

# Efficacia e costi del trattamento con maraviroc nell'infezione da HIV

Viola Sacchi <sup>(1)</sup>, Lorenzo Pradelli <sup>(1)</sup>



## ABSTRACT

Since 1995, life expectancy and quality of life of HIV patients improved significantly due to the use of Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART), consisting of different combinations of three classes of antiretroviral agents, nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors. Recently, new treatment options for individuals developing resistance to these drugs have become available, with the appearance of new drug classes like integrase inhibitors, fusion inhibitors and CCR5 antagonists. Maraviroc is the first antiretroviral agent belonging to the latter drug class approved for clinical use. CCR5 receptor antagonists act by blocking the interaction of the HIV virus with the CCR5 chemokine receptor, a co-receptor essential to the entry process of R5-tropic viruses. The drug is indicated, in combination with other antiretroviral products, for treatment-experienced adult patients infected with only CCR5-tropic HIV-1 detectable virus strains. Results of main phase III clinical trials indicate that maraviroc, in combination with optimized background therapy (OBT), causes significantly greater reductions in viral load and increases in CD4+ cell count, as compared to OBT alone in this kind of patients. In Italy, the monthly cost of maraviroc therapy is about € 780. A number of economic evaluations, performed for different settings, demonstrate that the therapy including maraviroc is cost-effective if compared to OBT alone, determining an ICER generally below the threshold of three times the GDP per capita. In the Italian context, the ICER determined by OBT + maraviroc vs OBT alone is approximately 45,000 €/LYG.

**Keywords:** HAART, maraviroc, antiretroviral agent, HIV  
*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(4): 149-159*

## INTRODUZIONE

In Italia si stima vi siano più di 120 mila soggetti con infezione da virus umano dell'immunodeficienza (HIV) e a essi si aggiungono ogni anno tra i 3.500 e i 4.000 nuovi casi. A oggi quasi 60.000 persone si sono ammalate di AIDS in conseguenza dell'infezione e 35.300 di queste sono morte. In Italia i casi si concentrano prevalentemente nelle regioni del Nord, mentre quelle meridionali sembrano essere meno colpite [1].

La terapia HAART (*Highly Active AntiRetroviral Therapy* – trattamento antiretrovirale altamente attivo) è attualmente la strategia più efficace nell'ottenere il controllo dell'infezione. È purtroppo frequente lo sviluppo di resistenze ai farmaci antiretrovirali, dovute allo svilupparsi di mutazioni del virus HIV: su una coorte di quasi 3.500 pazienti in terapia HAART fra Europa, Israele e Argentina, l'11,2% (IC95% = 1,27-2,43) di quelli *treatment-naive* (precedentemente non sottoposti a trattamento con farmaci antiretrovirali) e il 21,4% (IC95% = 19,3-23,5) di quelli con una precedente esperienza

di trattamento hanno sviluppato resistenza a tre classi di antivirali entro 6 anni dall'inizio della terapia [2]. I pazienti affetti da virus già resistenti ad almeno tre classi di farmaci presentano una mortalità e un'incidenza di nuove diagnosi di AIDS quasi doppie, rispetto ai pazienti con virus ancora suscettibili [2]. Vi è quindi una costante necessità di sviluppare nuovi farmaci che presentino un meccanismo d'azione innovativo e un profilo di resistenza diverso da quelli già presenti sul mercato, visto il numero elevato e sempre crescente di virus resistenti ai farmaci attualmente disponibili.

La scoperta, negli ultimi anni, dell'interazione fra glicoproteine virali e recettori della cellula ospite e la comprensione della sua cruciale importanza nel processo di internalizzazione del virus, hanno portato a focalizzare l'attenzione sullo sviluppo di molecole in grado di bloccare questo meccanismo.

Maraviroc (UK-427.857) è il primo antagonista del recettore CCR5 (uno dei corecettori essenziali alla penetrazione del virus nella cellula ospite) a essere stato approvato dalla

<sup>(1)</sup>AdRes, Health Economics & Outcomes Research, Torino

*Corresponding author*  
Viola Sacchi  
v.sacchi@adreshe.com



FDA e dall'EMA. Il farmaco è indicato, in combinazione con altri medicinali antivirali, per il trattamento di pazienti adulti affetti dal virus HIV-1; esso va usato soltanto in pazienti già trattati in precedenza e che presentino un'infezione causata esclusivamente dal virus HIV-1 R5-tropico, individuati mediante test di tropismo virale [3].

#### LA TERAPIA HAART

Nessuna delle strategie terapeutiche a oggi disponibili per l'infezione da HIV consente di ottenere una guarigione completa: gli obiettivi primari della terapia sono fondamentalmente il controllo della replicazione virale e il prolungamento del tempo libero dalla progressione di malattia. Il raggiungimento di questi obiettivi è stato reso possibile dall'introduzione nella pratica clinica, all'incirca nel 1995, della HAART, che ha notevolmente cambiato il decorso clinico dell'infezione, aumentando la sopravvivenza e migliorando la qualità di vita del paziente.

La scelta del momento in cui iniziare il trattamento antiretrovirale è uno dei fattori più importanti da tenere in considerazione nell'impostazione della terapia. La decisione di intraprendere o meno il trattamento va presa sulla base di vari fattori: è infatti necessario considerare, oltre ai benefici collegati a un inizio precoce del trattamento, i rischi legati alla tossicità dei farmaci e alla possibilità che emergano ceppi virali resistenti.

L'inizio della HAART è in genere consigliato a tutti i soggetti con infezione sintomatica da HIV e a quelli con una conta di cellule CD4+ inferiore alle 350 cellule/ $\mu$ l. Per i soggetti asintomatici con un numero di linfociti CD4+ superiore alle 350 cellule/ $\mu$ l, la scelta di iniziare o meno la terapia va basata sulla considerazione di ulteriori fattori, fra cui eventuali comorbidità, rischio di progressione della malattia e capacità del paziente di aderire a un trattamento a lungo termine. In generale, un'elevata carica virale plasmatica, un rapido declino delle cellule CD4+ e la presenza di fattori di rischio per patologie non correlate all'AIDS (in particolare cardiovascolari) suggeriscono l'opportunità di un inizio quanto più precoce possibile del trattamento [4,5].

L'uso di almeno tre farmaci in combinazione si è rivelato efficace nel raggiungere la massima soppressione della replicazione virale (livelli plasmatici di RNA virale inferiori alle 50 copie/ml) riducendo contemporaneamente la probabilità di selezionare ceppi resistenti. I farmaci antiretrovirali a oggi disponibili per la terapia HAART si differenziano in:

- inibitori nucleosidici (NRTI) e/o nucleotidici (NtRTI): tenofovir, abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, zidovudina;

- inibitori non-nucleosidici (NNRTI): efavirenz, nevirapina ed etravirina;
- inibitori della proteasi (IP): lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir e darunavir;
- inibitori della fusione: enfuvirtide;
- inibitori dell'integrazione: raltegravir;
- inibitori dell'entry: maraviroc.

Benché vi siano prove scientifiche che una replicazione virale incontrollata porti a un maggior rischio di sviluppare ulteriori patologie (anche non direttamente correlate all'infezione da HIV) pur in presenza di un elevato numero di linfociti CD4+, il frequente sviluppo di resistenze ai farmaci antivirali impone di risparmiare una o più classi terapeutiche per linee di trattamento successive [4].

Le principali linee guida [4,5] raccomandano l'uso in prima linea di un'associazione di due farmaci tra NRTI e NtRTI, detta *backbone*, alla quale aggiungere un terzo farmaco (*anchor*) scelto tra un agente IP e uno NNRTI. Le combinazioni *backbone* attualmente raccomandate sono basate su abacavir o tenofovir (o, come seconda scelta, zidovudina o didanosina) associati a lamivudina o emtricitabina. Come farmaci IP di prima scelta è possibile utilizzare lopinavir o fosamprenavir, da somministrare in associazione a ritonavir, che ne potenzia i livelli plasmatici attraverso l'inibizione del citocromo P450. Come NNRTI è generalmente raccomandato l'uso di efavirenz o, in alternativa, di nevirapina [4,5].

Una combinazione di soli NRTI (regime convergente puro) è raccomandata solo nei casi in cui non sia possibile prescrivere altri regimi: questo a causa della minor efficacia virologica dimostrata rispetto a combinazioni costituite da più classi di farmaci [4-6]. L'unica combinazione di questo tipo attualmente raccomandata dalle linee guida è abacavir + lamivudina + zidovudina [4,5].

La terapia antiretrovirale andrebbe modificata in caso di fallimento virologico, definito come insufficiente soppressione della viremia (valori superiori alle 50 copie/ml) dopo 24 settimane di terapia o incremento della stessa, confermato in due determinazioni consecutive. Il cambiamento va effettuato impiegando un farmaco verso il quale il virus sia ancora suscettibile: questo può appartenere alla stessa classe farmacologica o a una diversa e andrebbe scelto sulla base dei risultati di appropriati test di resistenza [4,5].

La recente comparsa di farmaci appartenenti a nuove classi, come raltegravir (inibitore dell'integrasi) e maraviroc (antagonista del corecettore CCR5) contribuirà senz'altro alla definizione di regimi terapeutici innovativi: questo risulterà particolarmente utile per i pazienti in cui si verificano fallimenti terapeutici [5].

## MARAVIROC

### Farmacologia clinica

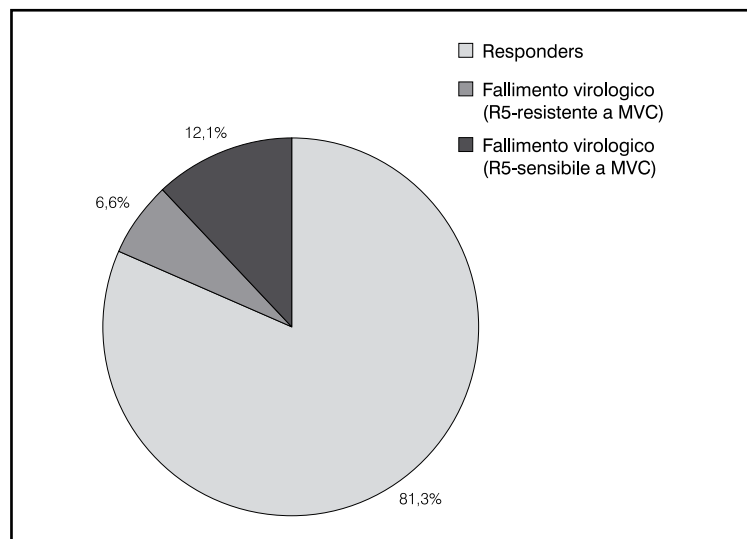
Il meccanismo con cui il virus HIV-1 infetta le cellule ospiti coinvolge la molecola recettoriale CD4, presente sui linfociti T e normalmente coinvolta nel meccanismo di risposta immunitaria, in particolare nella trasduzione del segnale di riconoscimento antigenico. L'interazione con CD4 non è tuttavia sufficiente a permettere l'infezione: per l'internalizzazione del virus sono necessari i due recettori delle chemochine CCR5 e CXCR4, i cui ligandi naturali (le chemochine CCL3, CCL4, CCL5) sono coinvolti nel completamento della risposta immunitaria [7]. I due recettori interagiscono con una particolare glicoproteina di superficie del virus (gp120) provocando un cambiamento conformazionale che porta a esporre la molecola virale gp41, che lega il recettore CD4 e permette l'infezione del linfocita [7].

A seconda dei ceppi, il virus HIV può utilizzare entrambi i corecettori CCR5 e CXCR4 per entrare nella cellula (virus D/M o *dual-tropic*), oppure può interagire solo con il primo (R5-tropico) o con il secondo (X4-tropico) [8]. Più del 70% dei ceppi presenti nei pazienti neo-infettati e *treatment-naïve* è costituito da virus R5-tropici, mentre la variante che utilizza il recettore CXCR4 si manifesta solitamente in un secondo tempo ed è spesso associata a una più rapida e aggressiva progressione della patologia [9].

Nel corso degli anni sono stati fatti numerosi tentativi di sviluppare molecole in grado di bloccare il recettore CCR5. Esiste infatti negli esseri umani una mutazione naturale del gene per CCR5 (la deplezione  $\Delta$ -32) che sembra fornire una certa protezione nei confronti del virus, senza tuttavia comportare una diminuzione nell'aspettativa di vita del soggetto: l'efficienza del sistema immunitario è infatti garantita dalla notevole ridondanza del sistema di segnalazione intercellulare basato sulle chemochine [9]. Individui omozigoti per la mutazione  $\Delta$ -32 hanno dimostrato un'elevata resistenza all'infezione nonostante l'esposizione a condizioni ad alto rischio, mentre gli eterozigoti, se infettati, manifestano una progressione della malattia significativamente più lenta rispetto agli individui non mutanti [10].

Maraviroc lega selettivamente e reversibilmente il recettore CCR5, con un elevato tempo di dissociazione [11]: il farmaco impedisce in questo modo il legame del recettore con la glicoproteina virale gp120 e la conseguente internalizzazione del virus.

L'*escape* da maraviroc è stato documentato all'interno degli studi MOTIVATE e può essere collegato all'emergenza di un virus D/M o alla persistenza di un virus R5-tropico dopo il fallimento della terapia. L'emergenza di un ceppo D/M pre-esistente è stata associata all'utilizzo di



**Figura 1**

Risultati terapeutici alla settimana 48 negli studi MOTIVATE 1 e 2 in base alla risposta virologica [13]

MVC = maraviroc; Responders = pazienti che raggiungono e mantengono HIV RNA < 50 copie/ml

maraviroc in assenza di altri farmaci attivi nella terapia ottimizzata [12]. Per quanto riguarda la persistenza di un virus R5-tropico, essa appare collegata nella maggior parte dei casi alla mancata aderenza alla terapia. Su un 18% circa di pazienti che non hanno risposto alla terapia, infatti, il 12,1% presentava un virus con percentuale di massima inibizione (MPI) superiore al 95%, dunque non resistente. Solo nel 6,6% dei casi è stata documentata una vera e propria resistenza al farmaco (MPI < 95%), come illustrato in Figura 1 [13]. Questi dati dimostrano come maraviroc presenti un'alta barriera genetica alla comparsa di un virus resistente. Inoltre, i pazienti con un virus R5-tropico al fallimento e resistenti a maraviroc presentavano, nella stragrande maggioranza dei casi, un punteggio pesato di suscettibilità alla terapia wOBTSS (*weighted Optimized Background Therapy Susceptibility Score*) < 1 e stavano pertanto effettuando una monoterapia funzionale con maraviroc.

*In vitro* maraviroc non ha mostrato alcun antagonismo nei confronti degli altri agenti antiretrovirali, è risultato attivo nei confronti di ceppi resistenti agli altri antiretrovirali ed è stato in grado di esplicare un effetto additivo coi farmaci HAART più comunemente utilizzati nell'ottenere la soppressione della carica virale [14].

### Farmacocinetica

La farmacocinetica di maraviroc è stata valutata sia in volontari sani sia in soggetti affetti da HIV (Tabella I). In volontari sani, maschi, trattati con dosi orali singole (1-1.200 mg) o multiple (3-300 mg BID, o 600 mg QD), il farmaco viene assorbito rapidamente ( $T_{max} = 0,5-4$  ore) [15]. Il  $T_{1/2}$  medio, dopo somministrazione

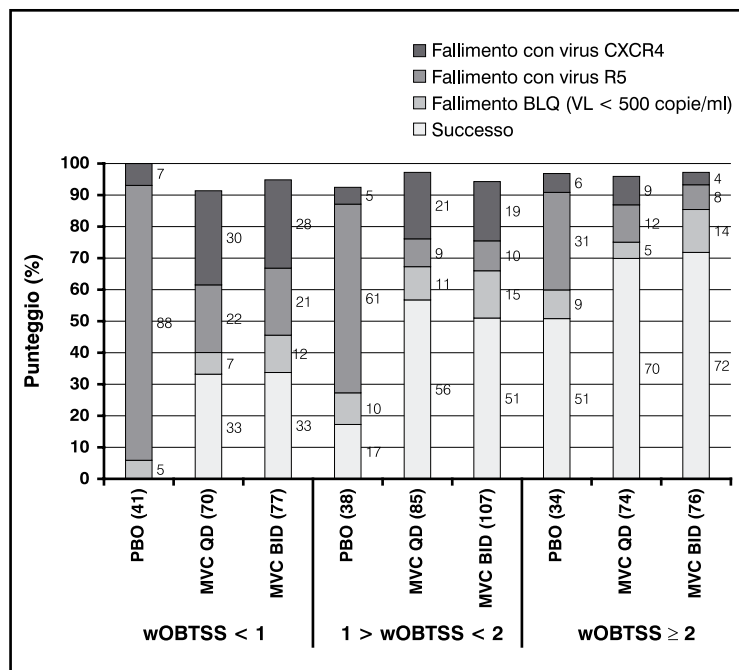
Parametro	Valore	Soggetti
Biodisponibilità	33%	
Volume di distribuzione	1,94 l	Sani
Escrezione	19,6% renale e 76,4% fecale	
Legame alle proteine plasmatiche	75,5% (4,3%)	
T <sub>max</sub>	0,5-4 h	
C <sub>max</sub>	266 ng/ml	HIV positivi in trattamento con antiretrovirali
C <sub>min</sub>	37,2 ng/ml	
AUC	1.513 ng *h/ml	
T <sub>1/2</sub>	15,9-22,9 h	

**Tabella 1**  
Parametri farmacocinetici di maraviroc dopo somministrazione ripetuta di 300 mg BID per via orale. Modificato da Lieberman-Blum et al. [16]

di dosi multiple, è di 17 ore. Maraviroc presenta una biodisponibilità orale del 23% dopo una dose di 100 mg e del 33% dopo 300 mg; C<sub>max</sub> e AUC vengono ridotte del 33% in volontari sani dopo un pasto abbondante e molto calorico [16]. Nei principali studi di efficacia e sicurezza di maraviroc (trial MOTIVATE 1 e 2) non ci sono state restrizioni alimentari, pertanto maraviroc può essere assunto con o senza cibo. Il farmaco si distribuisce ampiamente nei tessuti (volume apparente di distribuzione plasmatica = 194

l) e viene metabolizzato prevalentemente dal coenzima CYP3A4 attraverso monossidazione (29%), idrossilazione (10%) e N-dealchilazione (7%). Solo il 65,3% del farmaco viene metabolizzato, mentre il resto è escreto immutato (8,3 % nell'urina e 26,4% nelle feci). Nel complesso, l'escrezione avviene per il 19,6% con le urine e per il 76,4% per via fecale. Maraviroc si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (75,5%) e principalmente ad albumina e α1-glicoproteina acida. Sesso e razza non sembrano influenzarne il metabolismo [17].

Maraviroc è commercializzato sotto forma di compresse rivestite da 150 o 300 mg. La dose raccomandata differisce a seconda dei farmaci somministrati in concomitanza, in particolare in base al loro effetto sul coenzima CYP3A4, di cui maraviroc è un substrato: gli inibitori del CYP3A4 tendono infatti ad aumentarne le concentrazioni plasmatiche, mentre gli induttori ne diminuiscono la biodisponibilità. La dose raccomandata è generalmente di 300 mg BID (due volte al giorno) per via orale in caso di co-somministrazione con farmaci antiretrovirali che non ne alterano il metabolismo, come enfuvirtide e gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (zidovudina, lamivudina e tenofovir) [3]. Quando il farmaco viene assunto insieme a farmaci inibitori del coenzima (accompagnati o meno da induttori), come nel caso di IP (atazanavir, lopinavir), ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, nefazadone e telitromicina (ma non della combinazione tipranavir /ritonavir), la dose raccomandata è di 150 mg BID [3]. La co-somministrazione con induttori del coenzima CYP3A4 (efavirenz, etravirina, rifampina, carbamazepina, fenobarbital, fentoina) in assenza di inibitori, richiede invece una dose di 600 mg BID [3]. Vi sono alcune eccezioni: la somministrazione di tipranavir/ritonavir, fosamprenavir o di nevirapina non sembra infatti modificare la farmacocinetica di maraviroc e non richiede quindi modifiche della dose normalmente consigliata di 300 mg BID [3]. La somministrazione contemporanea di un induttore e di un inibitore di CYP3A4 causa generalmente un aumento delle concentrazioni di maraviroc che pertanto deve essere somministrato alla posologia di 150 mg BID [3]. Maraviroc non ha effetto inibitorio sulla maggior parte degli isoenzimi del citocromo P450 e non è un induttore di CYP3A4: esso non ha quindi effetto sulla concentrazione dei farmaci metabolizzati da questi isoenzimi. Maraviroc non modifica la farmacocinetica di lamivudina/zidovudina, midazolam, tenofovir, cotrimoxazolo o etinil/levonorgestel [18,19].



**Figura 2**  
Il punteggio wOBTS registrato all'interno degli studi MOTIVATE 1 e 2 è un forte predittore di risposta virologica a 48 settimane. Il numero di pazienti in ciascun gruppo è riportato fra parentesi [12]

BID = due volte/di; BLQ = Below the Limit of Quantification (tropismo non identificabile); MVC = maraviroc; PBO = placebo; QD = una volta/di; VL = Viral Load; wOBTS = punteggio pesato di suscettibilità alla terapia

**Efficacia (trial clinici)**

L'efficacia di maraviroc è stata valutata in monoterapia su soggetti asintomatici e in associazione ad altri farmaci antiretrovirali in soggetti sia *treatment-naïve* sia *treatment-experienced*.





L'ultima categoria di pazienti è quella per cui maraviroc ha ottenuto l'approvazione ufficiale ed è pertanto utilizzabile nella pratica clinica; per tale ragione descriveremo in dettaglio solo gli studi condotti su questa popolazione di pazienti.

I due principali trial clinici effettuati su maraviroc (MOTIVATE 1 e 2 – *Maraviroc versus Optimized Therapy in Viremic Antiretroviral Treatment-Experienced Patients*) hanno analizzato l'efficacia e la tollerabilità del farmaco in combinazione con OBT (*Optimized Background Therapy*), da 3 a 6 farmaci antiretrovirali selezionati in base a test di resistenza su pazienti già resistenti ad almeno tre classi di farmaci e affetti da virus HIV-1 R5-tropico [20] (Tabella II). I due studi, in doppio cieco controllati con placebo, presentano un disegno molto simile, differenziandosi solo in base alla locazione geografica. I risultati combinati alla settimana 24 hanno mostrato una riduzione nella carica virale superiore nei due bracci trattati con maraviroc (QD =  $-1,88 \log_{10}$  copie/ml, BID =  $-1,96 \log_{10}$  copie/ml) rispetto al gruppo di controllo ( $-0,99 \log_{10}$  copie/ml). La percentuale di pazienti con un livello di RNA virale inferiore alle 50 copie/ml è risultata pari al 44,0% e 45,3% nei due gruppi trattati con maraviroc (QD e BID, rispettivamente) e al 23,0% nel gruppo di controllo ( $P < 0,001$ ) [16]. Anche l'aumento medio nella conta dei linfociti CD4+ è risultato significativamente superiore nei gruppi trattati con

maraviroc, con un aumento di +108,7 cellule/mm<sup>3</sup> e +106,3 cellule/mm<sup>3</sup> nei gruppi QD e BID, rispettivamente, contro le +57,4 cellule/mm<sup>3</sup> nel braccio di controllo. L'uso di maraviroc in questa tipologia di pazienti è stato approvato dall'FDA sulla base dei risultati dei due trial alla settimana 24, poi confermati dai risultati alla settimana 48 (Tabella II) [20].

L'efficacia dei farmaci somministrati insieme all'inibitore del CCR5 è cruciale nel determinare il successo della terapia con maraviroc. Un'analisi *post-hoc* realizzata sui risultati degli studi MOTIVATE nella popolazione selezionata, escludendo tutti i fallimenti non virologici, ha dimostrato come le percentuali di risposta virologica aumentino proporzionalmente al numero dei farmaci attivi presenti nell'OBT (definiti sulla base del punteggio wOBTSS), mentre diminuiscono i fallimenti dovuti all'emergenza dei virus D/M (Figura 2) [12].

L'uso di un antagonista del recettore CCR5 in pazienti affetti da virus HIV *dual tropic* o da entrambi i ceppi R5 e X4-tropici (*mixed*) potrebbe teoricamente determinare l'emergenza di un ceppo D/M-tropico pre-esistente [16]. Per valutare la reale entità di questo rischio è stato svolto un apposito trial in pazienti con tropismo specificatamente non-R5, precedentemente trattati con altri farmaci antiretrovirali [21]. Lo studio pilota, di fase IIb, è stato eseguito in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, con disegno simile ai due trial MOTIVATE.

<b>Popolazione</b>	1.049 pz (> 16 anni) con infezione da virus R5-tropico, livelli di RNA plasmatico > 5.000 copie/ml già resistenti ad almeno 3 classi di antiretrovirali
<b>Baseline</b>	<b>Carica virale</b> MVC QD = $4,86 \log_{10}$ copie/ml MVC BID = $4,85 \log_{10}$ copie/ml Placebo = $4,86 \log_{10}$ copie/ml <b>Conta CD4+</b> MVC QD = 171 cellule/mm <sup>3</sup> MVC BID = 167 cellule/mm <sup>3</sup> , placebo = 171 cellule/mm <sup>3</sup>
<b>Disegno</b>	Randomizzato 2:2:1, multicentrico, doppio cieco, controllato con placebo fase IIb/III. Durata: 96 settimane
<b>Regimi</b>	OBT (3-6 farmaci antiretrovirali) + MVC 300 mg QD (n = 414) <sup>#</sup> MVC 300 mg BID (n = 426) <sup>#</sup> Placebo (n = 209)
<b>Efficacia (a 48 settimane)</b>	<b>Riduzione carica virale</b> MVC QD = $-1,68 \log_{10}$ copie/ml (-0,90 vs placebo IC97,5% = $-1,17/-0,62$ ) MVC BID = $-1,84 \log_{10}$ copie/ml (-1,05 vs placebo IC97,5% = $-1,33/-0,78$ ) Placebo = $-0,79 \log_{10}$ copie/ml <b>Pz con carica virale &lt; 400 copie/ml</b> MVC QD = 43,2%* MVC BID = 45,5%* Placebo = 16,7% <b>Pz con carica virale &lt; 50 copie/ml</b> MVC QD = 52%* MVC BID = 56%* Placebo = 22% <b>Conta CD4+</b> MVC QD = 116 cellule/mm <sup>3</sup> (IC95% = 36/74)* MVC BID = 124 cellule/mm <sup>3</sup> (IC95% = 44/82)* Placebo = 61 cellule/mm <sup>3</sup>

**Tabella II**  
Caratteristiche degli studi MOTIVATE 1 e 2 [20]

<sup>#</sup> dose ridotta a 150 mg se presente un inibitore del CYP450 nella OBT

\*  $p < 0,001$

BID = due volte/di;  
MVC = maraviroc;  
OBT = *Optimized Background Therapy*;  
QD = una volta/di

Dopo 24 settimane di trattamento, la riduzione della carica virale non differisce significativamente fra i tre bracci di trattamento (-0,91 log<sub>10</sub> copie/ml e -1,20 log<sub>10</sub> copie/ml nei gruppi trattati rispettivamente con maraviroc QD e BID e -0,97 log<sub>10</sub> copie/ml nel gruppo placebo), così come la proporzione di pazienti che presentano una carica virale inferiore alle 400 o alle 50 copie/ml [21]. La differenza nella conta delle cellule CD4+ a 24 settimane è risultata invece statisticamente significativa (60 e 62 cellule/mm<sup>3</sup> nei due bracci maraviroc QD e BID, e 35 cellule/mm<sup>3</sup> nel gruppo placebo; p < 0,04). I pazienti che hanno interrotto lo studio a causa di fallimento virologico della terapia sono stati 77. Il fallimento è apparso essere correlato a un cambiamento di tropismo a vantaggio del virus X4-tropico con maggior frequenza nei pazienti trattati con maraviroc (12 pazienti su 33 nel gruppo QD, 12 su 21 nel gruppo BID) rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (2 pazienti su 23). Ciononostante, il numero delle cellule CD4+ è apparso superiore nei pazienti trattati con maraviroc: l'emergenza del virus X4-tropico non sembra pertanto alterare il recupero immunologico, non comportando alcuna riduzione del numero delle cellule CD4+ rispetto ad altri pazienti o ai pazienti con virus R5-tropico.

Le conseguenze legate all'emergere di ceppi virali misti sono state valutate anche all'interno degli studi MOTIVATE. Dall'analisi dei dati è emerso come, dopo la sospensione del farmaco a causa di una ridotta risposta virologica dovuta al sopravvento di un virus D/M, il virus ritorni ad

essere esclusivamente R5-tropico nella maggior parte dei pazienti ed entro un mese dall'interruzione della terapia (Tabella III) [22].

**Sicurezza e tollerabilità**

Maraviroc risulta ben tollerato al dosaggio approvato per l'uso clinico di 300 mg BID. Nella popolazione dei due principali trial clinici, MOTIVATE 1 e 2, il profilo di tollerabilità e l'incidenza di eventi avversi legati al trattamento non si sono discostati da quelli misurati nel gruppo trattato con OBT + placebo (Tabella IV). Gli eventi avversi riportati in almeno il 5% dei pazienti nei suddetti trial comprendono diarrea, astenia, febbre, cefalea e nausea. Durante lo studio si sono verificati 74 eventi di categoria C (indice di AIDS) in 68 pazienti: complessivamente, l'incidenza di questo genere di eventi è risultata del tutto simile nei due bracci, mentre il tempo all'insorgenza è significativamente aumentato nei pazienti trattati con maraviroc + OBT, rispetto a quelli che hanno ricevuto OBT + placebo (p = 0,042). Tali risultati sono probabilmente correlati alla maggiore soppressione virologica e/o all'importante recupero immunologico ottenuti col farmaco [23].

Nel corso degli studi di fase III è stata monitorata con particolare attenzione la funzionalità epatica, vista la capacità di altri antagonisti del recettore CCR5 (aplaviroc) di causare danni epatici (epatotossicità e neoplasie) [16]. Nei due trial MOTIVATE l'incidenza di eventi epatici avversi è apparsa simile fra il braccio trattato e quello di controllo: degli 829 pazienti monitorati, l'interruzione del trattamento a causa di eventi epatici è stata riscontrata solo nell'1,4% dei pazienti in tutti e 3 i bracci di trattamento, mentre un aumento di grado 3 o 4 (rispettivamente superiore a 5 o 10 volte il normale valore massimo) nei livelli di AST, ALT e bilirubina totali si è verificato nel 4,3%, 3,5% e 6,8% dei pazienti trattati con maraviroc rispetto al 2,9%, 3,4% e 5,3% dei pazienti che hanno ricevuto placebo [16,20]. L'incidenza di tali eventi risulta quindi simile tra i due gruppi di trattamento, attestando che l'uso di maraviroc non espone i pazienti al rischio di tossicità epatica grave.

Uno studio *crossover* volto specificatamente a definire il coinvolgimento di maraviroc nel prolungamento dell'intervallo QT (studio svolto

Trattamento	Pazienti (n.)	Virus D/M o X4 all'ultimo follow-up		Virus R5 all'ultimo follow-up	
		Pazienti (n.)	Mediana (gg)	Pazienti (n.)	Mediana (gg)
MVC	44	14	16	30	203
Solo OBT	3	2	22	1	20

**Tabella III**

Reversione a R5 dopo sospensione del trattamento con maraviroc negli studi MOTIVATE 1 e 2. Nel 68% dei casi il virus era R5 all'ultimo follow-up; inoltre la durata di questo era significativamente più breve nei pazienti con virus D/M o X4 all'ultima visita. Nei casi in cui il follow-up è durato più di un mese, è stata registrata reversione del virus a R5 in 30 pazienti su 31 [22]

MVC = maraviroc; OBT = *Optimized Background Therapy*

Studio	Interruzione per AEs	SAEs	Morti
Fätkenheuer, 2005 [11]	1,22% MVC	1 caso di diarrea grave (risolto in 11 gg senza farmaci)	-
MOTIVATE 1 e 2 [20]	5% MVC QD, 4% MVC BID, 5% placebo	18% MVC QD, 21% MVC BID e 18% placebo	6 MVC QD, 9 MVC BID e 2 placebo (apparentemente nessuna morte correlata al farmaco)
Saag, 2009 [21]	1,6% MVC QD, 3,3% MVC BID e 1,8% placebo	Simile nei 2 gruppi	2% MVC QD, 2% MVC BID e 3% placebo

**Tabella IV**

Sicurezza e tollerabilità di maraviroc nei principali trial clinici

AEs = *Adverse Events*; BID = due volte/di; MVC = maraviroc; SAEs = *Serious Adverse Events*; QD = una volta/di



su 61 volontari sani trattati con maraviroc 100-300-900 mg, placebo o moxifloxacin 400 mg come controllo attivo) non ha evidenziato particolari differenze fra le dosi di maraviroc testate e il placebo [24]. Gli effetti del farmaco in gravidanza non sono ancora stati del tutto chiariti: negli studi su animali maraviroc ha dimostrato tossicità embrionale solo a dosi elevate e non sono a oggi disponibili dati sufficienti sul suo effetto durante la gravidanza umana. Non è noto se maraviroc venga o meno secreto nel latte materno: in ogni caso si raccomanda alle donne affette da HIV di astenersi dall'allattare i figli per prevenire la trasmissione dell'infezione [3].

### CONSIDERAZIONI ECONOMICHE

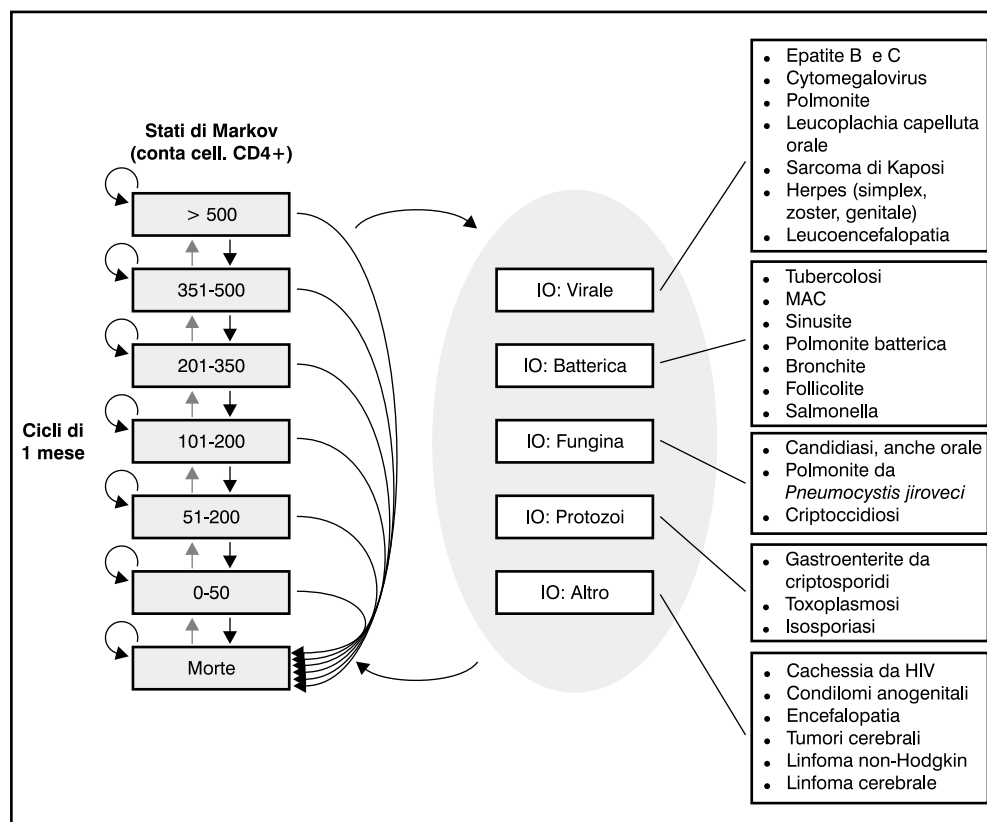
Dal 1997 si è registrato, in Italia, un progressivo decremento della mortalità per AIDS fino a raggiungere i circa 200 pazienti deceduti nell'anno 2007 [1].

L'aumento nell'aspettativa di vita dei malati di HIV è dovuto all'introduzione sul mercato di terapie sempre più efficaci ma nel contempo più costose: questo ha portato sia a un incremento della durata del trattamento sia alla complessiva variazione delle dinamiche di formazione dei costi relativi alla patologia. Sono infatti aumentati i costi relativi alle terapie farmacologiche, soprattutto a causa della presenza di nuove e più costose classi di farmaci e della maggior diffusione nella pratica clinica della HAART: questo aumento è però bilanciato dalla riduzione nei costi ospedalieri, determinata

dalla diminuzione della durata della degenza e dalla minore frequenza dei ricoveri, a sua volta legate alla maggior efficacia delle terapie farmacologiche [25].

In Italia la gestione del paziente con HIV/AIDS è generalmente affidata a reparti specializzati all'interno delle strutture ospedaliere: in alternativa è possibile ricorrere a centri di *Day-Hospital*, assistenza sanitaria domiciliare o case-famiglia convenzionate con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) [1]. I costi sanitari diretti della malattia comprendono il costo della diagnosi, del monitoraggio (controllo costante di alcuni parametri come il livello di viremia o dei linfociti CD4+), della gestione delle infezioni opportunistiche, della malattia allo stadio terminale e della terapia farmacologica. Il costo del trattamento farmacologico comprende non solo il costo di acquisizione dei farmaci, ma anche le spese per la gestione degli effetti collaterali, per le visite mediche e per gli esami volti a valutare lo sviluppo di resistenze e gli eventuali aggiustamenti della dose. Anche i costi relativi al fallimento virologico con il conseguente *switch* ad altra terapia rientrano in questa categoria.

I farmaci antiretrovirali sono dispensati direttamente nei centri ospedalieri che seguono i pazienti affetti da HIV, a spese del SSN. Il costo di acquisizione della terapia HAART spazia da € 15,17 (abacavir + lamivudina + zidovudina) a € 27,52 (tenofovir + emtricitabina + atazanavir) giornalieri, con una media di 22 €/die: il costo medio mensile è quindi di circa € 650 [25]. Queste stime derivano dalla valorizzazione



**Figura 3**

Rappresentazione del modello di Markov utilizzato nell'analisi economica, con relativi stati di salute. Le frecce grigie rappresentano l'evoluzione naturale della patologia, con una perdita di cellule CD4+ rappresentata dalla discesa negli stati di Markov (rettangoli grigi). Il successo della terapia determina un aumento nel numero delle cellule CD4+ a cui consegue una risalita negli stati (frecce grigie) e una riduzione nel rischio di contrarre infezioni opportunistiche (IO). Modificata da Kuehne et al. [29]

	<b>Costi medi (€)</b>	<b>LYG (anni)</b>	<b>QALY (anni)</b>
OBT	169.642	6,23	5,09
OBT + maraviroc	210.057	7,12	5,84
Differenza	40.415	0,89	0,75

**Tabella V**

Costi medi (lifetime) per paziente, anni di vita guadagnati (LYG, Life Years Gained) e anni guadagnati ponderati per la qualità di vita (QALY, Quality Adjusted Life Year) della sola OBT (Optimized Background Therapy) e dell'utilizzo di maraviroc in aggiunta a OBT. Modificato da Kuehne et al. [29]

delle combinazioni di antiretrovirali più comunemente utilizzate nella pratica clinica e non comprendono le spese di somministrazione, di monitoraggio, di gestione degli effetti collaterali o dello sviluppo di resistenza al regime utilizzato. Il costo dei farmaci è stato calcolato sulla base del prezzo *ex-fabrica* (66,65% del prezzo al pubblico al netto dell'IVA) aggiornato a maggio 2008 e del dosaggio giornaliero riportato negli RCP (Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto) dei farmaci considerati.

Il costo mensile *ex-fabrica* del trattamento con maraviroc è di € 812,25 per la terapia con una dose di 150 o 300 mg BID (il doppio in caso di trattamento con la dose da 600 mg BID). Tale costo è comparabile a quello della terapia con un altro agente antiretrovirale di recente approvazione, l'inibitore dell'integrasi raltegravir (809,86 €/mese *ex-fabrica*) [26]. Il prezzo reale di cessione di maraviroc al SSN risulta in realtà inferiore a causa degli sconti negoziati direttamente con l'azienda: il costo al netto di tutti gli sconti della confezione da 150 mg (che copre un mese di terapia a questo dosaggio) è di € 780, che si traduce in un costo effettivo giornaliero di € 26 [27].

La terapia con maraviroc deve essere necessariamente preceduta da un test di tropismo volto a verificare la presenza del solo virus R5-tropico [3]. Il costo elevato di tale test (1.960 dollari negli USA) farebbe notevolmente lievitare il prezzo del trattamento [16]: esso viene tuttavia offerto gratuitamente dalla casa produttrice del farmaco a tutti i pazienti intenzionati a intraprendere la terapia [28]. Un'analisi di costo-efficacia di maraviroc è stata condotta mediante una simulazione Montecarlo basata su una coorte di pazienti che rispecchia la popolazione oggetto dei due trial MOTIVATE [29]. Il modello di Markov utilizzato è rappresentato in Figura 3. Nell'analisi vengono confrontate due strategie: la prima prevede il trattamento del soggetto HIV-positivo con la sola OBT, mentre la seconda implica lo svolgimento del test di tropismo e il trattamento con maraviroc in aggiunta a OBT, nel caso in cui l'infezione risulti determinata dal solo virus R5-tropico. La prospettiva di costi adottata è quella del SSN italiano, con un orizzonte temporale che si estende per l'intera durata della vita residua dei pazienti.

Viene utilizzato uno specifico modello markoviano (ARAMIS: *AntiRetroviral Analysis by MonteCarlo Individual Simulation*), con cicli della durata di un mese. Il modello è basato su una microsimulazione a livello paziente, per cui tutti i pazienti attraversano il modello indipendentemente. In questo modo le storie cliniche individuali vengono memorizzate e influenzano direttamente le probabilità di progressione di malattia. I pazienti simulati transitano attraverso una serie di stati di Markov, definiti tramite sei categorie basate sulla conta delle cellule CD4+, a cui si aggiunge lo stato di morte. La storia naturale della malattia prevede un decremento progressivo del numero di cellule CD4+, con passaggio a uno stato di salute di categoria inferiore; tale decremento è associato a una maggiore mortalità e a un aumentato rischio di sviluppare infezioni opportunistiche. Il successo della terapia determina invece un aumento nel numero delle cellule CD4+ e dunque una risalita negli stati di Markov, con riduzione della mortalità e del rischio di contrarre infezioni opportunistiche. Parallelamente alla simulazione dell'esperienza clinica del paziente, il modello tiene conto dei costi ad essa associati e della sopravvivenza ponderata per la qualità di vita, determinando tali elementi indipendentemente per ciascun paziente.

L'efficacia della terapia farmacologica (che determina la risalita negli stati di Markov) è stata modellizzata tenendo conto della soppressione virale, della conta linfocitaria e del tasso di fallimento virologico registrati nei trial MOTIVATE. I costi sono stati calcolati sulla base del consumo di risorse misurato in 14 centri statunitensi e valorizzato secondo le tariffe italiane vigenti, attualizzate al valore del 2006. Il costo del test di tropismo non è stato considerato, in quanto totalmente a carico dell'azienda, e il costo giornaliero di terapia per maraviroc è impostato pari a € 27.

Come riportato in Tabella V, l'utilizzo di maraviroc nei pazienti affetti dal solo virus R5-tropico determina un aumento della sopravvivenza di 10,5 mesi, che, ponderato per la qualità di vita, corrisponde a un guadagno di 9 mesi con un costo aggiuntivo di € 40.415 per paziente. Il regime terapeutico comprendente maraviroc comporta un costo di € 29.520 per anno di vita vissuto, costo pari a € 27.242 per la sola OBT.

Quando, nelle analisi farmacoeconomiche, un'opzione terapeutica risulta più costosa e contemporaneamente più efficace di un'altra, è necessario calcolare il rapporto di costo/efficacia incrementale (ICER) per valutarne la convenienza in termini di costo/efficacia. Esso rappresenta il costo in denaro necessario a ottenere un'unità di beneficio aggiuntiva, solitamente espressa come un anno di vita in più (LYG, *Life Years Gained*) o un anno di vita guadagnato ponderato per la qualità di vita (QALY, *Quality Adjusted Life Year*). L'ICER deve poi essere



confrontato con un determinato valore-soglia che l'individuo, la società o il Servizio Sanitario è disponibile a pagare per l'ottenimento dell'unità di beneficio.

L'ICER relativo all'utilizzo di maraviroc + OBT, rispetto alla sola OBT, risulta pari a circa 45.000 €/LYG (54.000 €/QALY), cifra che scende a 41.500 €/LYG, se si considerano solo i pazienti in terapia con meno di tre agenti antiretrovirali attivi e a 38.500 €/LYG nel caso in cui maraviroc venga utilizzato in sostituzione di un farmaco OBT inattivo anziché semplicemente in aggiunta alla terapia. Secondo la chiave interpretativa suggerita dal programma di valutazione delle tecnologie sanitarie dell'OMS (WHO CHOICE), il trattamento con maraviroc può dunque essere considerato come costo/efficace, poiché il suo costo per anno di vita guadagnato è inferiore a tre volte il PIL procapite [30]. Nell'interpretare questi risultati è inoltre opportuno considerare che il solo costo di gestione del paziente con HIV (escluso quindi il costo di maraviroc) comporta una spesa di quasi € 30.000 all'anno, dunque circa tre quarti del costo per anno di vita guadagnato. Il costo aggiuntivo determinato dall'utilizzo di maraviroc (quasi 10.000 €/anno) è infatti, come già accennato, in parte bilanciato dai risparmi causati dagli eventi (in particolare infezioni opportunistiche) evitati grazie all'utilizzo del farmaco.

Il modello ARAMIS, utilizzato nella valutazione farmacoeconomica di maraviroc sopra descritta, è stato adattato anche a contesti differenti da quello italiano. In una valutazione economica svolta negli USA, il modello ha predetto un ICER di 60.100 \$/QALY (44.181 €/QALY) per l'uso di maraviroc + OBT contro la sola OBT, valore che varia a seconda della proporzione di soggetti affetti dal solo virus R5-tropico (65.500 \$/QALY col 30% dei pazienti e 56.400 \$/QALY con l'80%) [31]. La variazione dell'ICER in funzione della prevalenza di virus R5-tropici è dovuta all'inclusione nel modello dei costi per il test di tropismo, che negli USA, a differenza di ciò che avviene in Italia, non è offerto dall'azienda produttrice del farmaco. Nel contesto sanitario messicano invece, l'ICER medio risulta pari a 42.429 \$/QALY (€ 31.260), e si riduce a \$ 29.737 nei pazienti sensibili a soli 2 componenti dell'OBT, mentre risulta pari a 67.171 \$/QALY in soggetti sensibili a 3 componenti antivirali [32]. Un altro modello, sempre ambientato in Messico e sviluppato su un orizzonte temporale di 5 anni, ha stimato per maraviroc un ICER di 15.385 \$/QALY (€ 11.310), che è associato a una probabilità dell'80% di essere costo/efficace per una soglia di disponibilità a pagare per QALY guadagnato di \$ 37.500 [33].

## CONCLUSIONI

Maraviroc è un nuovo farmaco per il trattamento dell'HIV, indicato, in combinazione

con altri farmaci antiretrovirali, per i pazienti affetti dal solo virus R5-tropico. Esso sfrutta un meccanismo di azione innovativo, impedendo l'internalizzazione del virus, attraverso il blocco del recettore CCR5 per le chemochine, che funge anche da corecettore virale.

Maraviroc deve essere utilizzato come terapia di seconda linea, in associazione ad altri farmaci per l'HIV: tuttavia, i virus R5-tropici sono più numerosi e più sensibili alle terapie nel primo periodo dell'infezione. Questi virus sembrano anche rivestire un ruolo importante nel processo di trasmissione virale [34]. L'utilizzo di maraviroc in una fase precoce della malattia potrebbe quindi rivelarsi utile, contribuendo ad arrestare il rapido declino delle cellule T CD4+/CCR5+ e svolgendo un ruolo importante nella prevenzione della trasmissione della malattia, visto anche il meccanismo di azione del farmaco volto a interrompere il processo di internalizzazione del virus [34].

Uno dei maggiori timori riguardo all'utilizzo di maraviroc in una fase più precoce della malattia riguarda l'insorgenza di ceppi di virus X4-tropico più virulenti, soprattutto in pazienti affetti da entrambi i ceppi virali o da virus dal tropismo misto. I risultati degli studi svolti su questa tipologia di pazienti sono rassicuranti: il fallimento virologico della terapia si è dimostrato sì correlato all'emergere di un virus X4-tropico pre-esistente, ma il numero delle cellule CD4+ è rimasto sostanzialmente elevato anche nei pazienti che hanno sperimentato l'emergenza di un virus con diverso tropismo. Questo suggerisce che il ceppo X4 emerso non fosse particolarmente patogeno [16,34].

La maggiore limitazione all'utilizzo di maraviroc sembra essere la necessità di effettuare il test di tropismo prima dell'inizio della terapia; questo pone un problema di natura logistica ed economica, visto l'elevato costo del test, che però attualmente viene fornito gratuitamente dall'azienda produttrice di maraviroc [28].

A oggi non sono stati documentati fenomeni di cross-resistenza di maraviroc con altri farmaci antiretrovirali, mentre il farmaco ha dimostrato di avere un'alta barriera genetica alle mutazioni.

In conclusione, appare che l'utilizzo di questo farmaco, come di altri appartenenti alle nuove classi, permetterà di proporre nuovi regimi terapeutici ai pazienti che hanno sperimentato uno o più fallimenti. L'unica analisi di costo/efficacia disponibile per l'Italia indica come il costo aggiuntivo legato alla sua introduzione sia accettabile alla luce dei benefici clinici attesi con il suo utilizzo.

## DISCLOSURE

*Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto di Pfizer Italia srl.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Dati epidemiologici - Ministero della Salute. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.ministerosalute.it/hiv/paginaInternaHiv.jsp?id=198&menu=strumentieservizi> (ultima consultazione giugno 2009)
2. Mocroft A, Ledergerber B, Viard JP, Staszewski S, Murphy M, Chiesi A et al. Time to virological failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study group. *J Infect Dis* 2004; 190: 1947-56
3. CELSENTRI® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celsentri/H-811-PI-en.pdf> (ultima consultazione giugno 2009)
4. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S et al; International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008; 300: 555-70
5. Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS "Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV". Indicazioni Principali per Soggetti Adolescenti o Adulti. Ministero della Salute, 2008. Disponibile on line all'indirizzo [http://www.ministerosalute.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_799\\_allegato.pdf](http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_799_allegato.pdf) (ultima consultazione giugno 2009)
6. Ribaud HJ, Kuritzkes DR, Gulick RM. A comparison of three initial antiretroviral AIDS regimens. *N Engl J Med* 2007; 357: 1056-7
7. Moore JP, Dams RW. The entry of entry inhibitors: A fusion of science and medicine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10598-602
8. Berger EA, Doms RW, Fenyo EM, Korber BT, Littman DR, Moore JP et al. A new classification for HIV-1. *Nature* 1998; 319: 240
9. Schlecht HP, Schellhorn S, Dezube BJ, Jacobson JM. New approaches in the treatment of HIV/AIDS - focus on maraviroc and other CCR5 antagonists. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 473-85
10. Marmor M, Sheppard HW, Donnell D, Bozeman S, Celum C, Buchbinder S et al. Homozygous and Heterozygous CCR5-[DELTA]32 Genotypes Are Associated With Resistance to HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 472-81
11. Fätkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, Plettenberg A, Staszewski S, Hoepelman AI et al. Efficacy of short term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *NatMed* 2005; 11: 1170-2
12. Valdez H, Lewis M, Delogne C, Simpson P, Chapman D, McFadyen L et al. Weighted OBT Susceptibility Score (wOBTSS) is a Stronger Predictor of Virologic Response at 48 Weeks than Baseline Tropism Result in MOTIVATE 1 and 2. 48th Annual ICAAC/IDSA. Washington, DC, 2008. Poster H-1221
13. Jubb R, Lewis M, Simpson P, Craig C, Haddrick M, Perros M et al. CCR5-tropic Resistance to Maraviroc is Uncommon Even Among Patients on Functional MVC Monotherapy or with Ongoing Low-level Replication. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, 2009. Poster M-199
14. Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4721-32
15. Abel S, van der Ryst E, Rosario MC, Ridgway CE, Medhurst CG, Taylor-Worth RJ et al. Assessment of the pharmacokinetics, safety and tolerability of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 5-18
16. Lieberman-Blum SS, Fung HB, Bandres JC. Maraviroc: a CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection. *Clin Ther* 2008; 30: 1228-50
17. CELSENTRI® Scientific Discussion – European Medicines Agency (EMA), 2008. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celsentri/H-811-en6.pdf> (ultima consultazione giugno 2009)
18. Abel S, Russell D, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effect of maraviroc on the pharmacokinetics of midazolam, lamivudine/zidovudine, and ethinyloestradiol/levonorgestrel in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 19-26
19. Abel S, Russell D, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. The effects of cotrimoxazole or tenofovir co-administration on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 47-53

20. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1429-41
21. Saag M, Goodrich J, Fätkenheuer G, Clotet B, Clumeck N, Sullivan J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis* 2009; 199: 1638-47
22. Van der Ryst E, Westby M. Changes in HIV-1 co-receptor tropism for patients participating in the maraviroc MOTIVATE 1 and 2 clinical trials. 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, 2007. Abstract H-715
23. Hardy WD, Gulick R, Mayer HB, Fätkenheuer G, Nelson M, Heera J et al. Efficacy and safety of maraviroc in treatment-experienced (TE) patients infected with R5 HIV-1: 96-week combined analysis of the MOTIVATE 1 and 2 studies. 9th Intl Cong. on Drug Ther in HIV Infection. Glasgow, 2008. Presentation O425
24. Davis JD, Hackman F, Layton G, Higgins T, Sudworth D, Weissgerber G. Effect of single doses of maraviroc on the QT/QTc interval in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 68-75
25. Zaniolo O. Efficacia e costi del trattamento con abacavir preceduto da screening per la reazione di ipersensibilità nell'infezione da HIV. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2008; 9: 197-213
26. Informatore Farmaceutico – 69a edizione. Milano: Ed. Elsevier Masson, 2009
27. Personal Communication dell'azienda produttrice di maraviroc
28. GU n. 81 del 5-4-2008 - Suppl. Ordinario n.82. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale «Celsentri (maraviroc)», autorizzato con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea. (Determinazione/C n. 191/2008). DETERMINAZIONE 11 marzo 2008
29. Kuehne FC, Moore L, Chancellor J, Roiz J, Weinstein D, Procaccini M. A microsimulation of the cost-effectiveness of maraviroc for antiretroviral treatment-experienced HIV-infected individuals from an Italian perspective. ECHE 7th European Conference in Health Economics. Rome, 2008
30. WHO CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO CHOICE), 2000. Disponibile online all'indirizzo [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html) (ultima consultazione giugno 2009)
31. Chancellor JVM, Kühne FC, Mollon P, Louie M, Powderly WG. A microsimulation of the cost-effectiveness of maraviroc for antiretroviral treatment-experienced HIV-infected individuals. ISPOR 13th Annual International Meeting. Toronto, 2008
32. Mould-Quevedo JF, Contreras-Hernandez I, Becker DL, Chancellor J, Kühne FC, Marfatia S. Cost-effectiveness of Maraviroc for Hiv in Mexico. ISPOR 14th Annual International Meeting. Orlando, 2009. Code: PIN35
33. Mould-Quevedo JF, Contreras-Hernandez I, Rely K, Davila-Loaiza G. The economic impact of maraviroc for antiretroviral treatment-experienced HIV-infected individuals in Mexico. ISPOR 14th Annual International Meeting. Orlando, 2009. Code: PIN36
34. Dolin R. A new class of anti-HIV therapy and new challenges. *N Engl J Med* 2008; 359: 1509-11