

SIF Pharma News

Paxlovid

Estensione dell'indicazione alla popolazione pediatrica

Autore: Fabrizio Calapai

Revisore: Arianna Pani

Novembre 2025

Il 16 ottobre 2025 il CHMP dell'European Medicines Agency (EMA) ha espresso parere positivo sull'estensione dell'indicazione di Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) per il trattamento dei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni e peso di almeno 20 kg, affetti da COVID-19, che non necessitano di ossigenoterapia e sono a rischio di progressione verso forme gravi.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Paxlovid è un antivirale orale in combinazione fissa che unisce nirmatrelvir, un inibitore della proteasi principale 3CL (Mpro), enzima virale necessario alla replicazione del SARS-CoV-2, e ritonavir, un inibitore del CYP3A4 impiegato come potenziatore farmacocinetico per prolungare l'emivita del nirmatrelvir.

Paxlovid era già autorizzato per adulti con COVID-19 di severità da lieve a moderata che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un rischio aumentato di progressione. Con il parere del 16 ottobre 2025, l'indicazione è stata estesa anche alla popolazione pediatrica di età \geq 6 anni e peso corporeo di almeno 20 kg con fattori di rischio clinicamente rilevanti [1-3].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La malattia **COVID-19**, causata dal virus **SARS-CoV-2**, è una infezione respiratoria che può presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni cliniche: nella maggior parte dei casi provoca sintomi lievi, simili a quelli di un'influenza, ma in alcuni casi può evolvere verso forme più gravi con interessamento polmonare e complicanze sistemiche, inclusa la disfunzione multiorgano.

Nei bambini l'infezione è di solito lieve, tuttavia alcuni soggetti con **malattie croniche, obesità, immunodeficienza**, o altre fragilità possono andare incontro a un decorso più severo e, in rari casi, sviluppare la **sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (MIS-C)**, una complicanza infiammatoria che può insorgere a distanza di 2-6 settimane dall'infezione acuta.

La **vaccinazione** rimane il principale strumento di prevenzione, ma nei bambini più vulnerabili o non vaccinabili può essere utile disporre di una terapia antivirale efficace in fase precoce per ridurre il rischio di peggioramento. Attualmente le alternative terapeutiche sono limitate: **remdesivir, un analogo nucleotidico che inibisce l'RNA polimerasi RNA-dipendente del SARS-CoV-2** è utilizzato per via endovenosa nel contesto ospedaliero, mentre **molnupiravir, un analogo nucleosidico** che induce errori nella sintesi dell'RNA virale da parte della RNA polimerasi del SARS-CoV-2 non è indicato per i minori. In questo scenario, **Paxlovid** rappresenta una possibile **opzione di terapia orale domiciliare** che potrebbe aiutare a prevenire l'evoluzione verso forme gravi nei bambini a rischio.

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

L'estensione dell'indicazione si basa sugli studi che hanno valutato la farmacocinetica e la sicurezza nella popolazione pediatrica (dalla nascita fino ai 18 anni) forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e previsti dal *Pediatric Investigation Plan*. In particolare, sono stati valutati i dati dell'analisi finale delle coorti 1 e 2 dello studio cardine C4671026, uno studio di fase 2/3, interventistico, in aperto, multicentrico e a braccio singolo, volto a indagare la sicurezza, la farmacocinetica e l'efficacia della somministrazione orale di nirmatrelvir/ritonavir in partecipanti pediatrici non ospedalizzati, sintomatici e a rischio di progressione verso una forma grave di COVID-19. I dati sono stati integrati da analisi di modellizzazione dell'esposizione per confrontare i livelli plasmatici del nirmatrelvir nei bambini con quelli osservati negli adulti, valutare l'esposizione nei differenti gruppi di età pediatrica e stabilire la migliore dose raccomandata [4].

Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello noto negli adulti, senza l'emergere di nuovi segnali di tossicità. Gli eventi avversi più comuni restano disgeusia, diarrea e cefalea, generalmente di lieve entità e reversibili [3].

In letteratura è, inoltre, presente uno studio, condotto presso il *Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine* (Hangzhou, Cina) tra dicembre 2022 e maggio 2023, e pubblicato a luglio 2025, che ha valutato sicurezza, farmacocinetica ed efficacia di Paxlovid in 30 bambini ospedalizzati con malattia grave o critica, confrontati con 60 controlli appaiati per età, gravità e comorbilità. I dosaggi sono stati stabiliti da un *team* di pediatri e farmacologi secondo le caratteristiche farmacocinetiche pediatriche: 7,5 mg/kg di nirmatrelvir + 2,5 mg/kg di ritonavir due volte al giorno per 5 giorni nei bambini <12 anni e <40 kg, e 300/100 mg due volte al giorno nei più grandi. Gli *endpoint* di efficacia includevano il tempo alla negativizzazione virale, alla risoluzione della febbre e alla remissione dei sintomi, mentre la sicurezza è stata valutata tramite incidenza di eventi avversi e variazioni dei parametri di laboratorio. Paxlovid ha ridotto significativamente i tempi medi di *clearance* virale (4,9 vs 11 giorni), di febbre (11,2 vs 16,4 giorni) e di recupero clinico (4,6 vs 17,6 giorni) rispetto ai controlli, senza aumento degli eventi avversi (16,7% in entrambi i gruppi) e senza eventi gravi. L'analisi farmacocinetica ha mostrato che le concentrazioni plasmatiche di nirmatrelvir ($AUC_{0-12h} \approx 66 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) non influivano significativamente sugli *outcome* clinici [5]. Il CHMP, nella seduta di ottobre, ha ritenuto che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole per l'uso in bambini di età ≥ 6 anni e peso ≥ 20 kg con rischio elevato di progressione verso forme gravi di COVID-19.

Bibliografia

1. EMA/CHMP/308348/2025. CHMP post-authorisation summary positive opinion: Paxlovid (16 ottobre 2025)
2. [EMA. Paxlovid – Opinion on variation to marketing authorisation](#)
3. [EMA. Paxlovid – European public assessment report \(EPAR\)](#)
4. Wong C.K.H. et al. Effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir in paediatric patients with Omicron infection. *Nature Communications*. 2024; 15.
5. Xiang L, Wang Q, Xu Y, Tong Y, Wu Y, Zhang X, Zeng X, Ye S, Zhang C, Tan L, Zhu L, Miao J, Chen S, Zhang X, Yu X, Huang L. Paxlovid for the treatment of severe or critical COVID-19 in children. *BMC Pediatr*. 2025 Jul 2;25(1):493. doi: 10.1186/s12887-025-05807-1. PMID: 40597122; PMCID: PMC12220247.