

Eficacia de maraviroc en los ensayos clínicos de desarrollo de la molécula

Santiago Moreno, Beatriz Hernández, Carolina Gutiérrez y Enrique Delsol

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Maraviroc ha sido el primer antagonista de los correceptores en ser aprobado para su uso en pacientes infectados por el VIH. En el ensayo en fase II, en el que el fármaco se administró como monoterapia, la dosis más adecuada para continuar fue 300 mg, una o 2 veces al día. Los estudios MOTIVATE, a doble ciego y comparativos con placebo, se realizaron en pacientes infectados por el VIH-1 con tropismo R5 y resistencia a fármacos de las 3 familias de antirretrovirales. Maraviroc 2 veces al día alcanzó < 50 copias/ml en el 45,5% de los pacientes frente al 16,7% en el grupo placebo ($p < 0,001$). El recuento de linfocitos CD4+ fue una media de 63 células/ μ l superior con maraviroc. El fármaco se mostró superior en todos los grupos de pacientes con independencia de la carga viral basal, el recuento basal de linfocitos CD4+ o el número de fármacos activos acompañantes. En el estudio en pacientes infectados por el VIH con tropismo X4/dual/mixto, maraviroc no mostró eficacia virológica, pero produjo un aumento de CD4 superior al placebo. En el ensayo en pacientes sin tratamiento previo y con virus R5-trópicos, maraviroc se ha comparado con efavirenz. A las 48 semanas, el porcentaje de pacientes con carga viral < 50 copias/ml fue del 69,3% en el grupo que recibió efavirenz y el 65,3% en el grupo de maraviroc. En conclusión, maraviroc ha demostrado su elevada eficacia en personas con virus CCR5-trópicos y con una larga historia de uso y fracaso con antirretrovirales, y en pacientes sin tratamiento previo.

Palabras clave: Maraviroc. Eficacia virológica. Estudios MOTIVATE. Estudio MERIT. Tropismo viral. Pacientes pretratados.

Maraviroc efficacy in clinical studies on the development of the molecule

Maraviroc is the first co-receptor antagonist to be approved for use in HIV infected patient. In a phase II trial, in which the drug was administered as a single therapy, the most suitable maintenance dose was 300 mg, once or twice per day. The MOTIVATE double blind, placebo-

compared studies, were carried out on patients infected by HIV-1 with R5 tropism and resistant to drugs from three families of retrovirals. Maraviroc two times per day achieved < 50 copies/mL in 45.5% of the patients compared to 16.7% in the placebo group ($p < 0.001$). The CD4+ lymphocyte count had a mean of 63 cells/ mm^3 higher with Maraviroc. The drug was shown to be superior in all patient groups regardless of the baseline viral load, the baseline CD4+ lymphocyte count or the number of accompanying active drugs. In the study on patients infected by HIV with X4/dual/mixed tropism, Maraviroc, was not virologically effective, but did produce a CD4 increase higher than the placebo. Maraviroc was compared with Efavirenz in the study on patients with no previous treatment and with R5-tropic virus. At 48 weeks, the percentage of patients with a viral load of <50 copies/mL was 69.3% in the group that received Efavirenz and 65.3% in the Maraviroc group. In conclusion, Maraviroc has demonstrated its increased efficacy in patients with CCR5-tropic virus and a long history of antiretroviral use and failure, and in patients with no previous treatment.

Key words: Maraviroc. Virological efficacy. MOTIVATE studies. MERIT study. Viral tropism. Pre-treated patients.

Introducción

Desde que se obtuvieron datos genéticos indicativos de una población humana con resistencia natural a la infección por el VIH, el desarrollo del tratamiento antirretroviral basado en un antagonismo de CCR5 ha tenido un especial interés^{1,2}. La resistencia a la infección venía conferida por una delección de 32 pares de bases en la región de codificación de CCR5, que provoca la resistencia natural en los homocigotos que no expresan CCR5 en la superficie de la célula huésped o una progresión más lenta de la enfermedad en los que son heterocigotos y tienen reducido el número de receptores CCR5. Todo esto ha sugerido que el bloqueo de la función del CCR5 puede asociarse con beneficios en el control de la infección por el VIH, sin efectos perjudiciales para el paciente.

Maraviroc ha sido el primer antagonista de los correceptores en demostrar eficacia clínica y en ser aprobado para su uso en pacientes infectados por el VIH. En este artículo, revisamos los datos de eficacia terapéutica que se han derivado de los ensayos clínicos en distintas fases llevados a cabo durante el desarrollo de la molécula.

Correspondencia: Dr. S. Moreno.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9,100. 28030 Madrid. España.
Correo electrónico: smoreno.hrc@salud.madrid.org

Estudios en fase I

Los estudios en fase I con maraviroc evaluaron la farmacocinética y la tolerabilidad del fármaco, y sus resultados se incluyen en otros capítulos de esta monografía.

Estudios en fase II

En un ensayo clínico a doble ciego en fase IIa se evaluó la eficacia de maraviroc como monoterapia en personas infectadas por el VIH asintomáticas³. Los pacientes nunca habían sido tratados con antirretrovirales, debían tener cargas virales > 5.000 copias/ml, recuentos de CD4 > 250 células/ μ l y estar infectados por virus CCR5-trópicos. Recibieron maraviroc o placebo durante 10 días. Se trataba de un estudio de búsqueda de dosis y el fármaco se administró a dosis de 25, 100 o 300 mg, una sola vez al día, o 50, 100, 150 o 300 mg, 2 veces al día. Para evaluar el efecto de la comida en la eficacia y la tolerancia del fármaco, la dosis de 150 mg, 2 veces al día, se administró tanto en ayunas como en estado posprandial.

Los principales resultados del estudio se enumeran a continuación (fig. 1):

1. La dosis de 25 mg/día produce una disminución no significativa de la carga viral y una ocupación subóptima del correceptor CCR5 (< 80%).

2. Las dosis de 100 mg o más, administradas una o 2 veces al día, se asociaron a una reducción > 1 log₁₀ en la carga viral y una ocupación del correceptor > 80%.

3. No se observó una correlación entre la ocupación del correceptor y las reducciones de carga viral en los grupos tratados con dosis altas.

4. Maraviroc administrado 2 veces al día produjo reducciones de la carga viral de hasta 1,7 log₁₀.

5. La coadministración de maraviroc (150 mg, una o 2 veces al día) con alimentos redujo el área bajo la curva del

fármaco en un 50%, pero no se afectó la C_{min} ni la respuesta virológica.

6. Una observación muy interesante fue que, tras completar el tratamiento, la viremia aumentó lentamente, recuperando los valores previos a la administración del fármaco tan tarde como en el día 25. Este hecho se interpretó como una consecuencia de la prolongada ocupación del correceptor CCR5 observada in vitro con maraviroc (algo así como el efecto postantibiótico de algunos fármacos)³.

7. La evaluación del tropismo viral en los días 11 y 40 del estudio demostró que no se había producido cambios en el tropismo viral. Sólo se detectó un paciente con predominio de un aislado trópico dual, en el que estudios posteriores demostraron que el virus existía antes de iniciar el tratamiento⁴.

A partir de los resultados de este estudio en fase IIa, se decidió que la dosis más adecuada para continuar en los estudios en fase IIb/III era 300 mg, administrados una o 2 veces al día⁵.

Estudios en fase IIb/III

Los ensayos clínicos en fase IIb/III llevados a cabo con maraviroc se muestran en la tabla 1. Se han realizado estudios tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes pretratados y, en estos últimos, tanto en pacientes infectados por virus R5 exclusivamente como en pacientes infectados por virus X4/duales/mixtos.

Estudios en pacientes pretratados infectados por virus R5

Estos ensayos (estudios 1028 o estudios MOTIVATE), a doble ciego y comparativos con placebo, se iniciaron en noviembre de 2004 para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de maraviroc en pacientes infectados por el VIH-1 previamente tratados con múltiples fármacos antirretrovira-

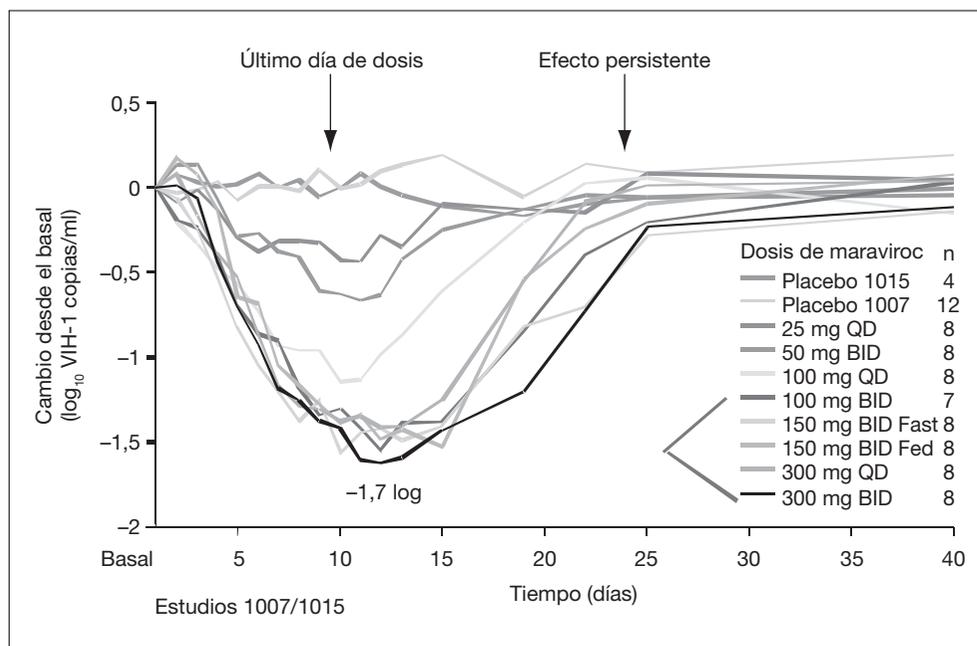


Figura 1. Efecto del maraviroc en la viremia plasmática en los estudios en fase II de búsqueda de dosis. (Modificada de Fatkenheuer et al³.)

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3402729>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3402729>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)