Maraviroc per pazienti con infezione da HIV-1 R5 già trattati: MOTIVATE1 e 2

Data 16 giugno 2009
Categoria infettivologia

L'aggiunta di maraviroc ad una terapia di base è associata ad una riduzione dei livelli di RNA HIV-1 ed a un aumento nella conta dei CD4 significativamente maggiori rispetto a placebo.

Maraviroc (*) è un antagonista selettivo, biodisponibile per via orale, di CCR5 (CC chemokine receptor 5), un corecettore l'HIV-1 R5. Questo virus prevale durante le prime fasi dell'infezione ed è la forma dominante in >50% dei pazienti nelle fasi più avanzate. CCR5 costituisce un target terapeutico importante poiché la delezione delta 32 in entrambe le copie del gene CCR5 porta alla perdita di espressione recettoriale e determina resistenza all'infezione da HIV, mentre eterozigoti per questa stessa delezione hanno un ridotto numero di recettori CCR5 ed una più lenta progressione della malattia.

I due studi di fase III, multicentrici (MOTIVATE 1: Canada, USA; MOTIVATE 2: Australia, USA, Europa, compresa l'Italia), condotti in parallelo, randomizzati, in doppio cieco vs placebo, sono stati disegnati per valutare l'efficacia e la sicurezza di maraviroc (1 o 2 volte/die) in aggiunta ad una terapia di base ottimizzata in pazienti con HIV-1 R5 precedentemente trattati con 3 classi di antiretrovirali o con resistenza al virus.

Tra Novembre 2004 e Marzo 2006, sono stati arruolati pazienti (età =16 anni) infetti solo da HIV-1 R5, trattati per =6 mesi con uno o più antiretrovirali appartenenti a 3 classi (analoghi nucleosidici, non-nucleosidici, inibitori delle proteasi , inibitori della fusione) o con documentata resistenza genotipica o fenotipica ai farmaci di almeno 3 di queste classi. I pazienti dovevano ricevere un regime antiretrovirale stabile o nessuna terapia antiretrovirale per più di 4 settimane e dovevano avere livelli di RNA HIV-1 plasmatico >5000 copie/mL alla visita di screening. Sono stati esclusi pazienti con infezione da HIV-1 X4, quelli in cui il saggio di tropismo corecettoriale non aveva dato un risultato e coloro che avevano ricevuto per più di 14 giorni un inibitore della fusione ancora in studio.
I pazienti (n=1075; 601 nel MOTIVATE 1 e 474 nel MOTIVATE 2) sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1 a ricevere maraviroc 300 mg (150 mg se la terapia di base includeva un inibitore delle proteasi eccetto tipranavir o delaviridina) 1 volte/die (n=414), 2 volte/die (n=426) o placebo (n=209), in aggiunta ad una terapia di base ottimizzata (da 3 a 6 antiretrovirali analoghi nucleosidici, non nuclosidici, inbitori delle proteasi, inbitori di fusione, con o senza basse dosi di ritonavir). Non era consentito l'uso di darunavir, etravirine (**) e raltegravir, mentre quello di tipranavir è stato consentito dopo il Febbraio 2006, quando sono stati resi noti i dati relativi alle interazioni farmacologiche.

Il fallimento terapeutico è stato definito in base a 1 o più end point virologici (confermati da una seconda valutazione entro 14 giorni): aumento dell'RNA HIV-1 di almeno 3 volte il livello basale dalla settimana 2, diminuzione di meno di 0,5 log10 copie/mL dalla settimana 8; diminuzione di meno di 1,0 log10 copie/mL dalla settimana 8 dopo una riduzione di 2,0 log10 o più copie/mL; aumento a 5000 o più copie/mL dopo che per due volte consecutive erano stati registrati livelli di 400 o meno copie/mL.
L'end point primario è stato la variazione media dei livelli di RNA HIV-1, espressi in log10, dal basale alla settimana 48. End point secondari hanno incluso: livelli di RNA HIV-1 < 50 e 400 copie/mL; riduzione, rispetto al basale, dell'RNA HIV-1 di 1,0 log10 o più copie/mL; variazione dal basale della conta delle cellule CD4; tempo di fallimento terapeutico. End point di sicurezza sono stati: eventi avversi, eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento, eventi avversi gravi (inclusa la morte ed eventi definiti di categoria C, quali AIDS), alterazioni dei test di laboratorio.

Le caratteristiche demografiche e di base erano omogenee tra i due studi ed erano simili tra i gruppi. I livelli medi di RNA HIV-1 erano di 4,85 e 4,86 log10 copie/mL e la conta di CD4 di 159 e 176 cellule/cm3, rispettivamente per MOTIVATE 1 e 2 (media complessiva 72400 copie/mL di RNA HIV-1 e 169 cellule/cm3 di CD4). Un totale di 1049 pazienti ha ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. La durata media del trattamento è stata di 144 giorni nel gruppo placebo e di 335 e 336 rispettivamente nel gruppo maraviroc 1 volta/die e 2 volte/die. Hanno interrotto il trattamento il 68% del gruppo placebo vs il 39% e il 35% di quelli con maraviroc 1 e 2 volte/die; la ragione più comune è stata la perdita di efficacia. L'interruzione è stata correlata ad eventi avversi del 5%, 20% e 19% nei tre gruppi (placebo, maraviroc 1 volta/die e 2 volte/die).

Alla settimana 48, in entrambi gli studi, la variazione media dei livelli di RNA HIV-1 dal basale è stata maggiore con maraviroc (MOTIVATE 1= -1,66 e -1,82 log10 copie/mL; MOTIVATE 2= -1,72 e -1,87 log10 copie/mL, rispettivamente per 1 e 2 volte/die) che con placebo (-0,80 e -0,76 in MOTIVATE 1 e 2). Livelli di RNA <50 copie/mL sono stati, rispettivamente per MOTIVATE 1 e 2, del 42% e del 45% per maraviroc 1 volta/die, del 47% e 45% per maraviroc 2 volte/die vs il 16% e il 18% con placebo (p<0,001 per entrambi gli studi). Il tempo di fallimento terapeutico è stato più lungo con maraviroc che con placebo per entrambi gli schemi posologici (p<0,001).
La variazione dal basale dei CD4 è stata maggiore con maraviroc 1 o 2 volte/die che con placebo (aumento di 113 e 122 cellule/cm3 vs 54 per MOTIVATE 1 e aumento di 122 e 128 cellule/cm3 vs 69 per MOTIVATE 2; p<0,001 per entrambi gli studi).

L'incidenza di eventi avversi è stata inferiore con placebo (85%) che con maraviroc (91% e 92%; p=0,01). Gli eventi avversi di grado 2, 3 o 4 si sono verificati nel 5% dei pazienti con una differenza statisticamente significativa solo per la

febbre (4% per il placebo, 2% e 6% maraviroc 1 e 2 volte/die; p=0,04) e per il mal di testa (rispettivamente 6%, 5% e 2%; p=0,03). La frequenza degli eventi avversi gravi e di categoria C, così come l'incidenza di anomalie nei test di laboratorio, è stata simile nei diversi gruppi.

Lo studio presenta alcuni limiti: solo il 10% dei pazienti erano donne e < del 20% non erano di etnia caucasica; il test per il tropismo corecettoriale potrebbe non aver rilevato una minoranza di popolazione X4 al basale; l'uso di nuovi antiretrovirali è stato limitato (tipranavir) o proibito (darunavir, etravirina e raltegravir) per la mancanza di informazioni sulle interazioni farmacologiche con maraviroc; il follow-up è stato di 48 settimane, e sono quindi necessari studi che valutino la risposta virologica e immunitaria a più lungo termine.

L'aggiunta di maraviroc ad una terapia di base è associata ad una riduzione dei livelli di RNA HIV-1 ed a un aumento nella conta dei CD4 significativamente maggiori rispetto a placebo. Gli autori affermano che questi risultati dimostrano come l'associazione di agenti antiretrovirali sia contro l'ospite e che le proteine virali risulti efficace per la soppressione virologica in pazienti precedentemente trattati.

(*) In Italia maraviroc (ATC J05AX09, è dispensato in regime H OSP-2 ed è indicato in combinazione con altri antiretrovirali per la terapia di pazienti adulti già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 CCR5-tropico. La dose raccomandata è 150 mg, 300 mg o 600 mg 2 volte/die in base alle interazioni con le terapie antiretrovirali concomitanti e con altri medicinali.

(**)Etravirine è stato approvato dall'EMEA il 28 agosto 2008.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato sponsorizzato dalla Pfizer.

Riferimentobibliografico

Gulick RM et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. N Engl J Med 2008; 359: 1429-41.

Analisi per sottogruppi su maraviroc per pazienti con infezione da HIV-1 R5 già trattati: MOTIVATE 1 e MOTIVATE2

L'analisi dei risultati combinati degli studi MOTIVATE 1 e 2 è stata condotta per caratterizzare meglio l'efficacia e la sicurezza di maraviroc in base ad una stratificazione per sottogruppi dei pazienti.
In questo caso l'end point primario è stato la percentuale di pazienti con livelli di RNA HIV-1 non rilevabili (<50 copie/mL); l'end point è di maggiore rilevanza clinica rispetto a quello di MOTIVATE 1 e 2 (variazione media dei livelli di RNA HIV-1 in log10 in confronto al basale).

Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio (n=1049). Coloro i quali avevano interrotto il trattamento per qualsiasi ragione sono stati considerati pazienti non responder.

L'analisi per sottogruppi ha incluso: la valutazione dell'efficacia del trattamento in base al sesso (89% maschi); alla razza (84% bianchi e 14% neri); al gruppo etnico; al clade B (94%) o non-B; al genotipo delta 32 del CCR5 (8% eterozigoti); alla carica virale al momento dello screening (<100000 o =100000 copie/mL; più del 40% ricadeva nel secondo gruppo); valori basali della conta dei CD4 calcolata come media di due valutazioni prima di ricevere il farmaco (<50, 50-100, 101-200, 201-350, >350 cellule/cm3; il 20% ricadeva nel primo gruppo e il 57% aveva una conta < 200 cellule/cm3); uso o meno di enfuvirtide nella terapia di base (il 41% aveva ricevuto enfuvirtide; di questi il 59% è stato classificato come "primo uso"); primo uso dei farmaci della terapia di base (l'82% assumeva una terapia antiretrovirale al momento dell'ingresso nello studio e il 18% non aveva assunto farmaci antiretrovirali nei 7 giorni precedenti); numero di farmaci potenzialmente attivi nella terapia di base in accordo al genotipo, al fenotipo e al punteggio di suscettibilità complessiva (il 17% dei pazienti nel gruppo placebo e il 13% nei gruppi maraviroc non aveva farmaci potenzialmente attivi).
Sono stati valutati, al fallimento terapeutico, le variazioni nel tropismo corecettoriale di base e le variazioni nella conta dei CD4. Inoltre, sono stati analizzati i livelli delle aminotransferasi in pazienti coinfetti da HBV (8%, 5% e 7% rispettivamente nei gruppi placebo, maraviroc 1 volta/die e 2 volte/ die) e HCV (4%, 7% e 10% nei tre gruppi, rispettivamente).

In tutti i sottogruppi analizzati, a 48 settimane, una completa risposta virologica (RNA HIV-1 <50 copie/mL) è stata ottenuta con maggiore probabilità nei trattati con maraviroc rispetto a placebo. Eterogeneità di risposta è stata riscontrata in cinque sottogruppi: razza o etnia (p<0,001); clade (p<0,001); punteggio di suscettibilità fenotipica (p=0,02) e totale (p=0,007); primo uso di tipranavir (p<0,001). Un maggiore beneficio nel trattamento con maraviroc è stato evidenziato anche per i pazienti con bassi livelli di CD4 al basale, con un alta carica virale allo screening e per quelli che non avevano ricevuto farmaci potenzialmente attivi nella terapia di base. L'analisi della risposta virologica in accordo al primo uso di alcuni farmaci della terapia di base, quali enfuvirtide e gli inibitori delle proteasi lopinavir, ritonavir e tipranavir, ha dimostrato un beneficio ulteriore nell'aggiungere un nuovo farmaco al maraviroc all'inizio del trattamento

con maraviroc stesso. Rispetto ai trattati con placebo, un maggior numero di pazienti in cui maraviroc aveva fallito presentava, al momento del fallimento terapeutico, un virus CXCR4 tropico (6% placebo vs 57% maraviroc); tuttavia, in questi pazienti non è stata riscontrata una riduzione nella conta dei CD4, rilevata invece nel gruppo placebo. La valutazione del tempo di fallimento terapeutico con maraviroc ha dimostrato che questo si verifica circa 2 mesi prima nei pazienti con tropismo X4 che in quelli con tropismo R5 (rispettivamente 113 vs 176 giorni per maraviroc 1 volta/die e 98 vs 149 giorni per maraviroc 2 volte/die). La sottoanalisi che ha coinvolto pazienti confettati da HVB o HCV non ha mostrato evidenze di effetti epatotossici in confronto al basale.

L'analisi per sottogruppi degli studi MOTIVATE 1 e 2 indica che maraviroc rappresenta un'opzione terapeutica valida per un'ampia gamma di pazienti con infezione da HIV-1 R5 precedentemente trattati.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato sponsorizzato dalla Pfizer.

Riferimentobibliografico

Fatkenheuer G et al. Subgroup analyses of maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. N Engl J Med 2008; 359: 1442-55.

Commento

L'editoriale di accompagnamento ai due articoli, pone l'accento sulle problematiche relative a maraviroc sia come antiretrovirale, in generale, sia come esponente di una nuova classe. Infatti, la sua attività è ristretta al virus HIV-1 che usa il corecettore CCR5. Il tropismo R5 è generalmente predominante nelle fasi iniziali dell'infezione e della malattia ed è ritenuto importante nella trasmissione del virus. Al contrario, il tropismo X4 è associato ad uno stadio più tardivo. Tuttavia, a causa di una possibile copresenza di entrambi i tropismi o di eccezioni a questa distribuzione, l'uso di maraviroc è condizionato dalla necessità di determinare il tropismo del virus HIV-1 prima di intraprendere tale terapia. Un ulteriore problematica è rappresentata dallo sviluppo di resistenza, fenomeno tipico di ogni agente antimicrobico, che nello specifico potrebbe essere dovuto al meccanismo d'azione di maraviroc. Infatti, sembra che l'uso di inibitori di CCR5 possa portare alla comparsa del fenotipo X4; inoltre, i risultati ottenuti in MOTIVATE 1 e 2 suggeriscono che la non risposta a maraviroc potrebbe essere dovuta ad una resistenza del virus HIV-1 R5 probabilmente per un aumento della sua affinità verso il recettore o per la capacità del virus di utilizzare il recettore nonostante la presenza del farmaco.

L'uso di maraviroc in una terapia di combinazione pone l'accento sulle sue possibili interazioni con altri antiretrovirali, che richiederebbero aggiustamenti posologici, essendo maraviroc un substrato del citocromo P-450 3A e della p-glicoproteina.
Inoltre, sono necessari studi a più lungo termine per valutare l'effetto dell'inibizione di CCR5 soprattutto sulle funzioni immunitarie dipendenti da questo recettore.

L'editorialista conclude che la possibilità che gli inibitori di CCR5 prevengano l'ingresso del virus HIV-1 potrebbe renderli particolarmente interessanti, somministrati per os o per via topica, per interrompere la trasmissione virale.

Dottoressa Arianna Carolina Rosa

Riferimentobibliografico

Dolin R. A new class of anti-HIV therapy and new challeges. N Engl J Med 2008; 359: 1509-11.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]