiti su gruppi di malati più numerosi al fine di determinare il rapporto tra la sicurezza e l'efficacia del nuovo farmaco anche per cure prolungate nel tempo. In questi studi si indagano quindi le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse e degli effetti indesiderati che si rilevano confrontando il farmaco con un placebo o con altri farmaci già in uso. In questa fase sono coinvolti in genere migliaia di pazienti in diversi Paesi.

Sulla base degli studi condotti nelle prime tre Fasi cliniche, le Autorità sanitarie competenti verificano sicurezza ed efficacia del nuovo farmaco, ne autorizzano la registrazione e l'immissione in commercio (Autorizzazione all'Immissione in Commercio, AIC).

4. **Sorveglianza dopo l'immissione sul mercato (post marketing)**: gli studi pre-registrativi (le sperimentazioni cliniche dalla Fase I alla III) consentono di evidenziare gli effetti avversi più frequenti. Gli effetti avversi più rari (in genere più pericolosi) possono essere valutati solo dopo l'immissione in commercio del farmaco. Dopo la registrazione di un medicinale si eseguono i cosiddetti **studi clinici di Fase IV** che coinvolgono un grande numero di malati al fine di confermare che il farmaco, impiegato secondo le indicazioni autorizzate, sia efficace e sicuro anche quando è somministrato a una moltitudine di persone, nel cosiddetto "mondo reale". Tali studi possono essere mirati alla "farmacovigilanza", attività che consente di individuare gli effetti collaterali (reazioni avverse) che potrebbero non essere emersi nella fase di sperimentazione clinica condotta su numeri di pazienti significativamente più ristretti ed omogenei. Qualora in questa fase si debbano condurre sperimentazioni cliniche (Fase IV) debbono essere conformi anche esse alle GCP (19-22).

Produzione del farmaco

Dal momento della prima somministrazione e per tutta la vita del farmaco, questo deve essere prodotto in accordo alle GMP, che si applicano a tutte le formulazioni per uso clinico (prodotti in sperimentazione e prodotti finiti per la registrazione) (25, 26). Se si è coinvolti nello sviluppo di una molecola che ha uno sponsor industriale, l'aspetto GMP è gestito completamente dallo sponsor che conosce norme e regole. La situazione è più complicata in quei casi in cui la preparazione avvenga in siti ospedalieri o accademici, ad esempio per prodotti di terapie avanzate (*Cell Factory*).

Autorizzazione ed immissione in commercio

Tutte le fasi delle sperimentazioni richiedono l'autorizzazione dell'Autorità Competente dei Medicinali (AIFA per l'Italia) e il parere unico del Comitato etico del Centro coordinatore. Per le sperimentazioni cliniche di Fase I, l'AIFA si avvale del parere tecnico rilasciato dalla Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I che opera presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (27). Per gli studi multicentrici internazionali, il Proponente fino ad attuazione del Regolamento UE 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (28), è tenuto a presentare la richiesta in ogni Paese dove intende condurre lo studio. Sulla base del Regolamento, tale procedura sarà centralizzata a livello europeo consentendo un'unica applicazione per tutti i Paesi membri a cui consegnerà un'unica decisione europea.

Come già anticipato, sulla base degli studi condotti nelle prime tre Fasi, le autorità sanitarie competenti verificano sicurezza ed efficacia del nuovo farmaco, **ne autorizzano la registrazione e l'immissione in commercio (AIC) e stabiliscono il prezzo che dovrà avere sul mercato.** Le procedure di AIC del nuovo farmaco possono essere nazionali (per l'Italia l'Autorità competente è l'AIFA), o centralizzate in Europa (con il coinvolgimento degli Stati Membri attraverso l'EMA). I farmaci prodotti in paesi non appartenenti all'Europa, avendo seguito regole diverse, non possono essere introdotti come tali all'interno del mercato europeo

Da quanto detto appare evidente che il contesto normativo pone obblighi molto più stringenti per l'autorizzazione di un farmaco rispetto all'immissione in commercio di un IA e in definitiva, la classificazione del prodotto e le finalità dello studio consentono di identificare la relativa normativa applicabile (sperimentazione clinica dei medicinali o studio con alimento/integratore).

Disposizioni intraprese per le sperimentazioni dei farmaci per COVID-19

Nell'ambito dell'emergenza epidemiologica per favorire, regolamentare e vigilare l'accesso alle terapie potenzialmente utili a contrastare la pandemia, all'AIFA è stato affidato il compito di valutare tutte le sperimentazioni cliniche sui medicinali per pazienti con COVID-19 (30).

In particolare, la procedura prevede che i protocolli di studio siano preliminarmente valutati dalla **Commissione Tecnico Scientifica (CTS)** dell'AIFA e successivamente approvati dall'Agenzia (Ufficio Sperimentazione Clinica). Per le sperimentazioni cliniche di Fase I la CTS si avvale del parere della Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I che opera presso l'ISS.

Viene attribuito, inoltre, al Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, il ruolo di **Comitato etico unico nazionale** per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano e dei dispositivi medici per pazienti con COVID-19. La lista aggiornata delle sperimentazioni approvate è costantemente aggiornata sul sito istituzionale dell'Agenzia (30).

Altra deroga riguarda i requisiti previsti dalle regole vigenti per l'attivazione dei centri per le sperimentazioni cliniche di Fase I **nell'ambito delle infezioni da COVID-19**. In considerazione dell'urgenza e dell'importanza degli studi di Fase I, con particolare riferimento a quelli sui vaccini, l'Agenzia Italiana del Farmaco su proposta dell'Ispettorato GCP, ha indicato con la Determina 564/2020 un elenco di requisiti ridotti che devono essere soddisfatti da parte di un centro clinico, in modo da permettere l'avvio di sperimentazioni cliniche di Fase I COVID-19 nel più largo numero possibile di strutture sanitarie (31).

Integratori alimentari (IA)

Classificazione

Gli integratori alimentari, in base alla loro composizione, proprietà e funzione sono suddivisi in:

- **integratori di vitamine e sali minerali**
- **integratori con probiotici e prebiotici**
- **integratori a base di sostanze e preparati vegetali (*botanicals*)**
- coadiuvanti di diete ipocaloriche per la riduzione del peso corporeo
- integratori con altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico in cui sono inclusi nutrienti diversi da vitamine e minerali e altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico (quali aminoacidi, flavonoidi, isoflavoni, fibre, acidi grassi)

In questo rapporto sono trattate solo le prime tre categorie sopraelencate di IA, perché sono quelle per le quali è stato proposto, anche se impropriamente, un utilizzo nella prevenzione e/o trattamento della malattia da COVID-19.

Vitamine e sali minerali

Gli elenchi delle vitamine e dei minerali e delle relative fonti, attualmente impiegabili negli integratori alimentari, sono armonizzati a livello europeo dal Regolamento CE 1170/2009 e sono riportati rispettivamente nell'allegato 1 e nell'allegato 2 del Regolamento (10).

Per quanto riguarda le dosi minime di vitamine e minerali negli IA, il Regolamento EU 1169/2011 (32) prevede che l'apporto minimo, con la quantità di assunzione giornaliera indicata in etichetta, non deve essere inferiore al 15% dei Valori Nutritivi di Riferimento (VNR) cioè della quantità di vitamine e sali minerali che una persona dovrebbe assumere per soddisfare il fabbisogno minimo giornaliero. Il Regolamento prevede inoltre che in etichetta, il tenore ponderale di vitamine e minerali sulla quantità di assunzione giornaliera sia espresso anche come percentuale del VNR.

A livello europeo non sono ancora invece armonizzati i livelli massimi di vitamine e minerali che possono essere presenti negli integratori. Tali livelli, considerando che l'assunzione di vitamine e minerali in quantità eccessive può dar luogo a reazioni avverse, andrebbero definiti in base alla normativa vigente tenendo anche conto dei livelli massimi tollerabili di assunzione, UL (*Upper Limit*), stabiliti dalla *European Food Safety Authority* (EFSA), sulla base del massimo livello di assunzione giornaliera cronica che verosimilmente non è in grado di indurre effetti indesiderati sulla salute.

In attesa della definizione a livello comunitario dei livelli massimi di vitamine e minerali che possono essere presenti negli integratori, ogni Stato Membro ha la possibilità di indicare i livelli massimi nazionali. A tale riguardo il Ministero della Salute ha definito, in un apposito documento (ultima revisione aprile 2019) consultabile sul portale Integratori Alimentari del sito del Ministero stesso (33), gli apporti massimi giornalieri di vitamine e minerali ammessi negli integratori alimentari per il nostro Paese. 15 vitamine e 14 minerali, tra quelli autorizzati come ingredienti negli IA e negli alimenti, possono rivendicare il *claim* approvato dalla CE. Tra i *claim* autorizzati per i minerali, il calcio può vantare 6 *claim*, che vanno dal contributo alla normale funzione muscolare a quella nervosa, fino alla coagulazione del sangue. Tra le vitamine, l'acido ascorbico (vitamina C) ne può rivendicare 15, che vanno dalla funzione immune alla normale formazione del collagene.

Probiotici e prebiotici

Con il termine “probiotici” si fa riferimento a quei microrganismi in grado di esercitare funzioni benefiche per l'organismo, una volta ingeriti in adeguate quantità.

Per alimenti/integratori con probiotici si intendono quindi quelli che contengono microrganismi probiotici vivi e attivi in numero sufficientemente elevato, in grado di raggiungere l'intestino, moltiplicarsi ed esercitare un'azione di equilibrio sulla microflora intestinale (microbiota) mediante temporanea colonizzazione diretta.

La definizione di prebiotico riguarda sostanze non digeribili di origine alimentare che, assunte in quantità adeguata, favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di uno o più ceppi batterici già presenti nel tratto intestinale o assunti insieme al prebiotico. Un prebiotico è quindi un costituente degli alimenti non vitale che conferisce un beneficio alla salute mediante modulazione del microbiota.

Con il termine “simbiotico” si definisce un alimento/integratore contenente sia probiotici che prebiotici. Queste categorie di alimenti/integratori condividono la caratteristica di promuovere e supportare le funzioni di equilibrio fisiologico dell'organismo.

Le *Linee guida su probiotici e prebiotici* del Ministero della Salute (34) specificano che prodotti contenenti probiotici e prebiotici possono indicare in etichetta tali effetti fisiologici sull'equilibrio della flora batterica intestinale, con la seguente indicazione d'uso: “Favorisce l'equilibrio della flora intestinale”.

Esempi di sostanze impiegabili come prebiotici sono l'inulina, i frutto-oligosaccaridi (FOS) e i galatto-oligosaccaridi (GOS). I requisiti definiti nelle linee guida per le sostanze impiegate come prebiotici sono i seguenti:

- essere sicure per l'uomo sulla base di un uso tradizionale (sono esclusi i cosiddetti *novel food* ai sensi del Regolamento UE 2015/2283) (12);
- essere presenti in quantità adeguate a svolgere un effetto “prebiotico”, secondo le evidenze scientifiche disponibili.

Ai sensi delle linee guida, i microrganismi (batteri e/o lieviti) che possono essere impiegati come probiotici negli alimenti e negli integratori alimentari devono soddisfare i seguenti requisiti:

- essere usati tradizionalmente per integrare il microbiota intestinale umano;
- essere considerati sicuri per l'impiego nell'uomo; è importante notare che non devono essere portatori di antibiotico-resistenza acquisita e/o trasmissibile;
- essere attivi a livello intestinale in quantità tale da moltiplicarsi in questa sede (sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, la quantità minima sufficiente per ottenere una temporanea colonizzazione dell'intestino da parte di un ceppo microbico è di almeno 10^9 cellule vive per giorno).

Le preparazioni commerciali di probiotici ricadono principalmente in quattro categorie: alimenti, integratori, prodotti farmaceutici, dispositivi medici. In ogni ambito, vige lo specifico quadro regolatorio per gli aspetti di qualità, inclusa l'etichettatura, e per il supporto alle rivendicazioni relative agli effetti benefici sulla salute.

Prodotti a base di sostanze e preparati vegetali (*botanicals*)

Per sostanze e preparati vegetali, comunemente definiti *botanicals*, si intende:

- un ingrediente vegetale, ovvero la “droga vegetale” ovvero la pianta in toto o sue parti (intere, a pezzi o tagliate) in forma non trattata, generalmente essiccati;

- un preparato vegetale ottenuto sottoponendo l'ingrediente vegetale a vari trattamenti (ad esempio: estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione, fermentazione, triturazione e polverizzazione).

L'impiego dei *botanicals* negli integratori alimentari, a differenza dell'impiego di vitamine e minerali, non è un aspetto armonizzato dalla normativa Europea ed è quindi disciplinato da norme nazionali.

In Italia, l'immissione in commercio di IA a base di *botanicals* è attualmente regolata dal DM 10 agosto 2018 (11). L'allegato 1 del citato decreto riporta l'elenco, condiviso tra Italia, Belgio e Francia, di piante e loro parti ammesse come ingredienti negli IA. Gli IA a base di *botanicals* possono essere: monocomposti o pluri-composti, cioè presentati in associazione con altre piante o vitamine e minerali.

Tale elenco è corredato, ove del caso, da disposizioni supplementari relative all'impiego di alcune piante come ad esempio avvertenze da riportare in etichetta per determinate fasce di consumatori, controindicazioni per l'uso o disposizioni relative all'apporto massimo di alcuni costituenti della pianta. L'allegato 1, modificato con Decreto 9 gennaio 2019 e da ultimo con Decreto 26 luglio 2019 (36), riporta nell'ultima colonna, per alcune piante, le "Linee guida ministeriali di riferimento per gli effetti fisiologici". Le linee guida permettono di rivendicare l'ottimizzazione delle funzioni dell'organismo nell'ambito dell'omeostasi secondo il modello definito dal Consiglio d'Europa (35) e sono autorizzate in via transitoria, in attesa che l'EFSA definisca i *claim* sui *botanicals*.

Resta fermo che è un obbligo dell'Operatore del Settore Alimentare (OSA) responsabile dell'immissione del prodotto sul mercato, assicurare che il *botanical* per il quale viene indicato l'effetto fisiologico contemplato dalle predette linee guida, per quanto concerne i requisiti di composizione e gli apporti, sia fornito in quantità plausibili per lo svolgimento dell'effetto in questione con le dosi giornaliere consigliate

Sulla base delle evoluzioni delle evidenze scientifiche nonché dell'esito delle valutazioni effettuate dal sistema di fitosorveglianza dell'ISS sulle reazioni avverse correlate all'uso di tali prodotti, il Ministero della Salute ha facoltà di modificare l'allegato 1 inserendo disposizioni supplementari. L'ultimo aggiornamento, effettuato con il Decreto 26 luglio 2019, riporta una avvertenza addizionale per l'etichettatura di integratori alimentari contenenti sostanze, preparati ed estratti di piante del genere *Curcuma* (36).

Inoltre, il Ministero della Salute ha pubblicato le Linee guida sulla documentazione a supporto dell'impiego di sostanze e preparati vegetali (*botanicals*) negli IA (revisione gennaio 2015) (37). Queste sono volte a fornire indicazioni, ai sensi del Regolamento CE 178/2002 (38), agli operatori del settore alimentare sulla documentazione necessaria e sui controlli da effettuare per un impiego sicuro degli ingredienti in questione, in riferimento alla loro qualità, al processo produttivo cui vengono sottoposti e al prodotto finito che se ne ottiene. L'allegato 2 del già menzionato DM 10 agosto 2018 (11) riprende le prescrizioni previste dalle suddette linee guida.

Inoltre, le linee guida ribadiscono che come ingredienti sono impiegabili sostanze e preparati derivanti dalle piante e parti ammesse che abbiano tradizionalmente maturato una storia di consumo significativo, tale da deporre a favore della sicurezza. L'impiego di sostanze o preparati derivanti da piante e parti ammesse, diversi per profilo di composizione da quelli che hanno una consolidata tradizione d'uso negli integratori, è subordinato all'applicazione del Regolamento UE 2015/2283 sui *novel food* (12).

Novel food

Nei Paesi Membri della Unione Europea (UE), si considera alimento tutto ciò che può essere ragionevolmente ingerito e ha una tradizione di uso in uno dei Paesi Membri al 15 maggio 1997.

Come stabilito dal Regolamento UE 2015/2283 (12), tutti quei prodotti e sostanze alimentari privi di storia di consumo “significativo” al 15 maggio 1997 in UE sono da considerarsi **novel food**, e come tali, prima della loro immissione in commercio, devono essere sottoposti ad una procedura di autorizzazione, per la valutazione della loro sicurezza d’uso.

Il *novel food* può essere un alimento innovativo, sviluppato *ex novo*, un alimento prodotto utilizzando nuove tecnologie e/o processi di produzione o anche un alimento consumato tradizionalmente unicamente al di fuori della UE.

La richiesta di autorizzazione, presentata direttamente alla Commissione europea, attraverso un sistema online, deve contenere i dati scientifici a supporto della sicurezza della sostanza oggetto della domanda di autorizzazione, e deve essere preparata conformemente alle linee guida pubblicate dall’EFSA. In base alla eventuale valutazione positiva della documentazione presentata, effettuata dall’EFSA, la Commissione Europea rilascia l’autorizzazione attraverso l’inserimento del *novel food* autorizzato nell’elenco dell’Unione (*Union list*) insieme a tutte le specifiche previste, incluse le eventuali tipologie alimentari in cui può essere contenuto, le dosi e altre caratteristiche.

La valutazione di un *novel food* si basa essenzialmente sui seguenti principi: deve essere sicuro per il consumatore, etichettato in maniera tale da non indurre in inganno il consumatore e, se proposto come sostituto di un alimento presente sul mercato, non deve essere nutrizionalmente inferiore all’alimento sostituito.

Come già detto, il Regolamento UE 2015/2283 si applica anche agli alimenti privi di una storia di consumo significativa in UE ma che hanno una storia di consumo sicuro in un Paese terzo (12).

In questo caso il nuovo Regolamento prevede una procedura “semplificata” per l’immissione sul mercato europeo. La sicurezza dell’alimento in questione è attestata da dati relativi alla composizione e all’esperienza dell’uso continuato per un periodo di almeno 25 anni, nella dieta abituale di un numero significativo di persone in almeno un Paese terzo. La richiesta, anche in questo caso redatta secondo le linee guida specifiche dell’EFSA, va presentata alla Commissione corredata dei dati sulla sicurezza d’uso nel Paese di provenienza.

Per quanto riguarda nello specifico gli integratori alimentari è bene sottolineare che sono considerati *novel food*:

le sostanze impiegate esclusivamente negli integratori, consumati in UE prima del 15 maggio 1997, se destinati ad essere utilizzati in alimenti diversi;

gli integratori alimentari al momento in uso solo nei Paesi al di fuori dell’UE che non possono essere quindi importati nella UE tramite la sola procedura di notifica dell’etichetta.

Secondo l’art.4 del Regolamento UE 2015/2283 gli operatori del settore alimentare possono verificare se l’alimento che intendono immettere sul mercato dell’Unione è o meno un *novel food*, inviando una richiesta ad uno degli Stati Membri (12).

Farmaci a base di prodotti di natura vegetale: *herbal*

Come già anticipato, il processo dello sviluppo di un farmaco è molto articolato e complesso e i requisiti richiesti in ambito regolatorio si applicano anche ai prodotti a base di sostanze di natura vegetale, qualora dovessero essere proposti per la cura e la prevenzione di una malattia. In questo caso tali prodotti vengono classificati come *herbal*: si tratta in genere di estratti di una o più droghe vegetali, dove per droga si intende quella parte della pianta che contiene il più alto contenuto di principi attivi (frutto del metabolismo secondario della pianta). Gli *herbal* presentano quali problemi più rilevanti da superare, la variabilità della composizione e la non conoscenza del “componente attivo” che di conseguenza non permette di stabilire (esattamente) una posologia per gli studi clinici. Nel caso il componente attivo sia stato identificato (come per esempio per digossina, teofillina, alcaloidi della *Vinca*) e quindi purificato, è possibile valutarne l'efficacia e la sicurezza come per i farmaci di sintesi. Un aspetto peculiare dei prodotti naturali con caratteristiche medicinali riguarda essenzialmente la questione che tali prodotti sono generalmente “pensati” per patologie “minori” (raffreddori, dolori lievi ecc.), per stati di “non benessere” (costipazione, dispepsia, inappetenza ecc.), come prevenzione generica (“adattogeni”, “immunostimolanti”) e in alcuni casi per quadri lievi di patologie “maggiori” (iperico, aglio). Tenendo in considerazione che gli studi clinici accettati in ambito regolatorio presentano obiettivi definiti che inquadrano l'esatta definizione della patologia, includono la puntuale descrizione dei parametri con cui valutare la sicurezza e l'efficacia, ed effettuano una selezione mirata e controllata dei pazienti (con stringenti criteri di inclusione ed esclusione), è intuitivo ipotizzare la motivazione per cui allo stato attuale esista un numero molto limitato di preparazioni vegetali autorizzate (registrate) come prodotti medicinali. Di contro, è molto più frequente imbattersi in impieghi “consolidati” di prodotti a base di sostanze vegetali, documentati anche da revisioni di letteratura scientifica (studi etnobotanici).

Con l'avvento della Direttiva 2004/24/CE (39), finalizzata ad uniformare la legislazione relativa ai prodotti medicinali vegetali “di uso consolidato”, sono state introdotte una serie di norme adatte a garantire sicurezza e qualità di questi particolari prodotti medicinali. Il presupposto fondamentale su cui è stata costruita la direttiva risiede nell'accettazione che la “lunga tradizione di impiego” di un prodotto derivato da specie vegetali possa essere un principio valido per consentire la semplificazione e l'abbreviazione dei tempi di registrazione.

Tenendo conto delle specificità delle peculiarità delle medicinali vegetali il Comitato dei Medicinali Vegetali (*Herbal Medicinal Product Committee, HMPC*) presso l'EMA svolge compiti relativi alla registrazione semplificata e all'autorizzazione dei medicinali vegetali tradizionali promuovendo il processo di armonizzazione tra i vari Stati Membri. L'HMPC redige Monografie comunitarie alle quali i richiedenti dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono fare riferimento nell'ambito della domanda di registrazione dei medicinali di origine vegetale, e appositi elenchi di “sostanze” vegetali con caratteristiche medicinali, che soddisfino i criteri per l'uso tradizionale, ovvero che rispondano a determinati requisiti di efficacia e sicurezza e che siano quindi considerate innocue alle normali condizioni d'impiego. In questo elenco sono specificate le indicazioni, la posologia, la via di somministrazione e ogni altra informazione utile per l'impiego sicuro. Il Comitato svolge anche una serie di compiti riguardanti i medicinali di origine vegetale già in commercio, come le attività di farmacovigilanza, di produzione e importazione, di variazioni di registrazioni già concesse e ispezioni.

In funzione delle indicazioni emesse dall'HMPC, secondo la direttiva sui “medicinali vegetali tradizionali”, ai fini della registrazione, quindi, non è necessario presentare un dossier completo degli studi relativi alle proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche e alle evidenze di efficacia clinica di questi potenziali specialità medicinali, ma è sufficiente sottoporre all'autorità competente dello Stato membro interessato, una rassegna bibliografica corredata da una relazione di un esperto a supporto della valutazione dell'efficacia e sicurezza, stabiliti sulla base di un periodo di impiego pari a 30 anni, di cui almeno 15

all'interno della Comunità Europea. L'uso tradizionale non esclude che possano esistere problemi riguardo alla sicurezza di questi prodotti; di conseguenza le autorità competenti degli Stati Membri hanno facoltà di richiedere ai produttori l'esibizione di tutti i dati necessari ai fini della valutazione del profilo di sicurezza. Gli aspetti della qualità devono essere accuratamente riportati nel dossier di registrazione e non sono concesse deroghe all'obbligo di effettuare le necessarie prove chimico-fisiche, biologiche e microbiologiche e per la produzione che dovrà essere garantita nel rispetto delle norme di buona fabbricazione (GMP).

I requisiti richiesti per i medicinali tradizionali di origine vegetale secondo i quali può essere applicata la procedura di registrazione semplificata sono:

- le indicazioni di utilizzo non richiedono diagnosi, prescrizione o controllo medico;
- la somministrazione prevista è solo in una determinata concentrazione e posologia;
- la specialità è destinata per l'uso orale, esterno e/o inalatorio;
- la "sostanza o il preparato vegetale" detiene un impiego per un periodo di almeno 30 anni anteriormente alla data di presentazione della domanda di registrazione, di cui almeno 15 nella UE;
- il prodotto ha dimostrato di non essere nocivo nelle normali condizioni di uso indicate;
- l'efficacia deve essere verosimile sulla base dell'impiego di lunga data.

In caso di presenza nel medicinale vegetale di **vitamine o minerali**, questi ultimi devono avere **un'azione secondaria rispetto a quella dei principi attivi vegetali** in funzione delle indicazioni specifiche richieste.

Integratori alimentari e sistema immunitario

È noto che lo stato di nutrizione di un individuo impatta la funzione immunitaria. Prima di descrivere l'effetto dei singoli nutrienti sulla funzione del sistema immunitario in particolare contro le infezioni virali, è importante sottolineare che mantenere un peso corporeo nel *range* di normalità per la propria altezza è fondamentale per una corretta funzione immunitaria. Infatti, sia il sottopeso che il sovrappeso/obesità sono causa di alterata risposta immune, anche se con meccanismi diversi. Il sovrappeso/obesità determina un elevato grado di infiammazione basale con alterazione dello sviluppo e dell'attività dei globuli bianchi e perdita della coordinazione della risposta immune innata con quella adattativa (40). Al contrario, il sottopeso da malnutrizione si associa a ridotta produzione di molecole ad attività immune, compresi i fattori del complemento e le immunoglobuline (41).

Riguardo all'azione adiuvante per il sistema immunitario della supplementazione della dieta di singoli nutrienti o miscele di queste, l'assunzione di IA ha un rationale solo per le persone che presentano una ridotta assunzione dietetica dei nutrienti in questione o una esigenza di aumentato fabbisogno. **Pertanto, la supplementazione alimentare di nutrienti al fine di aumentare la funzionalità del sistema immune non ha indicazione in caso di una adeguata assunzione, anzi può risultare addirittura dannosa se comporta un superamento delle dosi massime giornaliere.**

Riguardo l'effetto sul sistema immunitario dei singoli nutrienti, l'EFSA riconosce la capacità di contribuire al normale funzionamento del sistema immune negli individui alle **vitamine e minerali** riportati nella Tabella 1. Come già detto, un IA deve apportare almeno il 15% del valore nutritivo di riferimento di vitamine e minerali per 100 mg/ml o per dose di cui alla tabella per poter vantare il *claim* sulla funzione immune. **Come già evidenziato nei precedenti capitoli, gli IA contribuiscono alla normale funzione immunitaria nei soggetti sani e non hanno nessuna indicazione per la prevenzione e la terapia di malattie infettive nell'uomo, che sono condizioni patologiche.** Per poter essere considerati IA, le sostanze di cui alla tabella devono essere assunte per via orale (*per os*), la somministrazione parenterale le fa ricadere nell'ambito farmaceutico. Per le vitamine e minerali negli IA, è stato definito un apporto massimo giornaliero consentito, che non deve essere superato nelle dosi consigliate in etichetta e nelle dosi in cui l'IA è immesso in commercio.

Tabella 1. Vitamine e minerali per i quali è ammesso il *claim* “contribuisce al normale funzionamento del sistema immune”

Nutriente	Valore nutritivo di riferimento (Regolamento UE 1169/2011)	Apporto massimo giornaliero da IA (Ministero della Salute)
Rame	1 mg	2 mg
Ferro	14 mg	30 mg
Selenio	55 µg	100 µg
Acido folico	200 µg	400 µg
Vitamina A - retinolo	800 µg	1200 µg
Vitamina B12 - cobalamina	2.5 µg	1000 µg
Vitamina B6 - piridossina	1,4 mg	10 mg
Vitamina C – acido ascorbico	80 mg	1000 mg
Vitamina D - ergocalciferolo	5 µg	50 µg

Invece per quanto riguarda i *botanicals* ammessi in Italia come ingredienti negli IA, il Ministero della Salute riconosce solo a circa 70 di questi, nelle proprie linee guida di riferimento per gli effetti fisiologici, la

possibilità di rivendicare in etichetta la seguente indicazione **“aumentano le naturali difese dell’organismo”** (allegato 1 come aggiornato con Decreto 9 gennaio 2019); quali, per esempio tra i più noti, l’Echinacea, l’Astragalo, l’Agave e il Sambuco.

Per quanto riguarda i **probiotici** disponibili commercialmente, la maggior parte appartiene a particolari ceppi microbici dei generi *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, e *Saccharomyces*, e più di rado *Bacillus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, ed *Escherichia*. È importante sottolineare la necessità di identificare i probiotici mediante genere, specie e ceppo; il nome completo consente di associare uno specifico ceppo ai benefici per la salute indotti ed al profilo di sicurezza. Infatti, non è possibile estrapolare i dati e le caratteristiche di un ceppo ad un altro, anche della stessa specie, sebbene in alcuni casi meccanismi di azione comuni tra ceppi differenti possano esitare in risultati clinici simili.

L’identificazione e lo studio dei meccanismi responsabili dei benefici per la salute esercitati dai probiotici e del loro potenziale ruolo nella prevenzione, gestione dei sintomi, terapia di diverse patologie, costituisce una attiva area di ricerca sperimentale e clinica sin dal 1990. Gli studi su modelli animali preclinici e le sperimentazioni cliniche hanno messo in luce differenti meccanismi di azione **che includono la modulazione del sistema immunitario**, l’interazione con la microflora batterica intestinale, la produzione di acidi organici, di enzimi ed altre sostanze molecolari attive a livello sistemico, l’esclusione competitiva verso specie microbiche patogene, il miglioramento della funzione di barriera. In tempi più recenti, la ricerca sui probiotici ha ricevuto impulso dal crescente numero di studi sul microbiota umano, incluse le differenze nel microbiota che colonizza individui sani rispetto ad individui portatori di diverse patologie, e sul suo coinvolgimento nell’omeostasi dell’organismo e nelle sue alterazioni patologiche. Per il consumatore sano, l’assunzione di probiotici può costituire un approccio dietetico per sostenere lo stato di salute e favorire la funzione del microbiota intestinale. Numerosissimi studi clinici sperimentali hanno indagato i potenziali effetti della somministrazione di probiotici in un pannello di condizioni patologiche molto vasto, che comprende le patologie gastrointestinali, le malattie derivanti da disregolazione del sistema immunitario (allergie e patologie autoimmuni), da alterazioni metaboliche e disbiosi, le malattie infettive, e anche alcuni sintomi psicologici correlati alle funzioni cerebrali. Soltanto alcuni degli studi clinici effettuati sono di elevata qualità metodologica (studi clinici randomizzati e controllati con placebo), e consentono quindi di identificare alcuni “endpoint” clinici di rilievo associati all’uso di probiotici, in molti casi associati alla modulazione delle funzioni del sistema immunitario: prevenzione della dermatite atopica/eczema e delle allergie alimentari nella prima infanzia; trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali, in particolare della colite ulcerosa; trattamento della diarrea associata all’uso di antibiotici e all’infezione da *Clostridium difficile*; prevenzione della enterocolite necrotizzante nei neonati prematuri, trattamento delle coliche infantili; controllo dei sintomi dell’intolleranza al lattosio e della sindrome da intestino irritabile. In alcuni casi, queste evidenze hanno condotto alla formulazione di raccomandazioni da parte di Società Scientifiche europee e mondiali, per l’impiego di probiotici o loro miscele in specifiche indicazioni di uso ed in determinati contesti. In altre situazioni, il loro impiego consolidato in alcuni Stati membri della Unione Europea, nei quali sono stati registrati come farmaci, è stato oggetto di revisione da parte dell’EMA allo scopo di emettere raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche per disciplinarne l’uso nelle corrette indicazioni terapeutiche. Analogamente, l’EMA ha designato nel 2014 farmaco orfano la miscela *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum*, prodotta da un laboratorio farmaceutico italiano, per la prevenzione della enterocolite necrotizzante sulla base di evidenze scientifiche, pur non essendo il prodotto registrato in alcun Paese europeo per tale indicazione.

Integratori alimentari nel contesto di COVID-19

Stato nutrizionale

Al momento attuale, vi sono evidenze epidemiologiche molto solide che l'obesità è significativamente correlata ad un decorso del COVID-19 più grave. Il rischio di essere ricoverati in terapia intensiva in caso di COVID-19 in un soggetto con età inferiore ai 60 anni, è 3.6 volte superiore per chi presenta un BMI >35 rispetto ai controlli normopeso (42). Dei deceduti per COVID-19 in Italia al 01/05/2020, l'11.2% era obeso con uguale distribuzione tra uomini e donne, a conferma dell'impatto causale di questa condizione sull'esito sfavorevole della malattia. Diversi sono i meccanismi eziopatogenetici che correlano obesità la Sindrome da distress respiratorio acuto ARDS nei pazienti COVID-19+: la dis-regolazione immune in particolare maggiore livelli circolanti di IL-6 prodotta nel tessuto adiposo, le patologie cardio-vascolari e metaboliche a cui l'obesità predispone, una minor riserva funzionale respiratoria nei soggetti obesi (43).

Vitamine e sali minerali

Supplementazioni di vitamine (come A, C, D, E) sono state proposte per la cura del COVID-19, in considerazione dell'effetto immuno-stimolante di questi micro-nutrienti e in base alle osservazioni che i livelli di assunzione nelle popolazioni più colpite dalla malattia sono inferiori al raccomandato (44, 45)

Al di là della plausibilità dell'effetto biologico, è da sottolineare che non esiste nessuna evidenza scientifica diretta sull'uomo di un effetto terapeutico e/o preventivo delle Vitamine suddette e di preparati multivitaminici nei confronti del COVID-19.

Si ribadisce infatti che l'ipotesi di un possibile impiego di questi micronutrienti come "farmaci" in pazienti COVID-19 richiederebbe una conferma sperimentale che segue, appunto, l'iter dei farmaci. Si sottolinea a tal proposito che l'autorizzazione di una sperimentazione clinica sui farmaci prevede l'esistenza di un solido razionale, la disponibilità di evidenze a supporto dell'efficacia e della sicurezza, la produzione dei farmaci secondo precisi standard qualitativi e la messa a punto di un protocollo clinico adeguato.

Rispetto alle suddette considerazioni, si riporta a titolo di esempio la proposta, particolarmente enfatizzata nel contesto COVID-19, circa l'impiego della vitamina D in virtù delle dimostrate capacità antivirali e anti-infiammatorie in diversi modelli sperimentali di malattie respiratorie. Tuttavia, dal punto di vista clinico, in letteratura sono presenti diversi lavori che descrivono gli effetti dell'implementazione con la vitamina D in rapporto a patologie dell'apparato respiratorio con risultati contrastanti (46-50). Inoltre, anche se sperimentalmente è stata descritta da parte della vitamina D la capacità di regolare il sistema immunitario, i dati derivanti dalla sperimentazione clinica non sono univoci. In seguito all'infezione da coronavirus alcuni pazienti producono un'eccessiva quantità di citochine infiammatorie che causano una sindrome respiratoria acuta; lo stress infiammatorio può, in determinati casi, raggiungere il resto dell'organismo e rivelarsi fatale. In questo contesto di "iperattivazione" del sistema immunitario, è noto il ruolo rilevante della IL-6. La vitamina D è in grado di inibire sintesi, secrezione e rilascio di citochine anti-infiammatorie come IL-4 e IL-10 mentre può indurre quello di citochine proinfiammatorie come ad esempio IL-1, TN-alfa e IFN-gamma. Inoltre, le cellule del sistema immunitario in condizione quiescente esprimono bassi livelli del recettore per la vitamina D che viene invece iperespresso in risposta a stimoli infiammatori o immunologici (51). Per quanto riguarda l'IL-6, risultati derivanti da sperimentazioni *in vitro* indicano effetti diversi del trattamento con vitamina D sull'espressione di IL-6 indotta da diversi virus respiratori (52). In uno studio su pazienti diabetici, non ha modificato l'espressione di IL-6 (53) ed in un altro ha causato un incremento dell'espressione del gene per IL-6 in pazienti con sclerosi multipla (54). Questi risultati suggeriscono complessivamente un potenziale effetto proinfiammatorio della vitamina D che deve essere preso in considerazione in caso di utilizzo in pazienti con uno stato di infezione avanzato. Nel complesso, pertanto, anche se diversi modelli sperimentali suggeriscono che livelli fisiologici di vitamina D possano essere utili per ridurre gli effetti avversi delle

infezioni virali, ad oggi, non ci sono ancora solide evidenze cliniche a supporto di un potenziale impiego della vitamina D nel contesto della profilassi e terapia anti-COVID-19.

Riguardo ai minerali (es. Zinco, Selenio, Rame, Magnesio), rispetto alle evidenze circa il loro ruolo anche cruciale nei meccanismi immunitari e le potenziali proprietà antivirali (più spesso evidenziate in modelli sperimentali *in vitro* e non saldamente stabilite da studi clinici controllati) al momento non sono ancora disponibili evidenze specifiche, attraverso studi di efficacia o sperimentazioni cliniche che possano giustificare l'impiego di questi micronutrienti nella prevenzione e cura della malattia da COVID19 o di modulare il rischio di contrarne l'infezione da SARS-CoV-2. Inoltre, non sono stati effettuati studi per la valutazione dei livelli plasmatici di queste molecole in soggetti affetti da COVID19 che possano supportare ipotesi su eventuali correlazioni con la malattia.

Probiotici

In relazione alla attuale emergenza sanitaria per COVID-19, l'uso di probiotici come supporto per contrastare l'infezione virale è stato proposto nell'ambito degli approcci volti a potenziare le risposte immunitarie. In generale, numerosi studi effettuati per valutare il potenziale effetto preventivo dell'assunzione di probiotici sullo sviluppo di affezioni delle vie respiratorie hanno dato risultati non conclusivi, con una qualità di evidenze scientifiche giudicata globalmente bassa, sebbene sia stato registrato qualche effetto positivo in confronto al placebo per il comune raffreddore soprattutto riguardo alla durata e alla severità dei sintomi. Nello specifico di COVID-19, è stato inoltre prospettato un effetto indiretto, attraverso i benefici sullo stato nutrizionale e sul microbiota intestinale, soprattutto rivolto a popolazioni a rischio per maggiore gravità e mortalità più elevata da COVID-19, quali i pazienti diabetici. L'osservazione da parte di un gruppo cinese, impegnato nella gestione dei pazienti COVID-19, che alcuni pazienti mostravano disbiosi della microflora intestinale con diminuzione dei generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* ha portato al suggerimento di valutare lo stato nutrizionale e la funzione gastrointestinale dei pazienti, e al conseguente intervento di supporto sulla dieta ed eventualmente di supplementazione con probiotici e prebiotici per bilanciare il microbiota. Le evidenze in proposito appaiono quindi molto preliminari ed indirette e necessitano di conferme attraverso studi controllati.

Mentre l'efficacia dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento è a tutt'oggi argomento dibattuto, il loro impiego è generalmente considerato sicuro e riconosciuto come tale nell'individuo sano per la maggioranza dei ceppi probiotici anche dalle Autorità regolatorie. Alcuni eventi avversi sono stati però riportati. Infatti, la loro somministrazione può essere associata a rischio più elevato di infezione/morbilità nei bambini più piccoli e nei neonati con peso molto basso alla nascita, negli adulti e bambini gravemente malati nelle unità di terapia intensiva, nei pazienti ospedalizzati e immunocompromessi.

Una specifica criticità nel campo dei prodotti a base di probiotici è che spesso sono in commercio come integratori, ma vantano indicazioni per uso clinico, e possono quindi essere utilizzati in una varietà di contesti clinici (a volte anche in pazienti ad alto rischio) senza essere autorizzati come farmaci. Soprattutto in queste categorie di pazienti, è particolarmente raccomandata la valutazione di sicurezza a lungo termine nel contesto dei futuri studi clinici. Gli aspetti più rilevanti coinvolti in questa valutazione del prodotto probiotico sono relativi alla qualità e al controllo della contaminazione microbica attraverso standard adeguati per il prodotto, tenendo in considerazione che il probiotico è un prodotto non sterile per definizione, e che, mentre l'approvazione preliminare per gli aspetti di sicurezza è richiesta per i farmaci, questo potrebbe non essere il caso per prodotti qualificati come supplementi dietetici e nutrizionali.

L'effettivo bilancio rischio/beneficio nei pazienti COVID-19 dovrebbe essere attentamente determinato alla luce di queste osservazioni, data la tipologia dei pazienti potenzialmente interessati.

A margine delle finalità di questo rapporto, e per completezza di informazione, è opportuno segnalare che la ricerca sui probiotici è attiva anche nell'identificare nuovi probiotici candidati isolati da distretti differenti da quello gastrointestinale, come la cute e le mucose. Parallelamente, potrebbero essere

individuare vie di somministrazione diverse da quella orale. In questi casi, si evidenzia che le valutazioni di sicurezza effettuate per i ceppi già noti e per la somministrazione orale non possono essere estrapolate come tali a nuovi ceppi identificati e ad eventuali altre vie e regimi di somministrazione.

Botanicals

Alcuni IA a base di *botanicals* (sia in mono composizione sia in preparazioni combinate), come ad esempio, alcuni estratti a base di piante largamente utilizzate nella Medicina tradizionale cinese (*Lonicera japonica*, *Astragalus membranaceus*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Atractylodes macrocephala*, *Scutellaria baicalensis*, *Angelica sinensis*, *Panax quinquefolius*) o estratti di *Echinacea*, *Citrus x bergamia*, di semi di pompelmo, sono stati proposti per il trattamento del COVID-19. Sebbene molte di queste piante proposte siano anche ammesse nell'elenco degli IA stabilito dall'Allegato 1 al Decreto 10 agosto 2018, in considerazione dello scopo terapeutico proposto, **non è possibile il loro impiego per la terapia e/o prevenzione di condizioni patologiche se non all'interno di sperimentazioni cliniche** (Tabella 2).

Tabella 2. ALLEGATO 1 al DM 10 agosto 2018 sulla disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali come aggiornato con Decreto 9 gennaio 2019 (es. di *botanicals* proposti nel contesto del COVID-19)

Nome botanico	Famiglia	Parte tradizionalmente impiegata	Prescrizioni etichetta	Altre prescrizioni	Linee guida ministeriali di riferimento per gli effetti fisiologici
<i>Lonicera japonica</i> Thunb.		<i>flos, stipites cum foliis et floribus</i>			<i>flos, stipites cum foliis et floribus</i> : Regolarità del processo di sudorazione. Funzionalità delle prime vie respiratorie. Regolarità del transito intestinale
<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Hippocastanaceae	<i>semen, cortex, flos, folium, gemma</i>	Occorre indicare in etichetta la titolazione in escina	L'apporto massimo di escina con la dose giornaliera non deve superare i 75 mg	<i>cortex</i> : Regolarità del transito intestinale. Funzionalità del sistema digerente. Regolarità del processo di sudorazione. Funzionalità del microcircolo. <i>folium</i> : Fluidità delle secrezioni bronchiali. Funzionalità articolare.
<i>Artemisia capillaris</i> Thunb.	Compositae	<i>herba cum floribus, herba</i>			<i>herba</i> : Funzione digestiva. Funzione epatica. Antiossidante. Naturali difese dell'organismo. Funzionalità articolare. Contrasto dei disturbi del ciclo mestruale. Contrasto dei disturbi della menopausa
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. ex DC	Leguminosae	<i>radix, rhizoma, stolones</i>		Avvertenza supplementare Per apporti di acido glicirricico con la dose giornaliera di almeno 200 mg va riportata la seguente avvertenza: "Non utilizzare per periodi prolungati senza sentire il parere medico"	<i>radix, rhizoma</i> : Funzionalità del sistema digerente. Fluidità delle secrezioni bronchiali. Benessere di naso e gola. Funzionalità articolare.
<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	Lamiaceae	<i>folium, radix</i>			<i>radix</i> : Naturali difese dell'organismo. Funzione digestiva. Funzione epatica. Funzionalità articolare.
<i>Echinacea angustifolia</i> DC.	Compositae	<i>flos, herba, radix</i>			<i>herba, radix</i> : Naturali difese dell'organismo. Funzionalità delle vie urinarie. Funzionalità delle prime vie respiratorie.

Sebbene infine, l'uso consolidato nella Medicina tradizionale cinese di prodotti classificati in Europa come *botanicals* possa essere considerato un elemento di supporto, non può essere sostitutivo e né prescindere dalla soddisfazione dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia, previsti per lo sviluppo e la messa a disposizione dei prodotti farmaceutici in ambito europeo.

È da segnalare inoltre anche la proposta di *botanicals* a base di estratti di piante **non comprese nella lista delle ammesse come ingrediente negli IA** (11) e pertanto non autorizzate all'uso in Italia (es. *Artemisia annua*, *Chanadong rhizoma*, *Notopterigii rhizoma e radix*, *Platicodinis radix*) e quella di miscele di un numero significativo di estratti da piante diverse che rappresentano un rischio di tossicità cumulativa da valutare nell'ambito delle prove di sicurezza richieste dal Regolamento UE 2015/2283 (12).

Conclusione

Al momento non c'è nessuna evidenza sperimentale che supporti l'uso preventivo e/o terapeutico di un singolo nutriente e/o di un IA o di una loro miscela nei confronti della malattia COVID-19.

Segnalazioni di reazioni avverse agli integratori alimentari

È stato già sottolineato in precedenza che la situazione regolatoria degli integratori alimentari è molto diversa da quella dei farmaci. Per poter essere immessi sul mercato, gli integratori devono essere notificati al Ministero della Salute che ne valuta la conformità alla normativa vigente al fine di garantire la sicurezza dei prodotti e la corretta informazione ai consumatori. Anche se, non potendo vantare attività terapeutica, ai fini della loro immissione in commercio non è richiesta, la sperimentazione clinica così come prevista per i farmaci, gli integratori, rientrando nell'ambito della normativa sui prodotti alimentari, non devono presentare rischi per la salute del consumatore. In ogni caso trattandosi di prodotti caratterizzati da particolari profili compositivi è opportuno implementare sistemi di sorveglianza e monitoraggio post-marketing al fine di individuare potenziali criticità correlate alla loro assunzione anche per specifici gruppi di popolazione.

Oltre a vitamine e minerali sono spesso impiegati come costituenti di integratori alimentari piante medicinali (*botanicals*) e loro derivati.

La gran parte delle conoscenze sugli effetti salutistici delle piante si basa soprattutto sull'esperienza maturata attraverso il loro uso tradizionale, tuttavia l'introduzione in commercio di preparati diversi da quelli tradizionali, come ad esempio gli estratti secchi ad alto titolo o integratori che contengono diversi componenti, pone il problema specifico della sicurezza d'impiego di tali preparati.

Con il mercato degli integratori alimentari in espansione, occorre implementare le conoscenze sul profilo di rischio per l'uso salutistico di una pianta, considerando in particolare la natura dell'estratto vegetale, i quantitativi di assunzione proposti, la sensibilità e le condizioni dei possibili destinatari, e l'eventuale concomitante assunzione di altri prodotti tra cui farmaci.

Solitamente gli integratori alimentari possono essere acquistati tramite diversi canali quali farmacie, parafarmacie, GDO (grande distribuzione organizzata), erboristerie e Internet, un canale di acquisto alternativo che ha largamente preso piede negli ultimi anni. Anche se si tratta di prodotti per cui non è necessaria ricetta medica, sarebbe comunque opportuno che l'assunzione avvenga a seguito di consigli e raccomandazioni da parte ad esempio di medici o farmacisti. I prodotti acquistati su Internet non sempre derivano da una filiera produttiva e/o distributiva ben controllata, come invece accade per i prodotti regolarmente immessi in commercio tramite i normali canali distributivi. Tali prodotti infatti possono anche provenire da stati esteri dove non vengono eseguiti adeguati controlli della sicurezza e della qualità degli integratori. Di conseguenza una scarsa qualità del prodotto acquistato non ne garantisce la sicurezza. **Tutti questi aspetti devono essere maggiormente presi in considerazione in una situazione di emergenza come quella in atto nel nostro Paese dove Internet si è sostituito ampiamente ai normali canali distributivi.**

Parallelamente, deve aumentare presso i consumatori la consapevolezza che un prodotto non è sicuro solo perché è "naturale" e che anzi, tanto più è plausibile la sua attività fisiologica, tanto più, in determinate condizioni individuali, ne potrebbero derivare effetti diversi da quelli attesi, fino a effetti indesiderati. A causa della loro presunta innocuità, inoltre, gli integratori alimentari vengono spesso assunti in concomitanza a trattamenti farmacologici già in atto (senza che il medico curante ne sia a conoscenza) con il rischio aggiuntivo di interazioni farmacologiche.

Ne consegue l'esigenza di un attento monitoraggio delle reazioni avverse a tali prodotti finalizzato all'identificazione di possibili rischi. Tale monitoraggio deve necessariamente passare attraverso sistemi di "segnalazione spontanea", sufficientemente sensibili per mettere precocemente in evidenza possibili segnali di allarme. La segnalazione spontanea di reazioni avverse è la descrizione dell'occorrenza di eventi

sfavorevoli fornita da un osservatore a seguito di un sospetto legame causale con l'assunzione di uno o più farmaci/prodotti naturali in uno specifico paziente.

La valutazione della sicurezza di questi prodotti deve tenere conto della loro peculiarità di alimenti molto particolari. Quindi i metodi da adottare per la individuazione di rischi devono integrare metodi propri della valutazione della sicurezza dei farmaci (farmacovigilanza) e metodi propri della valutazione della sicurezza degli alimenti (controlli analitici).

La farmacovigilanza si riferisce all'insieme delle attività e dei metodi mirati a individuare, valutare e prevenire le reazioni avverse ai farmaci dopo che questi sono stati messi in commercio. È basata sulla raccolta e analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse ai farmaci, registrate nelle Rete Nazionale di Farmacovigilanza. Le attività di farmacosorveglianza sono coordinate a livello nazionale dall'AIFA. Nel caso dei farmaci le segnalazioni spontanee sono utili a generare segnali di rischio non evidenziati già nelle sperimentazioni cliniche.

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza non consente la registrazione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a integratori alimentari.

Sistema di fitovigilanza

Per contribuire alla conoscenza dei potenziali rischi associati all'uso di integratori alimentari è stato predisposto un sistema di fitosorveglianza che si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di integratori alimentari. Le attività di tale sistema sono coordinate dall'ISS, che fa riferimento al Ministero della Salute come organo regolatorio competente.

VigiErbe: il sistema online di fitovigilanza

Le sospette reazioni avverse a integratori alimentari possono essere segnalate online attraverso il sistema VigiErbe, attivo dal 2018. Per inviare una segnalazione occorre collegarsi al sito www.vigierbe.it, anche da tablet o smartphone.

L'accessibilità del sito dai sistemi mobili anche per le segnalazioni a integratori alimentari ha consentito un più facile accesso alla segnalazione da parte dei cittadini e degli operatori sanitari che ora possono sfruttare le caratteristiche disponibili su tutti i sistemi mobili (es. dettatura vocale o utilizzo di fotografie come allegato). La possibilità di segnalazione online ha mostrato un impatto molto positivo sul numero di segnalazioni ricevute, questo concorrerà a ridurre nel tempo il problema della sottosegnalazione.

Cause di reazioni avverse

Uso improprio di integratori

Parallelamente all'erronea concezione di assoluta qualità e sicurezza degli integratori, si è sviluppata, ed è largamente diffusa, anche la convinzione secondo cui la quantità di integratore assunta è direttamente proporzionale al beneficio tratto dallo stesso. È bene precisare però che assumere supplementi in eccesso, quando non ve ne sia una reale necessità, può comportare l'alterazione dell'equilibrio omeostatico dell'organismo. Gli effetti possono essere particolarmente rilevanti dal punto di vista clinico soprattutto nei casi in cui vi sia già una situazione di precarietà nell'organismo (polipatologie, politerapie) o vi siano particolari condizioni fisiologiche (gravidanza, allattamento).

Per tale motivo sono stati stabiliti dei limiti di assunzione giornaliera per vitamine e sali minerali ma anche per altre sostanze come, ad esempio per la caffeina. Secondo quanto stabilito dall'EFSA, non si deve

superare la dose di 400 mg/die di caffeina in soggetti sani, ed è stato inoltre precisato che nella donna in gravidanza e durante l'allattamento l'apporto giornaliero complessivo di caffeina non dovrebbe superare i 200 mg.

Un uso improprio può anche riguardare l'assunzione di integratori alimentari non idonei per soggetti con particolari condizioni di sensibilità come ad esempio allergie alla propoli (55).

Interazioni con farmaci

L'uso concomitante di integratori alimentari e farmaci potrebbe portare alla manifestazione di effetti avversi tramite meccanismi di tipo farmacocinetico e/o farmacodinamico. Dal punto di vista farmacocinetico le interazioni possono avvenire principalmente in fase di assorbimento, di metabolismo e di eliminazione, questo può determinare una variazione della concentrazione plasmatica dei farmaci assunti in concomitanza agli integratori alimentari. L'effetto finale può essere quello di un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco per aumentato assorbimento, per ridotto metabolismo o per ridotta eliminazione, che può determinare un superamento del livello massimo tollerato del farmaco assunto con conseguenti effetti avversi. Tuttavia, può verificarsi anche una diminuzione dell'efficacia del farmaco con livelli di concentrazioni plasmatiche al di sotto di quelle terapeutiche (es. per diminuzione dell'assorbimento, per aumento del metabolismo o per aumento dell'eliminazione). L'interazione può anche essere di tipo farmacodinamico, e - nei casi in cui l'integratore concorra a potenziare l'effetto terapeutico del farmaco intervenendo sui suoi meccanismi d'azione- possono verificarsi effetti avversi. Dal momento che le conseguenze dell'interazione tra farmaci ed integratori potrebbero anche comportare effetti avversi gravi e mettere il paziente in pericolo di vita, **è indispensabile prestare notevole attenzione nell'assunzione di integratori alimentari nei casi in cui i soggetti siano già in trattamento con farmaci.**

Valutazione della associazione causale (o imputabilità)

Valutazione delle segnalazioni

Una prima valutazione della segnalazione viene effettuata attraverso il controllo della completezza dei dati raccolti che comprendono dati demografici, la descrizione della reazione, la data di insorgenza, la gravità, il prodotto sospetto, eventuali prodotti concomitanti o condizioni predisponenti e informazioni del segnalatore, se necessario vengono richieste al segnalatore ulteriori specifiche. In caso di reazioni gravi, che hanno ad esempio richiesto l'ospedalizzazione, si può approfondire il caso richiedendo la relazione clinica dal medico o il follow-up del paziente, se possibile, viene acquisito il prodotto assunto per effettuare delle analisi di laboratorio. Sulla base della documentazione raccolta viene effettuata la valutazione dell'imputabilità secondo il sistema dell'OMS in uso per i farmaci, opportunamente adattato al tipo di prodotti in questione.

Analisi e gestione dei segnali

Si definisce come segnale l'identificazione di una possibile relazione causale tra un evento avverso e un integratore, quando questa relazione è sconosciuta o non già documentata in modo completo

Un segnale di allarme si ravvisa quando ci sono più segnalazioni relative alla stessa preparazione, vengono usate sostanze proibite, compaiono reazioni gravi (seguite da decesso, o che hanno messo in pericolo la vita del paziente), vengono raccolte più segnalazioni che riportano reazioni simili osservate in particolari fasce di età o di condizioni fisiologiche (bambini, anziani, donne in gravidanza o allattamento). In questi casi ne viene data tempestiva comunicazione agli organi competenti al Ministero della Salute per eventuali decisioni regolatorie (supportate da studi di valutazione specifici ed eventualmente da analisi di laboratorio).

In conclusione, la sorveglianza continua tramite la segnalazione spontanea delle reazioni avverse a integratori alimentari è fondamentale per identificare precocemente un rischio o un pericolo per la salute dei consumatori. A differenza dei farmaci, non esistono banche di dati amministrativi degli integratori alimentari che permettano il monitoraggio del loro uso e, quindi, non esistono banche dati di utilizzatori. Di conseguenza è molto difficile effettuare studi di farmacoepidemiologia (tipo coorte o caso-controllo) per stimare i rischi legati alla assunzione di questi prodotti. In questo quadro le segnalazioni spontanee di reazioni avverse rappresentano l'unico strumento per mettere in evidenza eventuali segnali di rischio. La raccolta, valutazione e analisi delle segnalazioni sono di grande utilità per fornire alle autorità competenti informazioni atte a prendere decisioni regolatorie.

Contraffazione e adulterazione

Il concetto di qualità del prodotto alimentare ha avuto negli ultimi 30 anni un'evoluzione costante ed un ruolo crescente soprattutto per quanto concerne la sicurezza e la salute dell'utilizzatore finale. Come già evidenziato in merito ai requisiti specifici per l'immissione in commercio di un IA, i caratteri che individuano la qualità di un integratore sono identificati, individuati e controllati dalle ditte produttrici. Sostanzialmente il prodotto non deve risultare contaminato da microrganismi patogeni, da contaminanti chimici o corpi estranei, deve avere una qualità dei componenti principali definita dal punto di vista qualitativo e quantitativo e deve rispettare tutti i criteri e gli standard di qualità definiti dagli organi regolatori competenti, soprattutto quando contengono sostanze o prodotti di derivazione vegetale caratterizzati da un'ampia variabilità quali-quantitativa. Con il DL.vo 17/2014 (56) viene identificato il "medicinale falsificato" come qualsiasi medicinale che comporta una falsa rappresentazione rispetto alla sua identità, alla sua origine o alla sua stabilità. Mentre nei Paesi emergenti il problema della contraffazione riguarda soprattutto medicinali salvavita (antitubercolari, antibiotici, antimalarici, ecc.), nei Paesi industrializzati l'interesse si sposta maggiormente verso quei prodotti il cui scopo è il miglioramento dello stile di vita. Per tenere sotto controllo la diffusione di questo fenomeno in Italia è stato avviato un programma di monitoraggio operato da una *task force* nazionale antifalsificazione a cui partecipa anche l'ISS. **Parlando di integratori alimentari la contraffazione è spesso sinonimo di adulterazione allo scopo di ottenere un prodotto "potenziato" con l'aggiunta di sostanze farmacologicamente attive, ovviamente non ammesse negli integratori.** L'ISS effettua, ove richiesto, un'analisi approfondita degli integratori alimentari al fine di definire le caratteristiche chimico fisiche delle sostanze presenti nella composizione di tali prodotti eventualmente anche sospetti di aver causato una reazione avversa. Le attività di monitoraggio hanno permesso di rilevare nel corso degli anni casi di integratori alimentari contenenti sostanze vietate o non ammesse come ad esempio reserpina farmaci antinfiammatori non steroidei (nimesulide) o sostanze ad effetto anabolizzante (stanozololo)

Segnalazioni di reazioni avverse e IA nel contesto COVID-19

A margine di questo rapporto si segnala che alcune piante contenute negli IA possono interferire con le difese naturali dell'organismo agendo sui meccanismi infiammatori di difesa utili per combattere le infezioni e, in particolare, contro COVID-19. Ad evidenziare questo rischio è l'Agenzia per la sicurezza alimentare francese (*Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*, ANSES), la cui posizione è di controindicare l'impiego contro il virus SARS-CoV-2 di piante che contengono acido salicilico (es. il Salice, la Betulla, il Pioppo) o altri principi attivi antinfiammatori (es. Arpagofito, Curcuma, Echinacea), così come quelle del genere *Boswellia* e *Commiphora*, note per le gommo-oleoresine (tra le quali l'incenso e la mirra).

Sebbene i dati disponibili siano molto differenti in merito a solidità per le diverse piante esaminate, gli esperti dell'ANSES ritengono che esse siano potenzialmente dotate di un'azione che può interferire con il sistema immunitario e raccomandano a chi ne consuma a scopo preventivo, di interrompere

immediatamente l'assunzione alla comparsa dei primi sintomi sospetti e a chi ne consuma perché affetto da una patologia infiammatoria cronica, di rivolgersi al proprio medico curante, per verificare l'opportunità o meno di proseguire l'assunzione (57).

È da sottolineare infine che, durante l'emergenza sanitaria da COVID-19 si è registrato **un notevole calo nel numero di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a integratori alimentari o altri prodotti di origine naturale**. Tale problema non è verosimilmente riconducibile ad una effettiva diminuzione nella comparsa di reazioni avverse ma piuttosto ad una minore attenzione e sensibilità in merito alla segnalazione. È quindi opportuno sottolineare **l'importanza della segnalazione di reazioni avverse, soprattutto in un tale contesto emergenziale, dove possono essere soprattutto rilevanti problemi di un uso concomitante di farmaci ed integratori alimentari**.

Raccomandazioni per l'uso consapevole degli integratori alimentari con particolare riferimento al contesto COVID-19

L'impiego degli integratori alimentari, per essere sicuro ed utile sul piano fisiologico, deve avvenire in modo consapevole ed informato rispetto alle loro funzioni e proprietà.

L'uso degli integratori alimentari a scopo profilattico e terapeutico per qualsiasi patologia è da considerarsi improprio e pericoloso per la salute.

Nell'ambito dell'emergenza COVID-19, a fronte della mancanza di terapie disponibili o profilassi della malattia, le numerose proposte di utilizzo degli integratori alimentari hanno creato una forte aspettativa da parte della popolazione. Tale aspettativa non presenta tuttavia dei riscontri oggettivi sia in merito all'efficacia (che necessita di essere studiata in sperimentazioni cliniche) che alla sicurezza d'uso.

Le seguenti **raccomandazioni generali** per un uso consapevole sono pertanto da tenere in ulteriore debita considerazione (58):

- Gli integratori non devono mai essere intesi come sostituti di una dieta varia ed equilibrata né di uno stile di vita sano.
- Prima della loro assunzione si consiglia di consultare preventivamente il medico se:
 - non si è in buona salute o se si è in trattamento con farmaci per evitare controindicazioni o la possibilità di interazioni;
 - si pensa di utilizzare più integratori in associazione;
 - l'impiego è destinato a fasce di popolazione vulnerabili come gli anziani, i bambini e le donne durante la gravidanza e l'allattamento.
- Gli integratori non devono essere assunti per periodi prolungati né in dosi superiori a quelle consigliate in etichetta.
- Diffidare di integratori reperibili al di fuori dei comuni canali commerciali, quali ad esempio la rete Internet, e propagandati per proprietà ed effetti "miracolosi" sulla salute.
- Tenere sempre presente che gli integratori sono concepiti per contribuire al benessere e non per la cura o la prevenzione di condizioni patologiche che vanno trattate con i farmaci.
- In caso di effetti indesiderati o inattesi sospendere l'assunzione, informare il medico o il farmacista e segnalare l'evento avverso tramite VigìErbe.

Bibliografia

1. Europa. Regolamento UE 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 117/1, 5/5/2017
2. Ministero della Salute. *Nuova notifica di integratore alimentare*. Roma: Ministero della Salute; 2019. http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=APINF&idAmb=IA&idSrv=FSNN&flag=P .
3. Ministero della Salute. *Registro degli integratori alimentari*. Roma: Ministero della Salute; 2020. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3668&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=registri
4. Europa. Regolamento (CE) 852/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 sull'igiene dei prodotti alimentari. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 139/1, 30/4/2004
5. Europa. Regolamento (CE) 853/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 che stabilisce norme specifiche in materia di igiene per gli alimenti di origine animale. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 139/55, 30/4/2004
6. Ministero della Salute. Decreto 23 febbraio 2006. Requisiti tecnici e criteri generali per l'abilitazione alla produzione e al confezionamento di integratori alimentari. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.64, 17/3/2006
7. Italia. Decreto legislativo 111/1992. Attuazione della direttiva n. 89/398/CEE concernente i prodotti alimentari destinati ad una alimentazione particolare. *Gazzetta Ufficiale* n.39 suppl. ordinario n. 31, 17/2/1992
8. Ministero della Salute. Commercializzazione/produzione, requisiti. Roma: Ministero della Salute; 2019. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3139&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=vuoto .
9. Ministero della Salute. *Norme di buona fabbricazione di Integratori alimentari*. Roma: Ministero della Salute; 2018. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_3139_listaFile_itemName_0_file.pdf .
10. Europa. Regolamento CE 1170/2009 della Commissione del 30 novembre 2009 che modifica la direttiva 2002/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda gli elenchi di vitamine e minerali e le loro forme che possono essere aggiunti agli alimenti, compresi gli integratori alimentari. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L314, 1/12/2009
11. Ministero della Salute. Decreto 10 agosto 2018. Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana serie generale-* n.224, 26/9/2018
12. Europa. Regolamento UE 2015/2283 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 novembre 2015 relativo ai nuovi alimenti e che modifica il regolamento (UE) n. 1169/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio e abroga il regolamento (CE) n. 258/97 del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1852/2001 della Commissione. *Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea* L 327/1, 11/12/2015
13. Europa. Regolamento (CE) 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006 relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 404/9, 30/12/2006
14. Ministero della Salute. *Procedure di certificazione di conformità dei centri di saggio alle buone pratiche di laboratorio (BPL)*. Roma: Ministero della Salute; 2018. http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=BPL&idAmb=CdS&idSrv=CC1&flag=P
15. Europa. Direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 febbraio 2004. Ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L50/44, 20/2/2004.

16. Italia. Decreto Legislativo 2 marzo 2007, n. 50. Attuazione delle direttive 2004/9/CE e 2004/10/CE, concernenti l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL) e il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 86, 13/4/2007.
17. Ministero della Salute. *Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari*. Roma: Ministero della Salute; 2018. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2795_allegato.pdf
18. Europa. Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L121/34, 1/5/2001.
19. Europa. Direttiva 2005/28/CE della Commissione dell'8 aprile 2005, che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L91/13, 9/4/2005.
20. Italia. Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211 Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 184, 9/8/2003.
21. Italia. Legge 8 novembre 2012, n. 189 Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. *Gazzetta Ufficiale* n. 263 del 10/11/2012 - Suppl. Ordinario n.201.
22. AIFA. *Area Ispezioni e certificazioni*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. <https://www.aifa.gov.it/fr/web/guest/area-ispezioni-e-certificazioni>
23. AIFA. Determina n. 809/2015 inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.158, 10/7/2015.
24. AIFA. Determina n. 451/2016. Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I ai sensi dell'articolo 3, commi 1 e 2 della determina 19 giugno 2015. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.78, 4/4/2016.
25. Europa. Direttiva 91/356/CEE della Commissione, del 13 giugno 1991, che stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L193, 17/7/1991.
26. Europa. Direttiva 2003/94/CE della Commissione dell'8 ottobre 2003 che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L262/22, 14/10/2003.
27. ISS. *Sperimentazione clinica di fase I*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. <https://www.iss.it/sperimentazione-clinica-di-fase-i>
28. Europa. Regolamento UE 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 158/1, 27/5/2014
29. Italia. Decreto-Legge 8 aprile 2020, n. 23 art. 40- Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali per l'emergenza epidemiologica da COVID. *Gazzetta Ufficiale- Edizione Straordinaria* n. 94, 8.4.2020
30. AIFA. *Sperimentazioni cliniche - COVID-19*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2020. <https://aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>.
31. AIFA. *Determina AIFA 564/2020. Disposizioni urgenti per l'attivazione di centri clinici per le sperimentazioni cliniche di fase I relative alle infezioni da COVID-19*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2020. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1134592/Determina_564-2020_attivazione_centri_clinici_spe-cliniche_fase1.pdf/a7d43d64-e679-0ffa-aa54-8391df387a87

32. Europa. Regolamento EU 1169/2011 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 ottobre 2011 relativo alla fornitura di informazioni sugli alimenti ai consumatori, che modifica i regolamenti (CE) n. 1924/2006 e (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio e abroga la direttiva 87/250/CEE della Commissione, la direttiva 90/496/CEE del Consiglio, la direttiva 1999/10/CE della Commissione, la direttiva 2000/13/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, le direttive 2002/67/CE e 2008/5/CE della Commissione e il regolamento (CE) n. 608/2004 della Commissione. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 304/18, 22/11/2011
33. Ministero della Salute. *Apporti giornalieri di vitamine e minerali ammessi negli integratori alimentari*. Roma: Ministero della Salute; 2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_5_file.pdf.
34. Ministero della Salute. *Linee guida su probiotici e prebiotici*. Roma: Ministero della Salute; 2018. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf
35. Council of Europe. *Homeostasis a model to distinguish between food, including food supplements, and medicinal products*. Strasbourg: COE; 2008.
36. Ministero della Salute. *Allegato 1 (Botanicals) al DM 10 agosto 2018*. Roma: Ministero della Salute; 2018. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=70165&parte=2&serie=>
37. Ministero della Salute. *Linee guida sulla documentazione a supporto dell'impiego di sostanze e preparati vegetali (botanicals) negli integratori alimentari di cui al DM 9 luglio 2012*. Roma: Ministero della Salute; 2015. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1424_listaFile_itemName_2_file.pdf
38. Europa. Regolamento (CE) n. 178/2002 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 28 gennaio 2002 che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare. *Gazzetta ufficiale delle Comunità Europee* L 31/1, 1/2/2002
39. Europa. Direttiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 94/65, 28/3/2014
40. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Adv Nutr*. 2016;7(1):66-75. doi: 10.3945/an.115.010207.
41. Rytter MJ, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition--a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(8):e105017. doi: 10.1371/journal.pone.0105017.
42. Sattar N, McInnes IA, McMurray JJV. Obesity as risk factor for severe COVID19 infection: multiple potential mechanism. *Circulation*, 2020 on line first.
43. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lesson for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetologica*, 2020, April.
44. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-21211/v1.
45. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C e Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review R. 372 / *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020;14:367-82
46. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016;11(9): e0162996. Published 2016 Sep 15. doi:10.1371/journal.pone.0162996
47. Hong M, Xiong T, Huang J, et al. Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *Matern Child Nutr*. 2020; e12987. doi:10.1111/mcn.12987
48. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2012;379(9824):1419-27. doi:10.1016/S0140-6736(11)61650-4
49. Camargo CA, Sluyter J, Stewart AW, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: A randomized controlled trial [published online ahead of print, 2019 Aug 17]. *Clin Infect Dis*. 2019; ciz801. doi:10.1093/cid/ciz801

50. Maes K, Serré J, Mathysen C, Janssens W, Gayan-Ramirez G. Targeting vitamin D deficiency to limit exacerbations in respiratory diseases: utopia or strategy with potential? *Calcif Tissue Int.* 2020;106(1):76-87. doi:10.1007/s00223-019-00591-4
51. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(3):331-4. doi:10.5114/ceji.2018.80053
52. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(6):4240-70.
53. Yu Y, Tian L, Xiao Y, Huang G, Zhang M. Effect of vitamin D supplementation on some inflammatory biomarkers in type 2 diabetes mellitus subjects: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(1):62–73. doi:10.1159/000490358
54. Naghavi Gargari B, Behmanesh M, Shirvani Farsani Z, Pahlevan Kakhki M, Azimi AR. Vitamin D supplementation up-regulates IL-6 and IL-17A gene expression in multiple sclerosis patients. *Int Immunopharmacol.* 2015;28(1):414–419. doi:10.1016/j.intimp.2015.06.033
55. Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Vitalone A, Firenzuoli F, Santuccio C. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products. The case of propolis. *Drug Safety.* 2008, 31(5):419-423.
56. Italia. Decreto Legislativo 19 febbraio 2014, n. 17. Attuazione della direttiva 2011/62/UE, che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.55, 7/3/2014.
57. ANSES. *L'Anses met en garde contre la consommation de compléments alimentaires pouvant perturber la réponse immunitaire.* Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2020. <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-met-en-garde-contre-la-consommation-de-compl%C3%A9ments-alimentaires-pouvant-perturber-la>
58. Ministero della Salute. *Decalogo per un corretto uso degli integratori alimentari.* Roma: Ministero della Salute; 2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_191_allegato.pdf

Rapporti ISS COVID-19

Accessibili da <https://www.iss.it/rapporti-covid-19>

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19*. Versione del 7 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020)
2. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2*. Versione del 10 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2020 Rev. 2)
3. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Gestione dei Rifiuti. *Indicazioni ad interim per la gestione dei rifiuti urbani in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2*. Versione del 31 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 3/2020 Rev. 2)
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali sociosanitarie*. Versione del 17 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 4/2020 Rev.)
5. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2*. Versione del 25 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/2020 Rev. 2).
6. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19. *Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2*. Versione del 23 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 6/2020).
7. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19 e Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Rifiuti COVID-19. *Raccomandazioni per la disinfezione di ambienti esterni e superfici stradali per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2*. Versione del 29 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 7/2020).
8. Osservatorio Nazionale Autismo ISS. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2*. Versione del 30 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 8/2020 Rev.).
9. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente – Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim sulla gestione dei fanghi di depurazione per la prevenzione della diffusione del virus SARS-CoV-2*. Versione del 3 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 9/2020).
10. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2*. Versione del 7 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 10/2020).
11. Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica *Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/rino-faringeo per la diagnosi di COVID-19*. Versione del 17 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020).
12. Gabbrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M. *Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19*. Versione del 13 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
13. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19*. Versione del 15 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 13/2020).

14. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).
15. Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. Versione del 16 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 15/2020).
16. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Animali da compagnia e SARS-CoV-2: cosa occorre sapere, come occorre comportarsi. Versione del 19 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 16/2020).
17. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sull'igiene degli alimenti durante l'epidemia da virus SARS-CoV-2. Versione del 19 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 17/2020).
18. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e outcome dei pazienti COVID-19. Versione del 26 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 18/2020).
19. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sui disinfettanti nell'attuale emergenza COVID-19: presidi medico-chirurgici e biocidi. Versione del 25 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 19/2020).
20. Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la sanificazione degli ambienti interni nel contesto sanitario e assistenziale per prevenire la trasmissione di SARS-CoV 2. Versione del 14 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 20/2020 Rev.).
21. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Guida per la prevenzione della contaminazione da Legionella negli impianti idrici di strutture turistico recettive e altri edifici ad uso civile e industriale, non utilizzati durante la pandemia COVID-19. Versione del 3 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 21/2020).
22. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni ad interim per un appropriato supporto degli operatori sanitari e sociosanitari durante lo scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 28 maggio.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 22/2020 Rev.)
23. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni di un programma di intervento dei Dipartimenti di Salute Mentale per la gestione dell'impatto dell'epidemia COVID-19 sulla salute mentale. Versione del 6 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 23/2020).
24. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per una appropriata gestione dell'iposurrenalismo in età pediatrica nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione del 10 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 24/2020)
25. Gruppo di Lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento. Versione del 15 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020)
26. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente e Rifiuti. *Indicazioni ad interim sulla gestione e smaltimento di mascherine e guanti monouso provenienti da utilizzo domestico e non domestico. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 26/2020)
27. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Nardone M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Indicazioni per la prevenzione del rischio Legionella nei riuniti odontoiatrici durante la pandemia da COVID-19. Versione del 17 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 27/2020).
28. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020)

29. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione 21 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 29/2020)
30. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni sull'intervento telefonico di primo livello per l'informazione personalizzata e l'attivazione dell'empowerment della popolazione nell'emergenza COVID-19. Versione del 14 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 30/2020)
31. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per il supporto psicologico telefonico di secondo livello in ambito sanitario nello scenario emergenziale COVID-19. Versione del 26 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 31/2020)
32. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sul contenimento del contagio da SARS-CoV-2 e sull'igiene degli alimenti nell'ambito della ristorazione e somministrazione di alimenti. Versione del 27 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 32/2020).
33. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sugli impianti di ventilazione/climatizzazione in strutture comunitarie non sanitarie e in ambienti domestici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 33/2020).
34. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Sorveglianza territoriale e tutela della salute pubblica: alcuni aspetti etico-giuridici. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 34/2020)
35. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Il Medico di Medicina Generale e la pandemia di COVID-19: alcuni aspetti di etica e di organizzazione. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 35/2020)
36. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sulle attività di balneazione, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 36/2020).
37. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni per le piscine, di cui all'Accordo 16/1/2003 tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 37/2020).
38. Silano M, Bertinato L, Boirivant M, Pocchiari M, Taruscio D, Corazza GR, Troncone R *Indicazioni ad interim per un'adeguata gestione delle persone affette da celiachia nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 38/2020).
39. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19 *Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2. Versione del 30 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 39/2020).
40. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Comunicazione in emergenza nei reparti COVID-19. Aspetti di etica. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 40/2020).
41. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni per prendersi cura delle difficoltà e dei bisogni dei familiari di pazienti ricoverati in reparti ospedalieri COVID-19. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 41/2020).
42. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Protezione dei dati personali nell'emergenza COVID-19. Versione del 28 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 42/2020).
43. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno della salute mentale nei minori di età durante la pandemia COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 43/2020)

44. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni di un programma di intervento per la gestione dell'ansia e della depressione perinatale nell'emergenza e post emergenza COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 44/2020)
45. Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Sampaolo L, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Versione 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020)
46. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder. Versione del 23 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 46/2020)
47. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Etica della ricerca durante la pandemia di COVID-19: studi osservazionali e in particolare epidemiologici. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 47/2020)
48. Gruppo di Lavoro Immunologia COVID-19. *Strategie immunologiche ad interim per la terapia e prevenzione della COVID-19. Versione del 4 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 48/2020).
49. Gruppo di Lavoro ISS Cause di morte COVID-19, Gruppo di lavoro Sovrintendenza sanitaria centrale – INAIL, ISTAT. *COVID-19: rapporto ad interim su definizione, certificazione e classificazione delle cause di morte. Versione dell'8 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 49/2020)
50. Perilli R, Grigioni M, Porta M, Cruciani F, Bandello F, Mastropasqua L. *S Contributo dell'innovazione tecnologica alla sicurezza del paziente diabetico da sottoporre ad esame del fondo oculare in tempi di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 50/2020).
51. Gruppo di Lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020)