



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Sirturo

Estensione dell'indicazione per i pazienti pediatrici con tubercolosi polmonare

Autore: Jacopo Angelini

Revisore: Ambra Grolla

Settembre 2025

Il 24 luglio 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agencia Europea per i Medicinali (EMA) ha approvato l'estensione dell'indicazione terapeutica per il farmaco Sirturo (bedaquilina). Ora è possibile il suo impiego in pazienti pediatrici con tubercolosi polmonare (TB), già a partire dai 2 anni di età con un peso minimo di 7 kg.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Bedaquilina (Sirturo) è un antimicobatterico della famiglia delle diarilchinoline, disponibile in compresse, indicato per il trattamento della tubercolosi (TB) sostenuta da *Mycobacterium tuberculosis* multiresistenti (MDR) [1]. Bedaquilina arresta i processi di produzione energetica dei bacilli, inibendo selettivamente l'enzima adenosina 5'-trifosfato (ATP) sintasi con un effetto battericida, indipendentemente dalla fase di replicazione del patogeno [2]. Bedaquilina mostra, invece, un effetto batteriostatico per molti micobatteri non tubercolari.

Tale farmaco deve essere associato ad altri antitubercolari per ridurre il rischio di selezionare patogeni resistenti. Fino ad ora poteva essere somministrato per la popolazione adulta e pediatrica con età ≥ 5 anni e peso >15 kg.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La TB è una malattia infettiva e molto contagiosa causata dal *Mycobacterium tuberculosis*, trasmesso per via aerea. Il patogeno inalato si localizza principalmente a livello polmonare dove viene fagocitato dai macrofagi alveolari, che, tuttavia, non sono in grado di eliminarlo completamente. Il soggetto infetto non mostra solitamente segni o sintomi in caso di immunocompetenza, mentre l'infezione si slatentizza in caso di deficit immunitari rappresentati soprattutto da infezione da HIV, terapie immunosoppressive e/o chemioterapiche oncologiche concomitanti, diabete mellito o malnutrizione. La forma attiva della TB, visto il principale coinvolgimento polmonare, si manifesta con tosse produttiva persistente, febbre lieve, dolore toracico, emottisi, affaticamento, sudorazioni notturne, perdita di peso e inappetenza. In alcune situazioni, la localizzazione del patogeno può interessare anche altri organi oltre ai polmoni.

Solitamente la terapia di prima linea si basa su un trattamento di combinazione di lunga durata (4 o 6 mesi) composta da quattro farmaci che agiscono in modo complementare: l'isoniazide e l'etambutolo, che bloccano la sintesi di due diverse componenti strutturali essenziali per la parete micobatterica, la rifampicina, che blocca la sintesi proteica, e la pirazinamide, che danneggia la membrana del patogeno e interferisce con il suo metabolismo energetico. L'assunzione di questi farmaci deve avvenire con una *compliance* elevata per limitare il rischio di selezionare ceppi che sviluppino resistenze. Quando questo si verifica è necessario sostituire uno o più di questi principi attivi con altri che mostrano comunque proprietà antitubercolari. Tra questi farmaci di seconda linea, sono disponibili, oltre alla bedaquilina, anche: linezolid, che agisce sulla sintesi proteica; i fluorochinoloni come levofloxacina o moxifloxacina; cicloserina o terizidone, attivi sulla sintesi della parete cellulare; clofazimina; delamanid o pretomanid, che hanno come *target* la sintesi degli acidi micolici [3]. Alcuni di questi farmaci, tuttavia, vengono utilizzati *off-label* per indicazione o per età. In particolare, pretomanid è autorizzato solo per la popolazione adulta, mentre l'uso di linezolid per il trattamento della TB è *off-label* in tutte le fasce d'età.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

Il parere positivo per l'estensione di bedaquilina in pazienti di età ≥ 2 anni e con peso corporeo di almeno 7 kg si è basato sullo studio TMC207-C211 (ClinicalTrials.gov: NCT02354014), di fase II, a braccio singolo, in aperto e a coorti multiple con l'obiettivo di studiare la farmacocinetica e il profilo di sicurezza e tollerabilità di bedaquilina in combinazione con la terapia di base per il trattamento

della TB sostenuta da patogeni resistenti almeno a rifampicina [4]. In particolare, sono stati arruolati 15 pazienti nella coorte di età compresa tra i 2 e i 5 anni e i risultati hanno mostrato un profilo di efficacia e sicurezza simile rispetto a quello già dimostrato nelle altre coorti pediatriche che precedentemente hanno permesso di autorizzare l'impiego in pazienti ≥ 5 anni. La posologia per i nuovi pazienti che beneficeranno di questa estensione sarà basata sul loro peso corporeo [5].

Bibliografia

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/sirturo-epar-medicine-overview_en.pdf
2. Hards K, Robson JR, Berney M, Shaw L, Bald D, Koul A, Andries K, Cook GM. Bactericidal mode of action of bedaquiline. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jul;70(7):2028-37. doi: 10.1093/jac/dkv054. Epub 2015 Mar 8. PMID: 25754998.
3. Saukkonen JJ, Duarte R, Munsiff SS, Winston CA, Mammen MJ, Abubakar I, Acuña-Villaorduña C, Barry PM, Bastos ML, Carr W, Chami H, Chen LL, Chorba T, Daley CL, Garcia-Prats AJ, Holland K, Konstantinidis I, Lipman M, Battista Migliori G, Parvez FM, Shapiro AE, Sotgiu G, Starke JR, Starks AM, Thakore S, Wang SH, Wortham JM, Nahid P. Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2025 Jan;211(1):15-33. doi: 10.1164/rccm.202410-2096ST. PMID: 40693952; PMCID: PMC11755361.
4. [NCT02354014. Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With Background Regimen \(BR\) of Multidrug Resistant Tuberculosis \(MDR-TB\) Medications for Treatment of Children/Adolescents Pulmonary MDR-TB.](#)
5. [Sirturo® \(bedaquiline\) – FDA Expanded indication.](#)