

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI MARAVIROC ATC J05AX09** (Celsentri®)

**Presentata da** Commissione Terapeutica Provinciale Sassari

**In data** novembre 2008

**Per le seguenti motivazioni:**

Trattamento dell'infezione da HIV-1 in associazione con altri medicinali antiretrovirali in pazienti adulti già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal Virus HIV-1 CCR5-tropico

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Il virus di tipo 1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1) è l'agente eziologico della Sindrome da Immunodeficienza acquisita (AIDS). I virus dell'immunodeficienza umana (HIV) sono del genere lentivirus, retrovirus evoluti che causano un'infezione cronica con esordio graduale dei sintomi clinici. Al contrario degli herpesvirus, i lentivirus si replicano costantemente dopo l'infezione e anche se alcune cellule infettate possono ospitare per anni virus non replicanti, ma infettivi, generalmente non ci sono dei veri e propri periodi di latenza. L'uomo e lo scimpanzé sono gli unici ospiti per questi virus. La maggior parte delle epidemie è causata dall'HIV-1 mentre la distribuzione dell'HIV-2, strettamente correlato all'HIV-1 è concentrata nell'Africa occidentale. Il tropismo del virus è controllato dalla proteina dell'envelope gp160. Il bersaglio principale per il legame è il recettore CD4 presente su linfociti e sui macrofagi. La penetrazione nelle cellule ospiti richiede anche il legame con un co-recettore, generalmente il recettore delle chemochine CCR5 o il CXCR4. La maggior parte degli individui infetti presenta il virus con tropismo per CCR5; il cambiamento da CCR5 a CXCR4 è associato a progressione della malattia. Subito dopo l'infezione vi è un rapido aumento della replicazione virale, con un picco dopo 2-4 settimane, associato a una caduta provvisoria del numero di linfociti T CD4 (helper). Segue una diminuzione del numero di virioni ad uno stato stazionario. Infine si verifica una costante diminuzione del numero di linfociti T CD4 e un aumento della concentrazione sierica di HIV-RNA. L'infezione causata da HIV-1 persiste per tutta la vita, con un'elevata replicazione virale; la grave depressione del sistema immunitario rende il paziente suscettibile ad infezioni opportunistiche e neoplasie maligne.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Lo scopo della terapia antiretrovirale è quello di inibire la replicazione virale il più possibile e il più a lungo possibile. I parametri che vengono monitorati per valutare il successo della terapia sono la viremia e la conta dei CD4. Lo scopo della terapia è quello di diminuire la viremia al disotto del limite rilevabile dai test diagnostici in commercio (<40-75 copie/ml) e indurre un aumento della conta dei CD4 di 50-150 cellule/mm<sup>3</sup> per anno. Attualmente lo standard è la Terapia combinata ad alta attività (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) che comprende due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) in associazione con un inibitore della

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

proteasi (IP) o un inibitore non nucleotidico della trascrittasi inversa (NNRTI). Combinazioni con quattro farmaci sono riservate in pazienti già trattati che albergano virus resistenti.

Purtroppo nonostante l'introduzione dell'HAART abbia migliorato la prognosi dei pazienti con infezione da HIV, in numerosi casi gli effetti tossici non consentono il proseguo della terapia e vi sono varie forme di resistenza. Per questo motivo l'introduzione di un farmaco con un sito d'azione diverso rispetto a quelli già in commercio, fornisce nuove opportunità di successo terapeutico in pazienti con virus resistenti.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

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 CCR5-tropico.

#### Somministrazione

Per via orale

#### Dosaggio

**Adulti:** 150 mg o 300 mg o 600 mg due volte al giorno in base alle interazioni con le terapie antiretrovirali concomitanti e con altri medicinali.

**Bambini:** non raccomandato nei bambini a causa della mancanza di dati di sicurezza, efficacia e farmacocinetica.

**Anziani:** l'esperienza nei pazienti >65 anni di età è limitata, pertanto deve essere usato con cautela in questa popolazione.

**Compromissione renale:** si raccomanda una modifica della posologia solo nei pazienti con compromissione renale che assumono potenti inibitori del CYP3A4 quali:

- inibitori delle proteasi (ad eccezione di tipranavir/ritonavir)

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia clinica (in combinazione con altri medicinali antiretrovirali) sui livelli plasmatici di HIV RNA e sulla conta di cellule CD4+ è stata studiata in due studi clinici principali randomizzati, in doppio cieco, multicentrici (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2, n=1076) in pazienti con infezione da HIV-1 CCR-5 tropico.

I pazienti eleggibili per questi studi erano stati precedentemente esposti ad almeno 3 classi di medicinali antiretrovirali ( $\geq 1$  inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI),  $\geq 1$  inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI),  $\geq 2$  inibitori delle proteasi (PI), e/o enfurvirtide) o avevano una resistenza documentata ad almeno un membro di ogni classe. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1 al gruppo con Maraviroc 300 mg (equivalenza di dose) una volta al giorno, due volte al giorno o placebo in combinazione con un trattamento ottimizzato costituito da 3-6 medicinali antiretrovirali (escluso ritonavir a bassi dosaggi). Il trattamento ottimizzato (OBT) è stato scelto sulla base dei precedenti trattamenti del paziente e delle misurazioni della resistenza genotipica e fenotipica al basale.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'incremento medio della conta di cellule CD4+ rispetto al basale, in pazienti che hanno fallito con viraggio del tropismo a tropismo duplice/misto o CXCR4, è stato maggiore nel gruppo Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT (+56 cellule/mm<sup>3</sup>) rispetto a quanto osservato nei pazienti che hanno fallito con la sola OBT (+13,8 cellule/mm<sup>3</sup>) indipendentemente dal tropismo.

Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT è stato superiore a OBT da solo in tutti i sottogruppi di pazienti presi in esame (vedere Tabella 8). I pazienti con una conta CD4+ molto bassa al basale (< 50 cell/uL) hanno avuto un esito meno favorevole. Questo sottogruppo presentava un numero elevato di indicatori di prognosi negativa, ovvero una resistenza diffusa ed elevate cariche virali al basale. Tuttavia, è stato comunque dimostrato un significativo beneficio del trattamento con Maraviroc rispetto a OBT da solo.

### Studi in pazienti non-CCR5-tropici trattati in precedenza

Lo studio A4001029 è uno studio esplorativo condotto in pazienti con infezione da HIV-1 con tropismo duplice/misto o tropismo CXCR4 con un disegno simile a quello degli studi MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2. In questo studio, non sono state dimostrate né una superiorità né una non-inferiorità rispetto a OBT da solo, sebbene non sia stato rilevato un esito negativo sulla carica virale o sulla conta di cellule CD4+.

## 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Gli studi clinici MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2 sono stati condotti su pazienti che erano già stati trattati con i farmaci disponibili (NRTI, NNRTI, IP) nei quali vi è stato fallimento terapeutico.

## 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Consente un'alternativa terapeutica per i pazienti che hanno sviluppato resistenza ai farmaci attualmente in uso, o per i pazienti nei quali il trattamento standard ha fallito.

## 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

SPECIALITA'	PREZZO AL PUBBLICO*/CPR	PREZZO EX-FACTORY*
Maraviroc (Celsentri®) 60 cpr 150 mg	€ 22,3425/cpr	€ 13,5375/cpr
Maraviroc (Celsentri®) 60 cpr 300 mg	€ 22,3425/cpr	€ 13,5375/cpr
 COSTO GIORNALIERO:	 PREZZO AL PUBBLICO*	 PREZZO EX-FACTORY*
150 mg BID:	€ 44,685/die	€ 27,075/die
300 mg BID:	€ 44,685/die	€ 27,075/die
600 mg BID	€ 89,37/die	€ 54,15/die

\*Prezzi da CFO Farmadati aggiornato al 21/10/2009

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

*"Il farmaco verrà dispensato dalle farmacie ospedaliere solo in seguito a presentazione di valutazione della presenza di CCR5 e successivo monitoraggio per la riduzione della carica virale".*

### 9. MOTIVAZIONI

Consente un'alternativa terapeutica per i pazienti che hanno sviluppato resistenza ai farmaci attualmente in uso, o per quei pazienti nei quali il trattamento standard è stato inefficace.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. Goodman e Gilman – Le basi farmacologiche della terapia 11°ed. – McGraw-Hill;
3. “Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV” Indicazioni principali per soggetti adolescenti e adulti (Marzo 2008) - Ministero della Salute Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents “Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents” Department of Health and Human Services. November 3,2008; 1-139 <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
5. [Dau B](#), [Holodniy M](#). Novel targets for antiretroviral therapy: clinical progress to date [Drugs](#). 2009;69(1):31-50. doi: 10.2165/00003495-200969010-00003
6. [Lieberman-Blum SS](#), [Fung HB](#), [Bandres JC](#). Maraviroc: a CCR5-receptor antagonist for the treatment for the HIV-1 infection [Clin Ther](#). 2008 Jul;30(7):1228-50