

LETERMOVIR NELLA PROFILASSI DELL'INFEZIONE DA CITOMEGALOVIRUS

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

INTRODUZIONE

Il letermovir è un farmaco antivirale che ha ottenuto lo status di farmaco orfano dall'Agenzia Europea dei Medicinali e di Fast Track (iter regolatorio accelerato) dalla FDA americana (1). I farmaci detti "orfani" sono destinati alla cura delle malattie talmente rare (meno di una persona su 2000 in Europa) da non consentire la realizzazione, da parte delle aziende farmaceutiche, di ricavi che permettano di recuperare i costi sostenuti per il loro sviluppo (1). Il letermovir è usato nella profilassi dell'infezione da citomegalovirus (CMV) nei pazienti che hanno subito il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSTC) allogeniche ed è diventato uno dei trattamenti standard per la cura delle malattie ematologiche (2). Il citomegalovirus è un virus molto comune, solitamente causa infezioni lievi, dopo l'infezione, il virus rimane nel corpo in uno stato latente, infatti molti adulti sono positivi al CMV, indicando una precedente esposizione al virus. Nel caso di un sistema immunitario indebolito, il virus può riattivarsi causando una malattia clinicamente significativa. I pazienti CMV-positivi che devono affrontare un trapianto allogenico di HSTC sono ad alto rischio di riattivazione del virus. L'infezione da CMV infatti è una complicanza clinica significativamente rilevante in questi pazienti, che determina un incremento della mortalità. I farmaci indicati per il trattamento dell'infezione da CMV, nei pazienti sottoposti a trapianto HSTC, hanno dimostrato di causare complicanze gravi (neutropenia, piastrinopenia, sintomi gastrointestinali e rash) (2). Il farmaco agisce bloccando l'enzima del DNA del CMV denominato "terminasi" necessario per il clivaggio e l'impacchettamento del DNA della progenie virale. Letermovir influenza la formazione di unità genomiche di lunghezza adeguata e interferisce con la maturazione del virione. Bloccando l'enzima, letermovir impedisce al virus di svilupparsi correttamente e infettare altre cellule (3).

FARMACOLOGIA

Letermovir deve essere usato con cautela quando co-somministrato con medicinali che sono substrati del CYP3A con indice terapeutico ristretto (ad es., alfentanil, fentanil e chinidina), in quanto la co-somministrazione può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP3A (5). In generale si raccomanda un monitoraggio più intenso per ciclosporina, tacrolimus, sirolimus durante le prime 2 settimane dopo l'inizio e la fine del trattamento con letermovir. Letermovir è un induttore moderato di enzimi e trasportatori (5). Letermovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali trasportati da OATP1B1/3, tra i quali molte statine. Le vie di eliminazione di letermovir in vivo sono

l'escrezione biliare e la glucuronidazione (5). Entrambe le vie di eliminazione comportano il trasporto attivo negli epatociti attraverso i trasportatori attivi epatici OATP1B1/3. Dopo il trasporto attivo, la glucuronidazione di letermovir è mediata da UGT1A1 e 3. Sembra che letermovir sia anche soggetto all'efflusso mediato dalla P-gp e BCRP nel fegato e nell'intestino. Si consiglia molta cautela anche con altri inibitori di OATP1B1/3 quali rifampicina, gemfibrozil, eritromicina, claritromicina e diversi inibitori della proteasi (atazanavir, lopinavir, ritonavir, simeprevir). In vivo letermovir è un inibitore moderato di CYP3A. La co-somministrazione di letermovir con midazolam per via orale (un substrato del CYP3A) determina un aumento di 2-3 volte le concentrazioni plasmatiche di midazolam (5). Non vi sono dati sull'uso di letermovir in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva. I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sull'animale hanno dimostrato che letermovir viene escreto nel latte materno (4). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Nei ratti non è stato riscontrato alcun effetto sulla fertilità femminile (4). Tossicità testicolare irreversibile e compromissione della fertilità sono state osservate nei maschi di ratto, ma non nei maschi di topo o scimmia (4).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

La seguente tabella riporta le principali interazioni note del letermovir

MEDICINALI CONCOMITANTI	EFFETTO SULLA CONCENTRAZIONE	RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA CO-SOMMINISTRAZIONE CON LETERMOVIR
ANTIFUNGINI		
Posaconazolo	↔ posaconazolo	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
Voriconazolo	↓ voriconazolo Induzione di CYP2C9/19	Si raccomanda un TDM per voriconazolo nelle prime 2 settimane dopo l'inizio o la fine del trattamento con letermovir
ANTIVIRALI		
Aciclovir	↔ aciclovir	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
INIBITORI DELLA HMG-COA REDUTTASI		
Atorvastatina	↑ atorvastatina Inibizione di CYP3A,OATP1B1/3	Gli eventi avversi associati alle statine quali la miopatia devono essere attentamente monitorati. La dose di atorvastatina non deve superare i 20 mg al giorno quando cosomministrata

IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina	↑ ciclosporina Inibizione di CYP3A	In caso di co-somministrazione, il dosaggio di letermovir deve essere ridotto a 240 mg una volta al giorno
Micofenolato mofetile	↔ acido micofenolico ↔ letermovir	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
Sirolimus	↑ sirolimus Inibizione di CYP3A	Un monitoraggio frequente delle concentrazioni di sirolimus è raccomandato al momento dell'inizio o dell'interruzione della cosomministrazione
Tacrolimus	↑ tacrolimus Inibizione di CYP3A	Dopo l'interruzione di letermovir deve essere eseguito un frequente monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus e la dose di tacrolimus deve essere aggiustata
CONTRACCETTIVI ORALI		
Etinilestradiolo (EE) (0,03 mg)/levonorgestrel (LNG) (0,15 mg) in dose singola	↔ EE ↔ LNG	Non è necessario alcun aggiustamento della dose
Altri steroidi contraccettivi orali con effetto sistemico	Rischio di ↓ delle concentrazioni degli steroidi	Per assicurare un adeguato effetto contraccettivo devono essere scelti prodotti contenenti EE e LNG
SEDATIVI		
Midazolam	↑ midazolam Inibizione di CYP3A	Durante la cosomministrazione si deve effettuare un attento monitoraggio clinico per il rischio di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata
FARMACI CARDIOVASCOLARI		
Digossina	↔ digossina	Non è necessario alcun aggiustamento della dose

↓ = diminuzione, ↑ = aumento, ↔ = nessuna variazione TDM: Therapeutic Drug Monitoring; CYP: cytochrome; P-gp: glicoproteina P; OATP: polipeptide trasportatore di anioni organici; HMG-CoA reductasi: idrossimetilglutaril-CoA reductasi.

STUDI CLINICI

Letermovir è stato utilizzato in un programma compassionevole per il trattamento di un paziente con trapianto polmonare con malattia disseminata prolungata dovuta a CMV multiresistente (6). Il paziente non ha risposto al trattamento standard con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofir trattamento off-label con leflunomide e uso compassionevole di CMX-001 (brincidofovir). Alla fine il paziente è stato trattato con letermovir, inizialmente utilizzando una dose giornaliera di 120 mg, ma successivamente aumentata a 240

mg in assenza di una risposta apparente. Dopo 4 settimane, il carico di CMV era sceso a un livello talmente basso rendendo impossibile la quantificazione con conseguente risoluzione dei sintomi (6). Al fine di valutare la validità della profilassi con letermovir come strategia di prevenzione, è stato condotto uno studio (P001) di fase 3 multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti CMV-sieropositivi di almeno 18 anni sottoposti a trapianto allogenico con livelli plasmatici di CMV non rilevabili (7). I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale in rapporto 2: 1 al trattamento con letermovir 480 mg al giorno o 240 mg al giorno se prendevano ciclosporina, o a placebo per 14 settimane dopo il trapianto (7). I pazienti sono stati valutati ogni settimana per le prime 14 settimane, due volte alla settimana fino alla 24° settimana e poi ogni 2 mesi fino alla 48° settimana. Coloro che hanno sviluppato un'infezione da CMV clinicamente significativa sono stati tolti dallo studio e trattati (7). Tra i 495 soggetti il 61% dei pazienti trattati con il placebo ha sviluppato una infezione da CMV clinicamente significativa alla 24° settimana, tale da richiedere un trattamento o l'uscita dallo studio, di contro solo il 38% di quelli trattati con letermovir. Peraltro, il trattamento con letermovir ha dato ottimi risultati anche in termini di sopravvivenza. Infatti, la mortalità a 24 settimane è risultata del 10% nel braccio trattato con letermovir a fronte di un 15% nel braccio trattato con il placebo. Nei soggetti trattati con il farmaco sperimentale non si sono manifestati effetti indesiderati particolari. Gli eventi avversi più comuni in ogni braccio sono stati la malattia acuta da rigetto (GVHD), la diarrea e la nausea (7). Un dato molto importante è che il farmaco è risultato molto efficace nel prevenire la riattivazione del CMV o la malattia da CMV durante il trattamento e che il beneficio si è mantenuto fino a 24 settimane (7). È interessante notare che, sebbene la riattivazione del CMV in alcuni studi sia risultata associata a un aumento del rischio di sviluppare rigetto d'organo, in questo caso non si è registrata alcuna differenza tra i due gruppi in termini di rigetto (7).

CONCLUSIONI

Il letermovir è un farmaco orfano antivirale che impedisce la riattivazione del citomegalovirus e la malattia in pazienti che assumono farmaci immunosoppressori in seguito a un trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche ed è stato il primo farmaco ad ottenere l'orphan maintenance assessment report (8), report con cui l'EMA ha reso pubbliche le motivazioni su cui si fondano le valutazioni del COMP (Comitato per i Medicinali Orfani) sul mantenimento o meno, al momento dell'AIC, dei requisiti di medicinale orfano (9).

BIBLIOGRAFIA

1. www.orpha.net
2. Fuji S1, Einsele H, Kapp M. Cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplant patients: current and future therapeutic options *Curr Opin Infect Dis.* 2017 Aug 30;
3. Ligat G, Cazal R, Hantz S, Alain S. The human cytomegalovirus terminase complex as an antiviral target: a close-up view. *FEMS Microbiol Rev.* 2018 Jan 18;
4. Marschall M, Stamminger T, Urban A, et al. In vitro evaluation of the activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246 (letermovir) against herpesviruses and other human pathogenic viruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;
5. Lischka P, Hewlett G, Wunberg T, et al. In vitro and in vivo activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;
6. Kaul DR, Stoelben S, Cober E, et al. First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246. *Am J Transplant.* 2011;
7. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017 Dec 21;
8. www.aifa.gov.it;
9. www.ema.europa.eu.