

## infettivologia: what's new?

Ahimsa Carissimi,<sup>1,9</sup> Luna Del Bono,<sup>2,9</sup> Lorenzo Gambitta,<sup>3,9</sup> Roberta Marra,<sup>4,9</sup> Chiara Parati,<sup>5,9</sup> Vincenzo Picerno,<sup>6,9</sup> Filippo Urso,<sup>7,9</sup> Francesca Vivaldi<sup>8,10</sup>

<sup>1</sup>Ospedale Policlinico San Martino, Genova

<sup>2</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

<sup>3</sup>ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

<sup>4</sup>ASL Napoli 1 Centro PO Ospedale del Mare, Napoli

<sup>5</sup>ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

<sup>6</sup>Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (Bari)

<sup>7</sup>AO Cosenza

<sup>8</sup>Azienda USL Toscana Nord Ovest, Pontedera (Pisa)

<sup>9</sup>Componente ASC Infettivologia

<sup>10</sup>Coordinatore ASC Infettivologia

### Focus on: maribavir

Il maribavir, riboside benzimidazolico, è indicato per il trattamento dell'infezione e/o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o trapianto di organo solido (SOT).

*Nome commerciale:* Livtency®, maribavir, Takeda Pharmaceuticals International AG Irlanda Branch.<sup>1</sup>

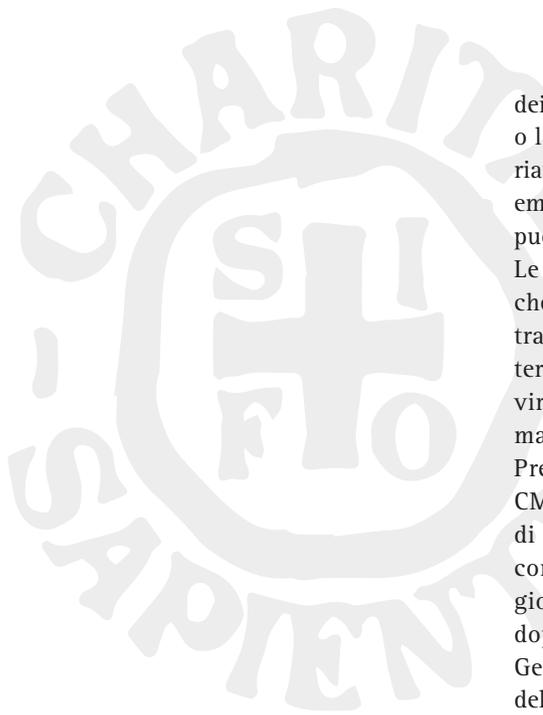
*ATC:* J05AX10 (J05: antivirali per uso sistemico; J05AX: altri antivirali).

*Stato autorizzativo EU/Italia:* l'iter autorizzativo di questo farmaco ha avuto inizio nel 2007 con la designazione di farmaco orfano (EU/3/07/519) per la prevenzione della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti con compromissione dell'immunità cellulo-mediata ritenuti a rischio e, successivamente, nel 2013, anno in cui è stato designato farmaco orfano (EU/3/13/1133) per il trattamento della malattia da citomegalovirus, in pazienti con compromissione dell'immunità cellulo-mediata da parte del Comitato per i Farmaci Orfani (COMP).<sup>1</sup>

Il 9 novembre 2022 il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'agenzia europea per i medicinali (EMA) ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) poiché il bilancio complessivo benefici/rischi è stato giudicato positivo.<sup>1</sup>

Il 23 giugno 2023 arriva la rimborsabilità anche dall'Italia. Da Determina AIFA l'antivirale, confezione 200 mg – compressa rivestita con film – 56 o 28 compresse, viene collocato in fascia A con prescrizione ripetibile limitativa di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo ed ematologo (RRL).<sup>2</sup> Considerando che, nella gestione del CMV, in Italia l'*unmet need* risulta essere non colmato, con un bisogno terapeutico importante, un valore terapeutico moderato e una qualità delle prove bassa, maribavir ha ottenuto il riconoscimento di innovatività condizionata fino al 22/12/2024.<sup>3</sup>

L'infezione da CMV refrattaria (con o senza resistenza) rappresenta una sfida significativa per la gestione dei pazienti con CMV nel post-trapianto ed esistono nel complesso limitate opzioni di trattamento.<sup>4</sup> Non sono disponibili medicinali specificatamente autorizzati per il trattamento dell'infezione e/o della malattia e in pratica clinica si utilizzano differenti strategie di gestione, tra cui l'aumento



dei dosaggi di valganciclovir o ganciclovir fino alla dose massima consentita, o l'utilizzo di foscarnet (autorizzato in Legge 648/96 per il trattamento della riattivazione del CMV nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, che non possono assumere ganciclovir)<sup>9</sup> o cidofovir; oppure si può optare per la prevenzione della malattia da CMV.<sup>4</sup>

Le attuali strategie di prevenzione terapeutica includono la terapia profilattica, che prevede la somministrazione di antivirali a tutti i pazienti sottoposti a trapianto (profilassi universale o un sottogruppo di pazienti a "rischio") e la terapia preventiva, che prevede l'inizio del trattamento quando la replicazione virale del CMV raggiunge una certa soglia e prima dello sviluppo della malattia e dei sintomi. Di recente in Italia è stato rimborsato il medicinale Prevymis (letermovir) per la profilassi della riattivazione e della malattia da CMV in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche.<sup>10</sup> Il dosaggio raccomandato è di una compressa da 480 mg una volta al giorno, da intraprendersi a partire dal giorno stesso del trapianto o entro i 28 giorni e continuare per 100 giorni dopo il trapianto.<sup>11</sup>

Generalmente la strategia preventiva è ritenuta migliore rispetto al trattamento della malattia accertata.<sup>5</sup>

Inoltre, è importante sottolineare che tutti i farmaci antivirali per CMV hanno importanti effetti collaterali (soprattutto mielosoppressione per valganciclovir o ganciclovir e nefrotossicità per foscarnet e cidofovir), che spesso ne limitano in maniera importante le possibilità di utilizzo.<sup>4</sup>

#### INDICAZIONI AUTORIZZATE

Trattamento dell'infezione e/o della CMV refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet, in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o trapianto di organo solido (SOT).<sup>2</sup>

#### FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film 200 mg.<sup>7</sup>

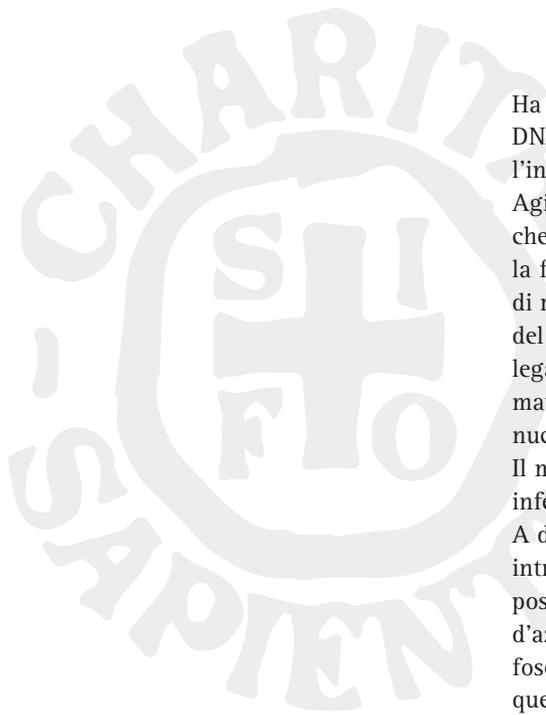
#### POSOLOGIA

Maribavir è destinato esclusivamente all'uso orale e può essere assunto con o senza cibo. La compressa rivestita con film può essere assunta intera o frantumata.

La dose raccomandata è di 400 mg (due compresse da 200 mg) due volte al giorno, che corrisponde a una dose giornaliera di 800 mg, per 8 settimane. Può essere necessario personalizzare la durata del trattamento sulla base delle caratteristiche cliniche di ciascun paziente.<sup>7</sup>

#### PRINCIPIO ATTIVO/MECCANISMO D'AZIONE

Maribavir è un riboside benzimidazolico ed è l'unico inibitore altamente specifico della chinasi UL97.



Ha un'attività multimodale contro il CMV, poiché inibisce la replicazione del DNA del virus, l'incapsidazione e l'uscita nucleare dei capsidi virali, attraverso l'inibizione della proteina chinasi UL97 e dei suoi substrati naturali.

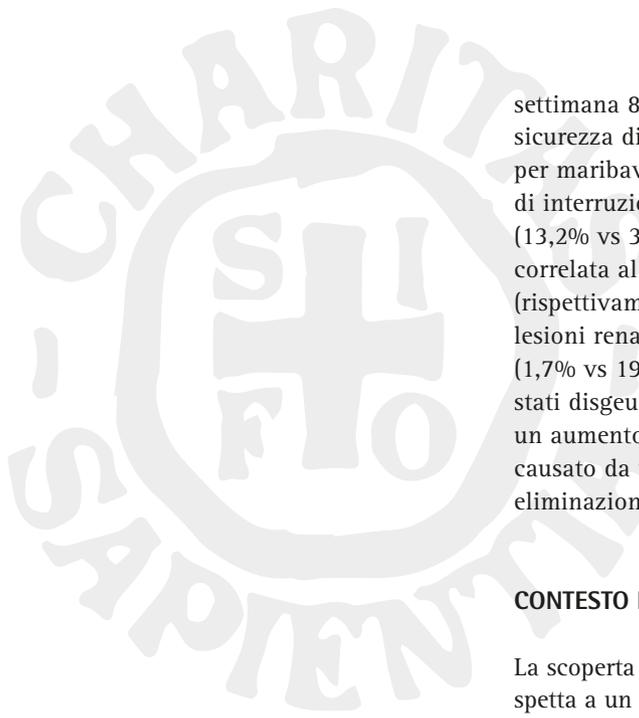
Agisce come inibitore competitivo della proteina chinasi del gene UL97, proteina che è espressa anche nelle prime fasi dell'infezione e ha il compito di dirigere la fosforilazione di proteine virali e cellulari.<sup>8</sup> L'inibizione si verifica nella fase di replicazione del DNA virale, attraverso il blocco della serina-treonina chinasi del gene UL97 tramite inibizione competitiva del legame dell'ATP al suo sito di legame nella chinasi, abolendo la fosfotransferasi e inibendo la replicazione e la maturazione del DNA del CMV, l'incapsidazione del DNA del CMV e l'uscita dal nucleo del DNA del CMV.<sup>7</sup>

Il meccanismo d'azione di maribavir impedisce, quindi, al virus di moltiplicarsi e infettare altre cellule.

A differenza del valganciclovir/ganciclovir non richiede l'elaborazione intracellulare da parte della proteina chinasi UL97 e ha come bersaglio una posizione diversa di UL97 rispetto a essi. Grazie al suo esclusivo meccanismo d'azione, maribavir rimane attivo contro i ceppi di CMV resistenti a ganciclovir, foscarnet o cidofovir a causa di mutazioni delle chinasi virali UL54 e UL97, per questo è ritenuto una valida alternativa nel trattare le infezioni da CMV resistenti. Poiché maribavir inibisce direttamente la proteina chinasi UL97, non può essere somministrato insieme a valganciclovir/ganciclovir, che richiedono l'attivazione proprio da parte di questa chinasi.<sup>6</sup>

## STUDI CLINICI

L'approvazione EMA di maribavir al dosaggio di 800 mg/die per il trattamento dell'infezione e/o della malattia da citomegalovirus refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, inclusi ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti sottoposti a trapianto di HSCT o trapianto di organo solido (SOT) è stata rilasciata sulla base dei risultati di efficacia e di sicurezza provenienti da uno studio di fase 3 (SHP620-303), ulteriormente supportati da due studi di fase 2, lo studio SHP620-202 in adulti trapiantati con infezione da CMV refrattaria o resistente al trattamento con ganciclovir, valganciclovir, o foscarnet e lo studio SHP620-203 in adulti trapiantati con infezione da CMV senza malattia d'organo da CMV e resistenti a tutti i trattamenti disponibili.<sup>4</sup> Lo studio SHP620-303 è uno studio di superiorità, di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto e controllato. I pazienti, in totale 352, sono stati stratificati per tipo di trapianto ricevuto (HSCT o SOT) e livelli di DNA del CMV allo screening e quindi randomizzati in un rapporto 2:1 per ricevere maribavir 400 mg due volte al giorno o IAT (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir) per un periodo di trattamento di 8 settimane e una fase di follow-up di 12 settimane. L'endpoint primario di efficacia dello studio era la clearance della viremia da CMV confermata (concentrazione plasmatica del DNA del CMV al di sotto del limite inferiore di quantificazione, cioè <137 UI/ml) alla settimana 8, l'endpoint secondario era la clearance della viremia da CMV e il controllo dei sintomi dell'infezione da CMV alla settimana 8 con il mantenimento di questo effetto del trattamento fino alla settimana 16 dello studio. I dati dello studio dopo 8 settimane hanno dimostrato che l'efficacia di maribavir è superiore a quella degli IAT (55,7% rispetto a 23,9%, rispettivamente,  $p < 0,001$ ). È stato raggiunto anche l'endpoint secondario, poiché il 19% rispetto al 10% ha manifestato sia la clearance della viremia da CMV sia il controllo dei sintomi dell'infezione alla fine della



settimana 8, mantenendo tale situazione fino alla settimana 16. I dati sulla sicurezza di questo studio confermano un profilo di sicurezza favorevole per maribavir. I pazienti in trattamento con maribavir hanno avuto un tasso di interruzione del trattamento inferiore rispetto a quelli trattati con IAT (13,2% vs 31,9%), è stata inoltre registrata una riduzione della neutropenia correlata al trattamento di quasi 15 volte rispetto a ganciclovir/valganciclovir (rispettivamente 1,7% vs 25%) ed è stata evidenziata una riduzione delle lesioni renali acute correlate al trattamento di 11 volte rispetto a foscarnet (1,7% vs 19,1%). Gli effetti collaterali più comuni causati da maribavir sono stati disgeusia e disturbi addominali. Inoltre, è emerso che il farmaco provoca un aumento delle concentrazioni plasmatiche di farmaci immunosoppressori causato da un'inibizione del Pgp trasportatore coinvolto nella distribuzione ed eliminazione di questi ultimi.<sup>6</sup>

### CONTESTO EZIOLOGICO E CLINICO

La scoperta del citomegalovirus risale al 1881 e il merito di questo ritrovamento spetta a un patologo tedesco di nome Hugo Ribbert. Il citomegalovirus umano, conosciuto anche come herpes virus umano 5, è un virus a doppio filamento di DNA appartenente alla famiglia dei beta-herpesvirus, che infetta comunemente gli esseri umani stabilendo latenza per l'intera durata della vita; le evidenze sierologiche di un'infezione precedente sono del 30%-90% nella popolazione adulta e per lo più viene acquisita nelle prime fasi della vita. Nei soggetti immunocompetenti, il CMV è generalmente asintomatico o si manifesta come lieve malattia febbrile. Tuttavia, quando l'immunità dell'ospite è indebolita, come nei pazienti immunosoppressi sottoposti a trapianto, pazienti con AIDS, pazienti oncologici immunosoppressi e neonati, il CMV latente può riattivarsi e causare una seria infezione sia a livello sistemico, sia a carico di molteplici organi e apparati (polmoniti, retiniti, gastriti e coliti ulcerative, epatiti, meningoencefaliti). Inoltre, l'infezione da CMV è associata a effetti indiretti, tra cui aumento del rischio di infezioni batteriche o fungine, ed è in grado di minacciare la vitalità del trapianto solido, l'attecchimento del trapianto di cellule staminali emopoietiche e dunque più in generale la vita dei pazienti immunocompromessi.

I pazienti sottoposti a trapianto sono molto vulnerabili alla riattivazione dell'infezione da CMV, latente nel paziente stesso o latente nei tessuti dell'organo trapiantato e trasferita dal donatore al ricevente.

Il rischio di infezione da CMV è influenzato da una serie di fattori, come il *sierostatus* del donatore e del ricevente, i tipi di trapianto (SOT o HCST), il tipo di organo trapiantato, lo stato netto dell'immunosoppressione dell'ospite e fattori virali. La diagnosi si basa su due metodiche principali: il test antigenemia pp65 e la PCR in tempo reale.

Attualmente lo standard di cura prevede l'uso degli agenti anti-CMV disponibili, come ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir; questi, a eccezione del ganciclovir, non sono autorizzati per il trattamento della malattia da CMV nei pazienti sottoposti a trapianto nell'UE. La dose e la durata del trattamento con questi agenti è limitata a causa delle rispettive tossicità e dello sviluppo di resistenza. I pazienti la cui malattia è resistente/refrattaria dopo il trattamento con agenti anti-CMV di prima linea hanno opzioni di trattamento limitate e possono perdere il trapianto o morire a causa dell'infezione o della malattia da CMV. Maribavir si inserisce quindi in un contesto clinico carente di alternative terapeutiche efficaci, rispondendo in maniera efficace e sicura all'*unmet need* non ancora colmato in Italia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Livtency. European Medicines Agency (europa.eu). Disponibile su: <https://lc.cx/epfcUe> [ultimo accesso novembre 2023].
2. Determina AIFA n.424/2023 del 13/06/2023 “Riclassificazione del medicinale per uso umano «Livtency», ai sensi dell’art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537” (GU Serie Generale n.144 del 22-06-2023).
3. Livtency. Valutazione dell’innovatività. Disponibile su: <https://lc.cx/xhkGqu> [ultimo accesso novembre 2023].
4. Livtency - EPAR Assessment report. Disponibile su: <https://lc.cx/mOKpXH> [ultimo accesso novembre 2023].
5. Razonable RR. Oral antiviral drugs for treatment of cytomegalovirus in transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29: 1144-9.
6. Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al.; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a Phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2022; 75: 690-701.
7. RCP – Livtency. Disponibile su: <https://lc.cx/iDMisW> [ultimo accesso novembre 2023].
8. Prichard MN. Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir. *Rev Med Virol* 2009; 19: 215-29.
9. Legge 648/1996 | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it) aggiornamento del 17/7/2023. Disponibile su: <https://lc.cx/cYHfzm> [ultimo accesso novembre 2023].
10. Determina AIFA n. 1407/2018 del 03/09/2018 “Classificazione del medicinale per uso umano «Prevymis», ai sensi dell’articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537” (GU Serie Generale n.216 del 17-09-2018).
11. Banca Dati Farmaci dell’AIFA. Disponibile su: <https://lc.cx/3SZlIL> [ultimo accesso novembre 2023].