

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

MARAVIROC

Giugno 2008

### Maraviroc

#### Indicazioni registrate e caratteristiche del farmaco

Maraviroc, in combinazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di pazienti adulti già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 CC5-tropico. Questa indicazione si basa sui dati di sicurezza e di efficacia di due studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo effettuati in pazienti già trattati. Maraviroc è stato approvato dall'FDA nell'agosto 2007 e dall'EMA nel febbraio 2008: è un antivirale che appartiene alla classe terapeutica degli antagonisti del recettore CCR5. Maraviroc infatti si lega selettivamente al recettore CCR5 presente sulle cellule umane, impedendo al virus HIV-1 CCR5 tropico di entrare nelle cellule. In vitro si è evidenziato che maraviroc non ha efficacia nei confronti dei virus HIV che utilizzano come corecettore di ingresso il CXCR4. Si stima che il 50-60% dei pazienti HIV multitrattati presenti virus CCR5 tropico, quindi prima di somministrare il farmaco è necessario eseguire test validato che confermi la presenza di virus HIV CCR5 tropico. Maraviroc è stato registrato in due formulazioni : compresse da 150 mg e da 300 mg. Il dosaggio giornaliero può essere: 150 mg due volte al giorno (bid), 300 mg bid, 600mg bid, in funzione dei farmaci a cui viene associato. Maraviroc è un substrato del citocromo P450 CYP3A4: la somministrazione contemporanea di farmaci induttori di CYP3A4 riduce la concentrazione di maraviroc, mentre la somministrazione contemporanea di farmaci inibitori di CYP3A4 aumenta la concentrazione di maraviroc. E' quindi raccomandato un attento aggiustamento terapeutico in funzione dei farmaci concomitanti. Studi in vitro hanno evidenziato che maraviroc non inibisce nessuno dei principali enzimi P450, quindi a dosaggi terapeutici non determina alterazioni della concentrazione di altri farmaci associati.

#### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

I farmaci ad oggi disponibili, utilizzati secondo quanto indicato dalle Linee Guida, hanno consentito una notevole riduzione della mortalità e della morbilità dei pazienti con infezione da HIV. La percentuale di pazienti che presentano viremia al di sotto dei valori di rilevanza è in molti centri vicina al 90%; vi sono comunque pazienti che presentano replicazione di virus HIV resistente ad un numero rilevante di farmaci delle classi fino ad oggi a disposizione. Dal momento che la replicazione virale persistente è responsabile della riduzione numerica dei linfociti CD4 con progressione clinica dell'infezione, diventa mandatorio applicare strategie terapeutiche che possano riportare la viremia plasmatica al di sotto dei limiti di rilevanza. L'utilizzo di farmaci di nuove classi, rivolti quindi verso nuovi target virali, costituisce una fondamentale opportunità terapeutica per i pazienti più compromessi.

#### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia di maraviroc è stata principalmente dimostrata negli studi registrativi MOTIVATE 1 e 2, di cui sono disponibili i dati a 48 settimane. Si tratta di studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati versus placebo (1,2,3). La distinzione in 1 e 2 è limitata ai paesi di arruolamento: lo studio 1 comprende pazienti di USA e Canada, lo studio 2 pazienti di Europa, Australia e Nord America. Gli studi hanno come obiettivo la dimostrazione della efficacia di maraviroc vs placebo in pazienti in fallimento virologico, multitrattati, con HIV-1 R5 tropico. All'arruolamento i pazienti ricevevano terapia antivirale ottimizzata secondo test virologici di resistenza (OBT) e randomizzati ad assumere maraviroc (bid o una volta al giorno) o placebo. Sono stati complessivamente arruolati 1049 pazienti, di cui 414 assumevano OBT + maraviroc 1 volta/die, 426 OBT + maraviroc bid e 209 assumevano OBT + placebo. Dopo 48 settimane di terapia raggiungevano viremia al di sotto della rilevanza (<50 copie/ml) il 43,2% dei pazienti in OBT + maraviroc una volta al giorno, il 45,5% dei soggetti in OBT + maraviroc bid ed il 16,7% in OBT + placebo ( $p \leq 0,0001$ ). I pazienti in terapia con OBT + maraviroc hanno inoltre presentato un incremento dei linfociti CD4 rispetto ai soggetti trattati con placebo, incremento però correlato al valore rilevato al baseline. L'analisi dei dati eseguita in funzione del numero di farmaci attivi nell'OBT ha evidenziato che in assenza di farmaci completamente attivi si ottiene una maggiore percentuale di soppressione virale nel gruppo trattato con OBT + maraviroc bid (29%), rispetto a OBT + maraviroc una volta al giorno (18%) o a OBT + placebo (3%).

## **Tollerabilità**

La valutazione delle reazioni avverse si basa principalmente sui dati degli studi registrativi MOTIVATE 1 e 2. Gli effetti collaterali che sono stati segnalati più frequentemente sono stati astenia, cefalea, nausea e diarrea. Eventi più rari (< 1% dei soggetti in trattamento con maraviroc) sono stati infarto del miocardio, ipotensione ortostatica, polmonite, miosite, pancreatite. Incidenza  $\geq$  1% di alterazioni esami di laboratorio di grado 3-4 si ha per AST, ALT, bilirubina, amilasi, lipasi, conteggio neutrofili. I dati degli studi registrativi non evidenziano differenze significative fra gli eventi avversi riscontrati nei soggetti in terapia con OBT + maraviroc o OBT + placebo. Maraviroc non è stato studiato in maniera specifica in soggetti con patologia epatica, renale e cardiovascolare avanzata: in questi pazienti quindi deve essere utilizzato con cautela. Si ricorda inoltre come il foglietto illustrativo approvato dall'FDA ponga in evidenza la comparsa di epatotossicità preceduta da reazione di tipo allergico (rash cutaneo) ed associata ad incremento delle IgE. Non sono disponibili dati sull'uso in gravidanza; gli studi su ratti non hanno evidenziato attività teratogena.

## **Conclusioni**

Maraviroc rappresenta il primo farmaco di una nuova classe, gli inibitori del recettore CCR5, e costituisce una opzione per pazienti HIV-1 R5 tropico positivi (l'utilizzo del farmaco è subordinato alla dimostrazione di tropismo per CCR5 di HIV, l'Azienda produttrice si fa carico sia del trasporto dei prelievi che del costo dell'esame), multitrattati ed in fallimento virologico. La CRF propone l'inserimento del farmaco in PTR riservandone l'uso a tale ristretto numero di pazienti. Dato il limitato periodo di osservazione, particolare attenzione deve essere posta nella rilevazione degli eventi avversi e nel monitoraggio della funzionalità epatica.

## **Bibliografia**

1 – Hardy D., Reynes J, Konourina I et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1:48-week combined analysis of the MOTIVATE studies. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6 2008; Boston- Abs.792

2 – Lalezari J, Mayer H for the MOTIVATE 1 Study Team. Efficacy and safety of maraviroc in antiretroviral treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1:48-week results of MOTIVATE 1. 47<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep. 17-20 2007; Chicago Abs. H-718a

3 – Fatkenheuer G, Konourina I, Nelson M. Clumeck N. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viraemic, antiretroviral treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia and North America (MOTIVATE 2):48-week results. 11<sup>th</sup> European AIDS Conference; Oct.24-27, 2007; Madrid. Abs PS3/5

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 giugno 2008