

4. Gennaio

Antivirali per via inalatoria: il remdesivir “no ago”

*All'inizio la gente rifiuta di credere che una nuova cosa strana possa essere fatta,
poi iniziano a sperare che possa essere fatta,
poi vedono che è possibile farla
Quando poi è fatta tutto il mondo si chiede
perché non è stata fatta prima.*
Frances Hodgson Burnett

Sebbene i progressi nello sviluppo di vaccini e gli *interventi non farmaceutici* stiano drasticamente riducendo *la diffusione delle varianti di SARS-CoV-2*, le opzioni terapeutiche per prevenire la progressione della malattia sono limitate e attualmente non sono disponibili trattamenti efficaci che possono essere somministrati al di fuori delle strutture sanitarie. Pertanto, lo sviluppo e la valutazione di trattamenti efficaci per il COVID-19 che possono essere attuati *in contesti non ospedalieri* sono necessari ed urgenti.

Il **Remdesivir** (RDV; GS-5734; Veklury) è un profarmaco (diastereomero monofosforamidato) di un analogo dell'adenosina è stato scoperto per la prima volta come potente inibitore **del virus respiratorio sinciziale**. Viene metabolizzato a livello intracellulare dagli enzimi dell'ospite (*catepsina A (CatA)*, *carbossilipasi 1 (CES1)* e la *proteina 1* legante i nucleotidi della triade istidina (HINT1)) nella sua forma trifosfato farmacologicamente attiva (**RDV-TP; GS-443902**), che a sua volta agisce come un *inibitore potente e selettivo* di più RNA polimerasi virali (Li R 2021)

Nell'ottobre 2020, la **FDA** ha approvato l'**RDV** per il trattamento di COVID-19 in pazienti adulti e pediatrici ospedalizzati di età pari o superiore a 12 anni e con un peso di almeno 40 kg. In seguito **RDV** è stato approvato o autorizzato per l'uso di emergenza in più di **50** paesi. Nell'attuale uso clinico, **RDV** viene somministrato *per via endovenosa (IV)* a pazienti ospedalizzati, il che ne limita fortemente l'uso in particolare all'inizio e lungo il decorso della malattia.

Per consentire una pronta e rapida somministrazione a pazienti **non ospedalizzati** prima e durante l'infezione, si stanno valutando *vie di somministrazione alternative* per consentire una più ampia distribuzione e in particolare per **uso domiciliare** anche alla luce di una serie di lavori che dimostrano come il *trattamento precoce* prima del ricovero *massimizza il beneficio terapeutico limitando* la diffusione virale e la *successiva progressione* della malattia (Hill J 2021)

Il 30 dicembre 2021 il team di **Meghan Vermillion** del *Medicine at Lovelace Biomedical di Albuquerque* ha pubblicato su *SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE* il lavoro **Inhaled remdesivir reduces viral burden in a nonhuman primate model of SARS-CoV-2 infection** che apre la strada ad una somministrazione in modalità “no –ago” da poter attuare a livello domiciliare



Meghan Vermillion. Direttore del Lovelace Biomedical. Albuquerque

Le cellule epiteliali della mucosa respiratoria esprimono il recettore dell'enzima di conversione **dell'angiotensina 2 (ACE2)** rappresentano pertanto i bersagli iniziali per bloccare l'infezione da SARS-CoV-2 attraverso la somministrazione di **RDV** direttamente nel sito primario di infezione con una *soluzione nebulizzata per inalazione* per consentire una somministrazione mirata e

accessibile nei pazienti non ospedalizzati. Inoltre, la somministrazione locale direttamente nel tratto respiratorio potrebbe ridurre l'esposizione sistemica al **RDV**.

Per verificare la possibilità di somministrare **RDV** per via eresolica a pazienti non ospedalizzati in una fase precoce della malattia, il team di Albuquerque ha testato e confrontato l'efficacia in vivo di una **formulazione inalatoria** di **RDV** identica alla formulazione *in vena*. Inoltre ha valutato la **farmacocinetica (PK)**, la **biodistribuzione**, la sicurezza e l'efficacia di una soluzione per via inalatoria utilizzando il "modello" preclinico della **scimmia verde fricana (AGM)** SARS-CoV-2 positiva.

Rispetto a una dose EV di 10 mg/kg, una dose per inalazione circa 20 volte inferiore ha determinato, in media, concentrazioni polmonari superiori del 53% del trifosfato attivo RDV-TP con esposizioni sistemiche circa 50 volte inferiori a RDV. La somministrazione per inalazione di RDV ad AGM ha inoltre determinato concentrazioni comparabili di RDV-TP nelle vie aeree di conduzione, compresa la trachea superiore e inferiore e i bronchi superiori e inferiori. Rispetto alla somministrazione endovenosa, la somministrazione di RDV per via inalatoria ha comportato una minore esposizione ai metaboliti dell'RDV nei tessuti non respiratori (fegato, reni e PBMC). L'esposizione plasmatica di RDV in AGM dopo una singola dose IV a 10 mg/kg (AUC, 7,26 µM•hr) era simile a quella osservata in volontari umani sani a 200 mg (AUC, 4,75 µM•hr),¹⁴). Pertanto, il carico di RDV-TP a 200 mg EV nell'uomo è equivalente all'inalazione di 0,35 mg/kg in AGM, assumendo che l'efficienza del carico polmonare sia simile tra l'uomo e la scimmia.

Questi dati indicano che l'**RDV** somministrato *per inalazione* può limitare la diffusione del virus alle vie aeree inferiori o attenuare la replicazione virale nelle vie aeree inferiori, che può essere associata a una ridotta infiammazione polmonare nonostante l'effetto minimo sulla carica virale nel tratto respiratorio superiore. Nel complesso, i risultati suggeriscono che gli effetti antivirali di una dose inferiore (0,35 mg/kg) somministrata *per inalazione* sono simili a quelli di 10/5 mg/kg IV RDV,

Complessivamente questi dati preclinici in **AGM** dimostrano che la somministrazione di **RDV** per inalazione raggiunge **un'attività antivirale efficace** nel tratto respiratorio dopo l'infezione da SARS-CoV-2. Inoltre, **l'RDV** inalato ha comportato esposizioni sistemiche inferiori rispetto alla somministrazione endovenosa ed è stato ben tollerato come regime a dosi ripetute durante l'infezione da SARS-CoV-2. L'**RDV** per via inalatoria, quindi, si propone come un **approccio terapeutico sicuro ed efficace per controllare la carica virale durante l'infezione precoce da SARS-CoV-2**.

Inoltre, il perfezionamento di una formulazione di **RDV per via inalatoria** potrebbe essere utilizzata per **uso domiciliare** ampliando così la somministrazione di un **efficace antivirale ai pazienti non ospedalizzati** e consentendo un **intervento terapeutico precoce**. Superando queste barriere associate all'attuale standard di cura, l'**RDV per via inalatoria** rappresenta una promettente strategia di trattamento per ridurre il carico ospedaliero COVID19-22 ed apre la strada ad una somministrazione "no-ago".

Riferimenti:

-Li R et al. **Metabolic Enzymes Involved in Remdesivir Activation in Human Lung Cells**. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Aug 17;65(9):e0060221.

-Hill J et al. **Remdesivir for the treatment of high-risk non-hospitalized individuals with COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. Abstract LB1, IDWeek 2021 Virtual Conference, 29 Sep – Oct 3 (2021).

Per quanto riguarda la somministrazione "NO-AGO" **vedi Badeker**

27.02.21:Vaccini senza ago

23.04.21:Veicoli per la somministrazione intranasale di un vaccino