- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.82.167 Sun, 28 Apr 2024, 11:29:47

Ahimsa Carissimi,[1,6] Lorenzo Gambitta,[2,6] Chiara Parati,[3,6] Vincenzo Picerno,[4,6] Filippo Urso,[5,6] Francesca Vivaldi[1,7]
[1]Azienda USL Toscana Nord Ovest
[2]ASST Sette Laghi, Lombardia
[3]ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Lombardia
[4]Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Puglia
[5]AO Cosenza, Calabria
[6]Componente ASC Infettivologia
[7]Coordinatore ASC Infettivologia

Focus on Tecovirimat

Tecovirimat è un farmaco antivirale attivo in vitro contro il virus del vaiolo. È un inibitore della proteina p37, fondamentale per la formazione e la fuoriuscita delle particelle virali dalle cellule infettate.[1]

Nome commerciale: TPOXX (USA); ST-246; Tecovirimat SIGA (SIGA Technologies Netherlands B.V.)

ATC: J05AX24 (J05: antivirali per uso sistemico; J05AX: altri antivirali).

Stato autorizzativo EU/Italia: Tecovirimat SIGA 200 mg ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio valida nell'Unione Europea il 06 gennaio 2022 (EU/1/21/1600/001). È stato autorizzato in circostanze eccezionali, per la mancanza di informazioni complete, vista la rarità della malattia. Si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità causata da vaiolo, vaiolo delle scimmie e vaiolo bovino, sulla base di studi sugli animali. Sebbene la sicurezza del medicinale sia stata valutata nelle persone non infette, gli effetti collaterali dell'antivirale dovrebbero essere considerati accettabili. L'Agenzia Europea dei Medicinali ha, quindi, deciso che i benefici di Tecovirimat SIGA sono maggiori dei suoi rischi e che dunque può essere autorizzato per l'uso nell'UE.

Indicazioni autorizzate: è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni virali negli adulti e nei bambini con peso corporeo di almeno 13 kg: vaiolo, vaiolo delle scimmie, vaiolo bovino. Tecovirimat SIGA è indicato anche per il trattamento delle complicanze dovute alla replicazione del virus vaccinale, dopo la vaccinazione contro il vaiolo negli adulti e nei bambini con peso corporeo di almeno 13 kg.

Forma farmaceutica: 200 mg capsule (cps) rigide.

Posologia: per adulti e bambini di almeno 13 kg, la posologia prevista è la seguente:
- da 13 kg a 25 kg, il dosaggio è 200 mg ogni 12 ore per 14 giorni.
- da 25 kg a 40 kg, il dosaggio è 400 mg ogni 12 ore per 14 giorni.
- 40 kg e oltre, il dosaggio è 600 mg ogni 12 ore per 14 giorni.

Si raccomanda l'assunzione del farmaco entro 30 minuti dopo un pasto con grassi moderati o ricchi.[2]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.82.167 Sun, 28 Apr 2024, 11:29:47

Principio attivo/meccanismo d'azione: Tecovirimat inibisce l'attività della proteina VP37 dell'ortopoxvirus, che è codificata da un gene conservato in tutti i membri del genere orthopoxvirus. Il farmaco blocca l'interazione di VP37 con la GTPase cellulare Rab9 e TIP47, impedendo così la formazione di virioni totalmente sviluppati, capaci quindi di uscire dalla cellula e procedere alla diffusione del virus da cellula a cellula e a lungo raggio.[1]

Studi clinici: L'efficacia di Tecovirimat SIGA è stata valutata sulla base di studi su animali infettati con dosi letali di orthopoxvirus, in accordo con la *FDA Animal Efficacy Rule*; di studi incentrati sugli effetti del medicinale nel corpo umano; di studi di farmacocinetica-farmacodinamica e sicurezza.[3,4]
È stato anche condotto uno studio di farmacocinetica e di sicurezza controllato con placebo che ha coinvolto 449 volontari adulti, senza effetti avversi significativi.
Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato che il trattamento di 14 giorni con il farmaco antivirale aumentava significativamente i tassi di sopravvivenza: se il trattamento iniziava 4 o 5 giorni dopo l'infezione, la sopravvivenza veniva stimata tra l'80 e il 100% degli animali trattati, al contrario di quanto accadeva nel braccio trattato con placebo. Se il trattamento iniziava invece dopo 6 giorni dall'infezione, allora il tasso di sopravvivenza si riduceva fino al 50%. La dose necessaria nell'uomo per garantire che Tecovirimat SIGA sia efficace come previsto è stata determinata sulla base di studi comparativi di farmacocinetica e farmacodinamica condotti negli animali e nell'uomo.[5]

Contesto eziologico e clinico:
Il vaiolo è una malattia contagiosa di origine virale che nel 30% dei casi risulta fatale. L'ultimo caso conosciuto di vaiolo nel mondo è stato diagnosticato nel 1977 in Somalia. L'OMS ha dichiarato ufficialmente eradicata questa malattia nel 1980, motivo per cui la vaccinazione obbligatoria è stata sospesa a partire dagli anni '70 e '80 in tutti i Paesi; in Italia, invece, nel 1977 e definitivamente abrogata nel 1981. Riserve del virus, per motivi di studio, sono mantenute ufficialmente solo in due laboratori in condizioni di stretta sicurezza: uno negli Stati Uniti e uno in Russia. Non si può però escludere che esistano altri depositi di virus, in violazione a quanto prescritto dall'OMS. Soprattutto dopo gli attacchi dell'11 settembre 2001, negli Stati Uniti e in altri Paesi del mondo è tornata la paura di una possibile epidemia di vaiolo, generata da un deliberato rilascio di virus nell'ambiente. Ci sono due forme cliniche di vaiolo: la più comune è quella causata dal virus *Variola major,* che si manifesta con febbri elevate e con la comparsa di pustole ulceranti su tutto il corpo. Esistono quattro tipi di vaiolo di questo genere: quello ordinario (più del 90% dei casi); una forma lieve che a volte si sviluppa su persone preventivamente vaccinate; quello piatto (detto anche maligno) ; quello emorragico, raro ma molto grave. Meno pericoloso, con una mortalità sotto l'1%, è la forma di vaiolo causata dal virus *Variola minor.* Il virus del vaiolo è stato a contatto con le popolazioni umane da migliaia di anni, ma in natura non esiste più. Le epidemie di vaiolo hanno sempre generato terrore tra le popolazioni, non solo per l'elevata mortalità ma anche perché i sopravvissuti rimanevano sfigurati a vita, ricoperti di cicatrici. Il contagio avveniva per contatto diretto tra le persone oppure tramite i liquidi corporali infetti oppure oggetti personali contaminati. Il periodo di incubazione della malattia, durante il quale non si manifestano sintomi, dura da 7 a 17 giorni: in questo periodo raramente avviene contagio, che invece comincia alla comparsa dei primi sintomi (febbre, malessere, emicrania, dolori muscolari e talvolta vomito). Questa fase può durare da 2 a 4 giorni ed è caratterizzata da alte temperature. Successivamente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 13.59.82.167 Sun, 28 Apr 2024, 11:29:47

compare una eruzione cutanea molto caratteristica, consistente in piccole macchie rosse, ed è questo il periodo in cui i malati sono più contagiosi. La comparsa delle macchie può durare circa 4 giorni e comincia dalla lingua e dalla bocca. Quando le macchie della bocca si infettano, diventando quindi, nuove eruzioni cutanee interessano tutta la pelle, a partire dal volto fino alle braccia, le gambe e poi le mani e i piedi. Solitamente l'intero corpo viene ricoperto di macchie nel giro di 24 ore. Gli esseri umani sono gli unici ospiti del virus del vaiolo che non si trasmette per mezzo di animali o insetti. Il virus del vaiolo appartiene alla famiglia Orthopoxviridae, è relativamente stabile a temperatura ambiente e ha dimensioni contenute per cui è facilmente trasmissibile tramite aerosol. Della stessa famiglia fanno però parte virus che sono in grado di infettare sia uomo che animali come il virus del vaiolo bovino (Cowpox virus), il virus del vaiolo della scimmia e il virus vaccinico (Vaccinia virus). Proprio quest'ultimo fu utilizzato per la prima volta dal medico inglese Edward Jenner, nel 1796, per la formulazione del primo vaccino propriamente detto, antivaioloso.[6]

Contributo redatto a cura dell'ASC Infettivologia SIFO; in particolare hanno collaborato alla redazione del seguente draft:
Coordinatore ASC Infettivologia: Francesca Vivaldi – Azienda Asl Toscana Nord Ovest
Componenti ASC Infettivologia: Ahimsa Carissimi - Azienda Asl Toscana Nord Ovest. Lorenzo Gambitta – ASST Sette Laghi, Lombardia. Chiara Parati - ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Lombardia. Vincenzo Picerno – Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Puglia. Filippo Urso – AO Cosenza, Calabria.

BIBLIOGRAFIA

1. Jordan R, Leeds JM, Dennis ST, Hruby E. Development of ST-246® for Treatment of Poxvirus Infections. Virus 2010; 2(11):2409-35.
2. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga (data ultima consultazione 17/03/2022).
3. Delaune D, Iseni F. Drug Development against Smallpox: Present and Future. Antimicrob Agents Chemother 2020 Mar 24;64(4):e01683-19.
4. Leeds JM, Fenneteau F, Gosselin NH, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling to determine the dose of ST-246 to protect against smallpox in humans. Antimicrob Agents Chemother 2013;57(3):1136-43.
5. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. New Engl J Med 2018;379:44-53.
6. https://www.epicentro.iss.it/vaiolo/ (data ultima consultazione 17/03/2022).