

## Το Tecovirimat ως θεραπεία για την ευλογιά των πιθήκων

Το Tecovirimat είναι ένα αντιικό φάρμακο που εγκρίθηκε στο παρελθόν για τη θεραπεία της ευλογιάς σύμφωνα με έναν κανονισμό που είναι γνωστός ως “Animal Rule”. Αυτή η οδός επιτρέπει την έγκριση φαρμάκων για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις όταν δεν είναι ηθική ή εφικτή η διεξαγωγή κλινικών δοκιμών για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου ή ενός βιολογικού προϊόντος σε ανθρώπους. Σύμφωνα με τον “Animal Rule”, η αποτελεσματικότητα καθορίζεται με βάση επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε ζωικά μοντέλα της ανθρώπινης ασθένειας. Η ασφάλεια όμως πρέπει να αξιολογείται επαρκώς στους ανθρώπους.

Δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο διεθνές επιστημονικό περιοδικό *New England Journal of Medicine* ένα άρθρο που αναλύει στοιχεία για το Tecovirimat σχετικά με τη χρήση του ως θεραπεία για την ευλογιά των πιθήκων πλέον.

Οι Καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Θεοδώρα Ψαλτοπούλου** (Καθηγήτρια Θεραπευτικής-Επιδημιολογίας-Προληπτικής Ιατρικής), **Σταυρούλα (Λίνα) Πάσχου** (Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας) και **Θάνος Δημόπουλος** (Καθηγητής Θεραπευτικής-Αιματολογίας-Ογκολογίας και Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα κύρια σημεία άρθρου αυτού.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2210125>

Δεδομένου ότι η ευλογιά είναι μια εξαλειφθείσα ασθένεια και η διεξαγωγή μελετών αποτελεσματικότητας σε ανθρώπους δεν θα ήταν ούτε ηθική ούτε εφικτή, ο “Animal Rule” ήταν η μόνη ρυθμιστική οδός για την έγκριση ενός προϊόντος για τη θεραπεία της. Η ευλογιά είναι μια σοβαρή και άκρως θανατηφόρα ανθρώπινη ασθένεια που προκαλείται από τον ιό variola. Μελέτες σε ζώα που χρησιμοποιούν τον ιό variola, συμπεριλαμβανομένων μοντέλων πρωτεύοντων πλην του ανθρώπου, δεν είναι σταθερά αναπαραγώγιμες και απαιτούν αφύσικα υψηλές δόσεις πρόκλησης ιών. Επιπλέον, η μόλυνση από τον ιό της variola στα ζώα δεν μιμείται ακριβώς την ανθρώπινη ευλογιά.

Επομένως, η αποτελεσματικότητα του tecovirimat για τη θεραπεία της ευλογιάς τεκμηριώθηκε και το φάρμακο εγκρίθηκε με βάση μελέτες σε ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούν σχετικούς ιούς, συγκεκριμένα πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου μολυσμένα με τον ιό της ευλογιάς των πιθήκων και κουνέλια μολυσμένα με τον ιό της ευλογιάς των κουνελιών. Σε αυτές τις μελέτες, τα ποσοστά επιβίωσης ήταν σημαντικά υψηλότερα μεταξύ των ζώων που έλαβαν tecovirimat σε σχέση με αυτά που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η ασφάλεια στους ανθρώπους αξιολογήθηκε με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν tecovirimat. Η συνιστώμενη δόση tecovirimat για τη θεραπεία της ευλογιάς στον άνθρωπο καθορίστηκε

συγκρίνοντας τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα σε υγιείς εθελοντές με εκείνες σε ζωικά μοντέλα σε δόσεις που είχαν αποδειχθεί ότι έχουν πλήρη αποτελεσματικότητα έναντι της ευλογιάς των πιθήκων και της ευλογιάς των κουνελιών. Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας σε ανθρώπους βασίστηκε επίσης σε ευρήματα από μελέτες σε ζώα και υγιείς ανθρώπους.

Σε αντίθεση με την ευλογιά, η ασθένεια της ευλογιάς των πιθήκων παραμένει ενδημική σε ορισμένα μέρη του κόσμου (κυρίως στη Δυτική και Κεντρική Αφρική) και οι ερευνητές μπορούν να σχεδιάσουν κλινικές δοκιμές που θα ήταν και ηθικές και εφικτές. Παρόλο που υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων χρήσης tecovirimat για τη θεραπεία ασθενών με ευλογιά των πιθήκων, αυτά τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα. Η αποτελεσματικότητα που παρατηρείται σε ζώα δεν μεταφράζεται πάντα άμεσα σε αποτελεσματικότητα που παρατηρείται σε ανθρώπους σε επόμενες κλινικές δοκιμές. Τα δεδομένα ασφάλειας για το tecovirimat θα μπορούσαν να ληφθούν από άτομα με νόσο της ευλογιάς των πιθήκων και όχι μόνο από υγιείς εθελοντές. Έτσι, οι μελέτες σε ανθρώπους με ευλογιά πιθήκου είναι και απαραίτητες και εφικτές.

Για το σκοπό αυτό, και πριν από την έναρξη της τρέχουσας επιδημίας, τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH) των ΗΠΑ είχαν ξεκινήσει τον σχεδιασμό για μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή στη Λαϊκή Δημοκρατία του Κονγκό (ΛΔΚ) για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του tecovirimat στη θεραπεία της ευλογιάς των πιθήκων. Ωστόσο, η τρέχουσα παγκόσμια επιδημία περιλαμβάνει διαφορετική κατηγορία ιού της ευλογιάς των πιθήκων από αυτή που γενικά προκαλεί μόλυνση με ευλογιά των πιθήκων στη ΛΔΚ. Επίσης, ορισμένες από τις τωρινές κλινικές εκδηλώσεις, όπως σημαντική εμπλοκή του ανωτέρου γεννητικού και του στοματικού βλεννογόνου με επακόλουθο έντονο πόνο, καθώς και η προσβολή συγκεκριμένων πληθυσμών (άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες) διαφέρουν από εκείνες σε χώρες όπου η ευλογιά των πιθήκων είναι ενδημική.

Επομένως, το NIH αναπτύσσει τώρα επίσης μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη με έδρα τις ΗΠΑ για να αξιολογήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tecovirimat για τη θεραπεία της νόσου της ευλογιάς των πιθήκων. Αυτή η δοκιμή θα διεξαχθεί από το AIDS Clinical Trials Group, το ερευνητικό δίκτυο που ιδρύθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1980, για να αξιολογήσει γρήγορα την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των αντιρετροϊκών φαρμάκων για τη μόλυνση από τον ιό HIV. Αναμένουμε ότι αυτή η δοκιμή θα παρέχει δεδομένα που απαιτούνται για τη λήψη κλινικών και κανονιστικών αποφάσεων στις ΗΠΑ και κατ' επέκταση στον υπόλοιπο κόσμο.

Αναγνωρίζεται ότι η ευλογιά των πιθήκων μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ασθένεια και ότι το tecovirimat έχει αποδειχθεί ότι έχει αποτελεσματικότητα σε ζωικά μοντέλα ευλογιάς των

πιθήκων και ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας σε υγιείς ανθρώπους. Επομένως, ενώ κλινικές μελέτες θα βρίσκονται υπό εξέλιξη, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) και ο FDA στις ΗΠΑ έχουν συνεργαστεί για να εξορθολογίσουν τη διαδικασία διευρυμένης πρόσβασης μειώνοντας τη γραφειοκρατία και τη συλλογή δεδομένων. Το CDC, ο FDA και το NIH θα συνεχίσουν να εργάζονται μαζί για να παρέχουν πρόσβαση στο tecovirimat για χρήση όπου είναι απαραίτητο, ενώ παράλληλα θα αξιολογούν κατάλληλα την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του σε νέες κλινικές μελέτες.