

QUADERNO **IN** N° 1 HIV

PROBLEMATICHE EMERGENTI DI GESTIONE CLINICA

Highlight dal **3° Expert Panel Workshop**

Roma 3/4 dicembre 2009



Gli inibitori del CCR5: evidenze dalla pratica clinica

Coordinatori Scientifici:

M. Andreoni
A. Antinori
R. Cauda
G. Ippolito
C.F. Perno
V. Vullo

- Tropismo e resistenze
- Efficacia clinica
- Tollerabilità e interazioni
- Comorbilità e popolazioni speciali

Con il patrocinio di



Introduzione

MAURO MORONI

Commissione Nazionale AIDS

I farmaci antiretrovirali oggi disponibili sono 28 appartenenti a 7 differenti classi. Nel trattamento dell'infezione da HIV è quindi possibile preordinare combinazioni di farmaci attivi su più bersagli contemporaneamente. Gli obiettivi della terapia antiretrovirale sono di conseguenza divenuti sempre più ambiziosi e tali da coniugare gli ultimi anni, "tappe storiche", nella storia della gestione terapeutica delle persone HIV+.

Al trattamento dei soggetti naive si chiede oggi la rapida soppressione della replicazione virale riducendo o azzerando il rischio di fallimenti e la selezione di mutanti resistenti.

Le persone HIV+ portatrici di ceppi multiresistenti hanno rappresentato il problema clinico di maggior peso e caratterizzato da obiettivi limitati al mantenimento di uno stato viroimmunologico precario. La soppressione della replicazione virale ed il recupero immunologico è oggi l'obiettivo primario anche per i pazienti pluritrattati.

Alla progressiva espansione del numero di persone HIV+ con viremia > 50 c/ml potranno far seguito la generale ridotta possibilità di contagio e la riduzione del numero di nuove infezioni anno. Terapie efficaci e tempestive potranno pertanto migliorare la speranza e la qualità della vita delle persone HIV+ e ridurre la diffusione dell'infezione. Sulla scorta di queste considerazioni e dei risultati degli studi clinici, le Autorità Regolatorie hanno progressivamente modificato l'approccio nei confronti dei farmaci innovativi, autorizzandone rapidamente l'impiego anche in "prima linea".

Tra i farmaci ARV in senso assoluto più innovativi, figura l'inibitore del corecettore CCR5.

Il target non è rappresentato da sistemi enzimatici che intervengono sulla replicazione virale ma da un sistema recettoriale presente su vari stipiti cellulari del sistema immunitario. L'originalità del bersaglio ha avviato ricerche ed approfondimento che oggi si sono estesi ad altri campi della patologia umana ma con ricadute applicative anche sul trattamento dell'infezione da HIV.

Vari studi clinici prospettici e controllati hanno documentato l'efficacia di maraviroc nel potenziare la potenza soppressiva di classiche combinazioni di antiretrovirali e, in modo particolare, di incrementare il recupero immunologico. La terza edizione dell'**Expert Panel Workshop** è stata dedicata all'approfondimento delle conoscenze oggi maturate e delle prospettive di miglior impiego del farmaco.

Va sottolineato il contributo di figure professionali appartenenti a differenti settori: è questa la testimonianza dell'originalità e della potenzialità di maraviroc nella gestione dell'infezione da HIV e, in prospettiva, in campi tutt'ora inesplorati.

Tropismo e resistenze

La rivoluzione attuata dall'avvento degli inibitori del CCR5, *in primis* maraviroc, ha contribuito a definire il ruolo dei corecettori CCR5 e CXCR4 nella patogenesi dell'AIDS, sollevando la questione del profilo corecettoriale del paziente con infezione da HIV.

Le varianti virali R5 sono presenti durante tutto il corso dell'infezione da HIV, mentre le varianti X4 emergono tardivamente, caratterizzando le fasi più avanzate di malattia. Studi di storia naturale, evidenziando che

l'emergenza di ceppi dual tropici o francamente CXCR4 compare solo in presenza di un sistema immunitario compromesso, avvalorano l'ipotesi che il cosiddetto *switch* corecettoriale sia un effetto e non una causa del danno immunitario. Ne consegue che l'adozione di *test* per la determinazione del tropismo capaci di identificare con elevata precisione i pazienti con virus CCR5-tropico consente di ottimizzare l'impiego di maraviroc nella pratica clinica quotidiana.

MESSAGGI PER LA PRATICA CLINICA

- IL VIRUS R5 È PREVALENTE NELLE PRIME FASI DELL'INFEZIONE E NEI PAZIENTI NAIVE
- IL TEST GENOTIPICO È MENO COSTOSO, HA TEMPI DI ESECUZIONE RIDOTTI (MENO DI UNA SETTIMANA) CONSENTE DI DETERMINARE IL TROPISMO VIRALE NEL PLASMA E NEI COMPARTIMENTI CELLULARI
- IL SUO IMPIEGO È STATO VALIDATO DA NUMEROSI STUDI E RECEPITO DA ALCUNE LINEE GUIDA
- IN FRANCIA, GERMANIA E REGNO UNITO HA AVUTO RAPIDA DIFFUSIONE NELLA PRATICA DIAGNOSTICA QUOTIDIANA
- LO STUDIO OSCAR SI È RECENTEMENTE OCCUPATO DELLA VALIDAZIONE DEL TEST GENOTIPICO IN ITALIA
- I RISULTATI HANNO DIMOSTRATO UNA FORTE CONCORDANZA CON IL TEST FENOTIPICO AD ALTA SENSIBILITÀ
- IL TEST GENOTIPICO È DOTATO DI SPECIFICITÀ SUPERIORE AL 90%; È PERCIÒ ALTAMENTE PREDITTIVO PER L'IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI CON VIRUS R5
- IL TEST GENOTIPICO CONSENTE DI DETERMINARE CON MAGGIOR PRECISIONE I PAZIENTI CHE POSSONO BENEFICIARE DELLA TERAPIA CON MARAVIROC
- IL TEST GENOTIPICO È ANCHE IN GRADO DI IDENTIFICARE PAZIENTI CON VIRUS D/M CHE PREDILIGONO L'USO DEL CORECETTORE CCR5
- L'USO DEL TEST GENOTIPICO CONTRIBUISCE A OTTIMIZZARE L'USO DEGLI INIBITORI DEL CCR5 IN USO CLINICO

DIFFERENZE DEI TEST PER IL TROPISMO VIRALE

TEST GENOTIPICO

- Costi contenuti
- Risultato in tempi brevi
- Valutazione del tropismo nel sangue e nei compartimenti cellulari

TEST FENOTIPICO

- Costi elevati
- Lungo intervallo di tempo tra invio del campione e arrivo del risultato
- Resa non soddisfacente per campioni con viremia <500 copie/ml

Efficacia clinica

Attualmente le finalità della terapia antiretrovirale puntano all'ottimizzazione nella pratica clinica dei nuovi farmaci per ottenere la "normalizzazione" di tutti i pazienti HIV positivi. Lo scopo è raggiungere sia nei pazienti plurifalliti che nei pazienti *naïve* la non rilevabilità della carica virale e l'immunoricostituzione. In quest'ottica gli studi clinici hanno evidenziato l'ele-

vata efficacia del trattamento con maraviroc, contraddistinta da un importante recupero immunologico anche in assenza di soppressione virale. Di fronte alle potenzialità terapeutiche dell'inibitore del CCR5 occorre quindi porsi il problema di come utilizzarlo al meglio, con quali farmaci associarlo e in quali pazienti.

MESSAGGI PER LA PRATICA CLINICA

- IL TRATTAMENTO CON MARAVIROC DETERMINA UN SIGNIFICATIVO E DURATURO MIGLIORAMENTO VIROIMMUNOLOGICO NEI PAZIENTI CON MULTI-RESISTENZA

- IL RECUPERO IMMUNOLOGICO DETERMINATO DA MARAVIROC È INDIPENDENTE DAL RAGGIUNGIMENTO DI LIVELLI NON RILEVABILI DI VIREMIA

- IL SUCCESSO DELLA TERAPIA CON MARAVIROC È FAVORITO DALLA PRESENZA DI FARMACI ATTIVI NELL'OBT

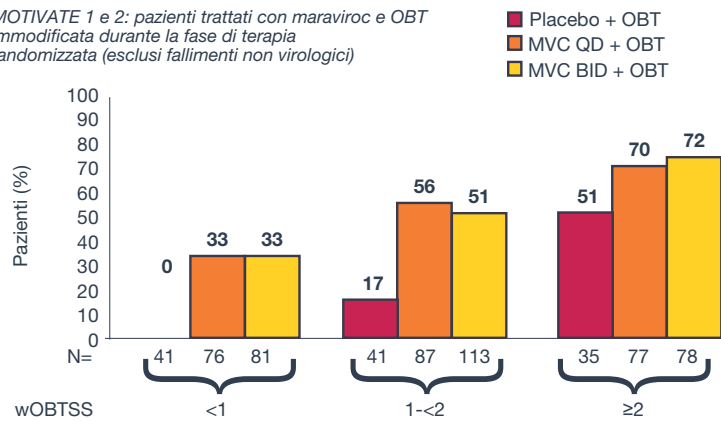
- IL RAGGIUNGIMENTO DELLA RISPOSTA VIROLOGICA CON MARAVIROC DETERMINA UN BUON RECUPERO IMMUNOLOGICO ANCHE IN PAZIENTI MULTI-EXPERIENCED ANZIANI E IN PAZIENTI PORTATORI DI VIRUS DUAL TROPICO A IMMEDIATO RISCHIO DI PROGRESSIONE CLINICA

- IL FALLIMENTO PER SWITCH FENOTIPICO RIGUARDA I DUE TERZI DEI PAZIENTI TRATTATI: INSORGE PRECOCEMENTE ED È ASSOCIATO ALL'IMPIEGO DI MONOTERAPIA FUNZIONALE

- LA PRESENZA DI VIRUS R5 AL FALLIMENTO HA UN ESORDIO TARDIVO, CORRELA CON CONCENTRAZIONI DI FARMACO NON ADEGUATE (SCARSA ADERENZA) NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI E, IN PROPORZIONE MINORE, ALLO SVILUPPO DI MUTAZIONI IN PAZIENTI IN MONOTERAPIA FUNZIONALE E MAI VIROSOPPRESSI

MAGGIORE RISPOSTA VIROLOGICA DURANTE TERAPIA CON MARAVIROC SE NELLA TERAPIA DI FONDO OTTIMIZZATA SONO PRESENTI PIÙ FARMACI ATTIVI

MOTIVATE 1 e 2: pazienti trattati con maraviroc e OBТ immodificata durante la fase di terapia randomizzata (esclusi fallimenti non virologici)



wOBТSS: the weighted OBТ susceptibility score - una misura dell'attività virologica dell'OBТ

Valdez et al. ICAAC/IDSA 2008, poster H-1221

Tollerabilità e interazioni

Da sempre gli effetti collaterali e tossici della terapia antiretrovirale, legati soprattutto all'azione degli inibitori della trascrittasi, rappresentano il principale problema per l'ottenimento e il mantenimento del successo terapeutico.

In particolare la tossicità epatica e l'impatto metabolico dei farmaci giocano un ruolo chiave nell'ostacolare

l'aderenza agli schemi di terapia antiretrovirale.

Maraviroc è caratterizzato da un buon profilo di sicurezza, qualitativamente diverso da quello di molecole appartenenti ad altre classi, e da un rischio di interazioni farmacologiche contenuto dall'aggiustamento dei dosaggi in considerazione dei farmaci di accompagnamento.

MESSAGGI PER LA PRATICA CLINICA

■ DIVERSAMENTE DA ALTRI FARMACI ANTIRETROVIRALI, MARAVIROC HA UN BUON PROFILO DI TOLLERABILITÀ, CON UN RIDOTTO RISCHIO DI EVENTI AVVERSI E TOSSICITÀ D'ORGANO

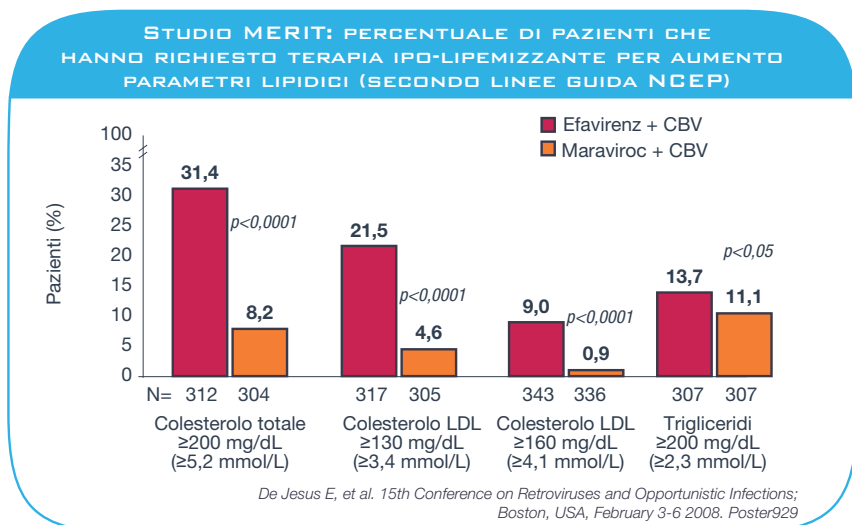
■ LA MODIFICA DEI DOSAGGI DI MARAVIROC È MIRATA ALL'OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA, MINIMIZZANDO I RISCHI DI INTERAZIONE FARMACOLOGICA

■ IL BASSO IMPATTO METABOLICO RENDE MARAVIROC UN TRATTAMENTO CON UN BUON PROFILO DI TOLLERABILITÀ CARDIOVASCOLARE

■ ESISTONO PRESUPPOSTI FAVOREVOLI PER ATTRIBUIRE AL FARMACO UN RUOLO NELLA PROTEZIONE DELL'OSSE LEGATA ALLA CAPACITÀ DI IMPEDIRE, ATTRAVERSO L'INIBIZIONE DEL CCR5, L'INGRESSO DEL VIRUS NEGLI OSTEOBLASTI, CHE NE INDUCE L'APOPTOSI

■ MARAVIROC SI DIFFONDE A CONCENTRAZIONI ADEGUATE NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E NELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE, CHE FUNGONO DA RESERVOIR VIRALI

■ MARAVIROC GARANTISCE, A DOSI CLINICHE, UN EFFICACE CONTROLLO DELL'INFEZIONE IN QUESTI COMPARTI SENZA IL RISCHIO DI DETERMINARE TOSSICITÀ SISTEMICA



Comorbilità e popolazioni speciali

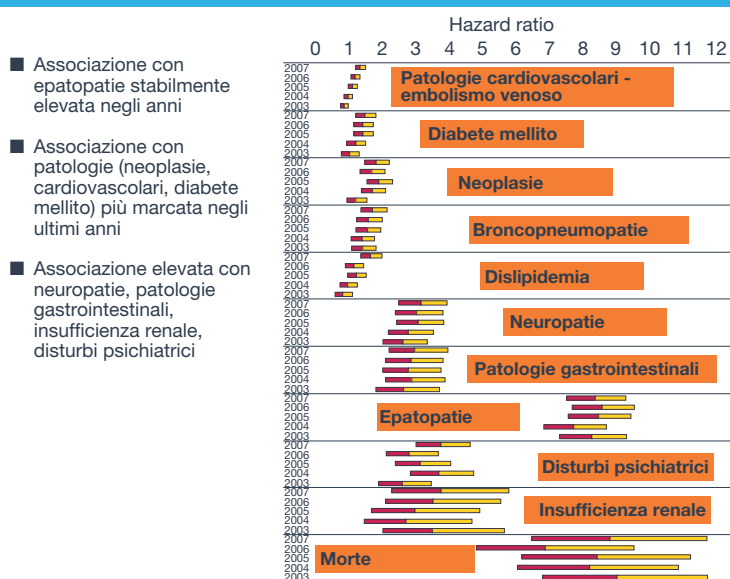
La riduzione della mortalità AIDS correlata, l'invecchiamento della popolazione in terapia antiretrovirale e l'azione sistemica del virus dell'HIV *per se* ha cambiato lo spettro delle comorbilità nel paziente HIV positivo. La patologia epatica, cardiovascolare e le neoplasie non AIDS correlate rappresentano le principali cause di

morbilità in questi pazienti, evidenziando l'utilità di interventi mirati a preservare il patrimonio immunitario. Numerosi studi hanno dimostrato che i benefici della ricostituzione della popolazione CD4 si riflettono sulla riduzione del rischio di morte, di tumori non AIDS correlati e della morbilità e mortalità per cause epatiche.

MESSAGGI PER LA PRATICA CLINICA

- LA NUOVA SFIDA NELLA GESTIONE DELL'INFEZIONE DA HIV È RAPPRESENTATA DALLA PREVENZIONE DELLE COMORBIDITÀ NON AIDS CORRELATE
- LA DISPONIBILITÀ DI HAART EFFICACI HA INFATTI AUMENTATO LE ASPETTATIVE DI VITA DEI PAZIENTI, ESPONENDOLI AL RISCHIO DI SVILUPPARE PATOLOGIE LEGATE ALL'INVECCHIAMENTO
- DIVENTA PERCIÒ INDISPENSABILE CONTRASTARE GLI EFFETTI DELL'IMMUNOSENESCENZA E GARANTIRE UN ADEGUATO RECUPERO IMMUNOLOGICO
- LA COINFEZIONE HIV E VIRUS EPATITICI, PRINCIPALE CAUSA DI MORBILTÀ E MORTALITÀ TRA I PAZIENTI HIV POSITIVI, È CARATTERIZZATA DA UN MINORE RECUPERO IMMUNOLOGICO E DA UN AUMENTATO RISCHIO DI PROGRESSIONE DEL DANNO EPATICO
- L'INSORGENZA DI NEOPLASIE NON AIDS CORRELATE E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI È LEGATA ALLA INADEGUATA IMMUNORICOSTITUZIONE IN CORSO DI TERAPIA ANTIRETROVIRALE
- E' POSSIBILE PREVEDERE CHE L'IMPIEGO DI MARAVIROC POSSA CONTRIBUIRE A RIDURRE LO SVILUPPO DI COMORBIDITÀ ASSOCIATE ALL'AZIONE DEL VIRUS HIV O ALLE TERAPIE ANTIRETROVIRALI IN USO

COMORBIDITÀ NEI PAZIENTI HIV POSITIVI: PROSPETTIVE SANITARIE (ASL BRESCIA)



Magoni M, et al. 12° EACS Conference 2009. Abstr 10.4/2



Depositato presso l'AIFA in data 19/01/2010

Unrestricted educational grant

