

Highlight dal

4^o Expert Panel Workshop HIV



Gli inibitori del CCR5 nel
management terapeutico dell'HIV:
tra ricerca e pratica clinica

Il ruolo degli inibitori del CCR5 nella gestione personalizzata del paziente HIV+

I RISULTATI DEGLI STUDI NEL PAZIENTE EXPERIENCED

PAG **3**

DALLE CARATTERISTICHE DEL FARMACO ALL'USO IN LINEE
ANTICIPATE E IN NUOVI SETTING CLINICI

PAG **8**

FACULTY

- Massimo Andreoni** Divisione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata, Roma
- Gioacchino Angarano** Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi, Bari
- Andrea Antinori** Dipartimento Clinico, III Divisione di Malattie Infettive, IRCCS - INMI Lazzaro Spallanzani, Roma
- Orlando Armignacco** Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Ospedale Belcolle, ASL di Viterbo
- Stefano Bonora** Clinica Universitaria di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino
- Marco Borderi** Unità Operativa Malattie Infettive del Dipartimento Attività Integrata Malattie Apparato Digerente e Medicina Interna Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna
- Raffaele Bruno** Divisione Malattie Infettive e Tropicali, IRCCS Ospedale S. Matteo, Università degli Studi, Pavia
- Giampiero Carosi** Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Università degli Studi, Brescia
- Antonella Castagna** Divisione di Malattie Infettive, IRCCS Centro S. Raffaele del Monte Tabor, Università Vita-Salute, Milano
- Roberto Cauda** Istituto di Clinica delle Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma
- Piergiorgio Chiriacò** Unità Operativa Malattie Infettive, Ospedale Perrino, Brindisi
- Antonio Chirianni** Divisione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera D. Cotugno, Napoli
- Massimo Clementi** Divisione di Microbiologia, IRCCS Centro S. Raffaele del Monte Tabor, Università Vita-Salute, Milano
- Antonella d'Arminio Monforte** Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera Polo Universitario-San Paolo, Milano
- Andrea De Luca** Istituto di Clinica delle Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Carlo De Stefano** Unità Operativa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza
- Giulio De Stefano** Unità Operativa Malattie Infettive, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera
- Giovanni Di Perri** Clinica Universitaria Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino
- Cecilia Fico** Unità Operativa Malattie Infettive, Ospedale Francesca Fallacara, Triggiano (BA)
- Gaetano Filice** Divisione Malattie Infettive e Tropicali, IRCCS Ospedale S. Matteo, Università degli Studi, Pavia
- Daniela Francisci** Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi, Perugia
- Massimo Galli** Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi, Milano
- Andrea Gori** Unità Operativa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza (MI)
- Adriano Lazzarin** Divisione di Malattie Infettive, IRCCS Centro S. Raffaele del Monte Tabor, Università Vita-Salute, Milano
- Sergio Lo Caputo** Unità Operativa di Malattie Infettive, Ospedale Santa Maria Annunziata, Antella (FI)
- Ruggero Losappio** Unità Operativa di Malattie Infettive, Ospedale Civile V. Emanuele II, Bisceglie (BT)
- Paolo Maggi** Clinica delle Malattie Infettive, Policlinico di Bari
- Franco Maggiolo** USC di Malattie Infettive, Ospedali Riuniti, Bergamo
- Claudio M. Mastroianni** Unità Operativa Complessa Universitaria di Malattie Infettive, Azienda ASL di Latina-Polo Pontino, Latina
- Francesco Mazzotta** Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Azienda Sanitaria, Firenze
- Laura Monno** Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi, Bari
- Mauro Moroni** Commissione Nazionale AIDS
- Cristina Mussini** Clinica delle Malattie Infettive, Policlinico Universitario, Modena
- Paola Nasta** Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia
- Silvia Nozza** Divisione di Malattie Infettive, IRCCS Centro S. Raffaele del Monte Tabor, Università Vita-Salute, Milano
- Saverio Parisi** Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Azienda Ospedaliera di Padova
- Carlo Federico Perno** Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biomediche, Università Tor Vergata, Roma
- Maria Carla Re** Dipartimento di Ematologia e Scienze Oncologiche «L. E A. Seragnoli» - Microbiologia, Università degli Studi, Bologna
- Francesco Resta** Struttura Complessa di Malattie Infettive, Presidio Ospedaliero San Giuseppe Moscati, Taranto
- Giuliano Rizzardini** I Divisione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Luigi Sacco, Milano
- Stefano Rusconi** Sezione di Malattie Infettive e Immunopatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi, Milano
- Evangelista Sagnelli** Dipartimento di Medicina Pubblica, Clinica e Preventiva, Sezione Malattie Infettive, Seconda Università degli Studi, Napoli
- Teresa Antonia Santantonio** Clinica Malattie Infettive, Università degli Studi, Foggia
- Annalisa Saracino** Clinica Malattie Infettive, Università degli Studi, Foggia
- Valentina Svicher** Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biomediche, Università Tor Vergata, Roma
- Giuseppe Tambussi** Divisione di Malattie Infettive, IRCCS Centro S. Raffaele del Monte Tabor, Università Vita-Salute, Milano
- Carlo Torti** Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Università degli Studi, Brescia
- Valerio Tozzi** Dipartimento Clinico, III Divisione di Malattie Infettive, IRCCS - INMI Lazzaro Spallanzani, Roma
- Paolo Tundo** Unità Operativa Malattie Infettive, Ospedale Santa Caterina Novella, Galatina (LE)
- Emanuela Vaccher** Dipartimento di Oncologia Medica, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)
- Stefano Vella** Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Vincenzo Vullo** Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università degli Studi La Sapienza, Roma
- Maurizio Zazzi** Dipartimento di Biologia Molecolare, Università degli Studi, Siena

Il ruolo degli inibitori del CCR5 nella gestione personalizzata del paziente HIV+

La storia naturale dell'infezione da HIV evidenzia come il virus R5 sia prevalente nelle prime fasi dell'infezione e nei soggetti *naive*, per cui la collocazione naturale degli antagonisti del CCR5 potrebbe essere proprio in fasi precoci di malattia (1).

Gli studi registrativi di maraviroc, l'unico antagonista del CCR5 attualmente disponibile, sono stati condotti in soggetti plurifalliti; solo il 50% dei soggetti *screenati* era risultato infettato da virus R5 tropico ed aveva, quindi, potuto beneficiare del trattamento (2).

Durante il 4° Expert Panel Workshop di Bari "Gli inibitori del CCR5 nel management terapeutico dell'HIV: tra ricerca e pratica clinica" è stato discusso il ruolo di maraviroc nella gestione personalizzata del paziente con infezione da HIV, con particolare riguardo ai dati che ne suggerirebbero l'impiego in linee anticipate di terapia. Oggi, sulla base dei risultati ottenuti, si tende ad utilizzare maraviroc nelle prime linee di fallimento. In questi ultimi anni sono emerse alcune caratteristiche del farmaco che hanno spinto i ricercatori a considerare il suo utilizzo in linee anticipate di terapia rispetto al salvataggio,

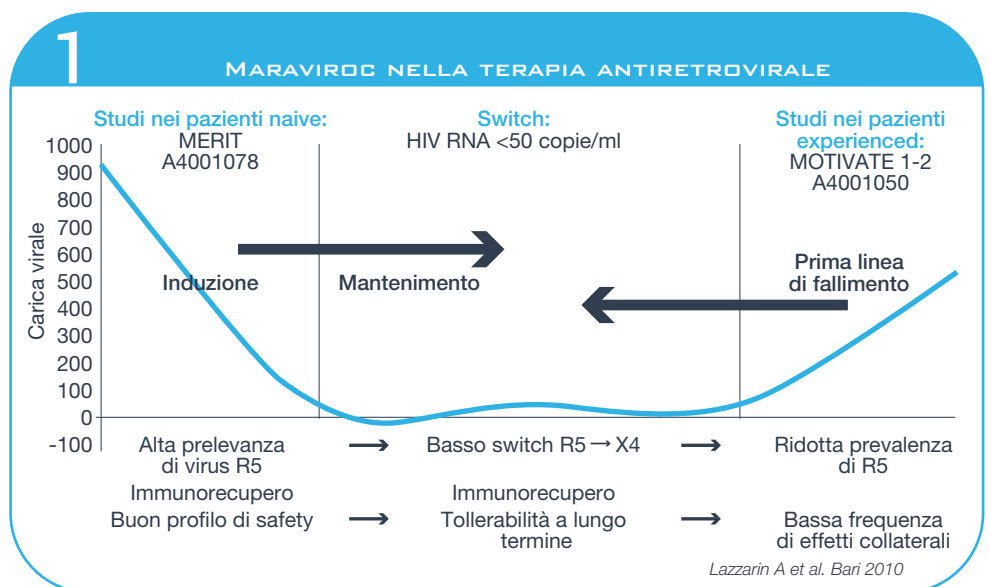
all'interno di strategie di *early switch* nel paziente in fallimento e nei pazienti virosoppressi che necessitano di uno *switch* terapeutico (figura 1).

I risultati degli studi nel paziente experienced

I risultati in termini di risposta virologica degli studi registrativi MOTIVATE 1 & 2 sono stati strettamente correlati alla pre-

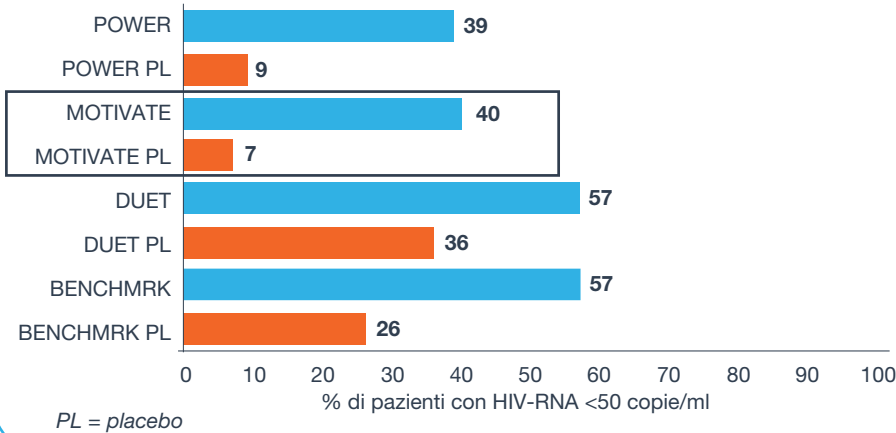
senza di una terapia antiretrovirale non sempre ottimale. Solo il 14-15% dei pazienti arruolati in MOTIVATE, infatti, ha avuto la possibilità di poter usufruire di uno dei nuovi PI/r (tipranavir), in confronto a percentuali

ALCUNE CARATTERISTICHE DEL FARMACO FANNO CONSIDERARE IL SUO UTILIZZO IN LINEE TERAPEUTICHE ANTICIPATE RISPETTO AL SALVATAGGIO



2

EFFICACIA DEGLI SCHEMI ANTIRETROVIRALI NEI PAZIENTI MULTIEXPERIENCED: PERCENTUALE DI PAZIENTI CON HIV-RNA < 50 COPIE/ML A 96 SETTIMANE

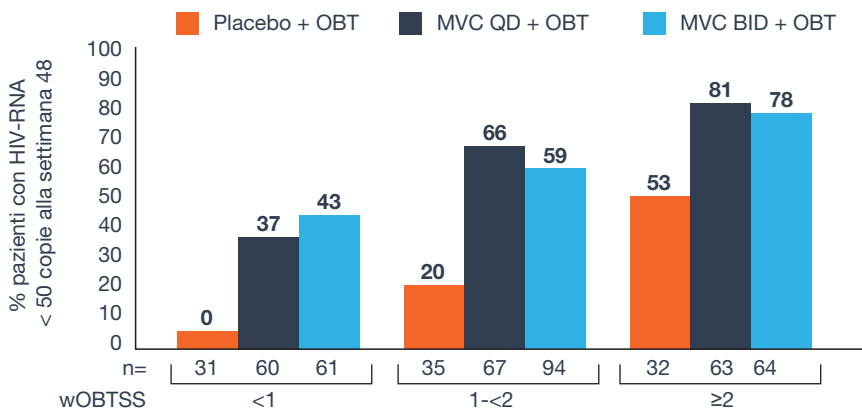


Lo Caputo S et al. Bari 2010

3

MAGGIORE RISPOSTA VIROLOGICA DURANTE TERAPIA CON MARAVIROC NEI PAZIENTI CON CD4 ≥ 50 CELLULE/MMC

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



wOBTS: The Weighted OBT Susceptibility Score - una misura dell'attività virologica dell'OBT

Valdez H et al. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Meeting, 2008

LA DIFFERENZA DI EFFICACIA VIROLOGICA TRA GRUPPO TRATTATO E PLACEBO NEGLI STUDI MOTIVATE È SUPERIORE RISPETTO AD ALTRE ESPERIENZE CLINICHE

molto più alte negli studi BENCHMRK (DRV 36-38%) (3) e DUET (DRV 100% e TRV 19-21%) (4). Dal confronto tra le diverse esperienze cliniche, emerge che l'efficacia virologica ottenuta negli studi MOTIVATE era superiore a quella degli altri farmaci, in termini di pazienti che ottenevano una riduzione della carica virale dal basale a 96 settimane (al di sotto delle 50 copie/ml) (figura 2).

A sottolineare l'importanza di una terapia antiretrovirale completamente efficace, si può notare dagli studi MOTIVATE che, in presenza di un PI/r o di enfuvirtide utilizzati per la prima volta, le probabilità di raggiungere livelli di HIV-RNA < 50 copie/ml erano risultate nettamente più elevate (5).

A 96 settimane, nello studio MOTIVATE, veniva confermato il dato di efficacia per l'86,7% dei pazienti che avevano raggiunto la negativizzazione virale a 48 settimane e che assumevano maraviroc BID (6).

Anche il recupero di CD4 si manteneva costante nel tempo, dimostrando che maraviroc determinava un buon recupero immunologico anche in pazienti pluri-experienced. L'importanza dei "buoni compagni di viaggio" emerge dall'analisi della risposta

virologica a 96 settimane, che arrivava al 78 o all'81% a seconda che maraviroc fosse somministrato QD o BID nei pazienti con wOBTS ≥ 2 e con CD4 baseline ≥ 50 cellule/mmc (6,7) (figura 3).

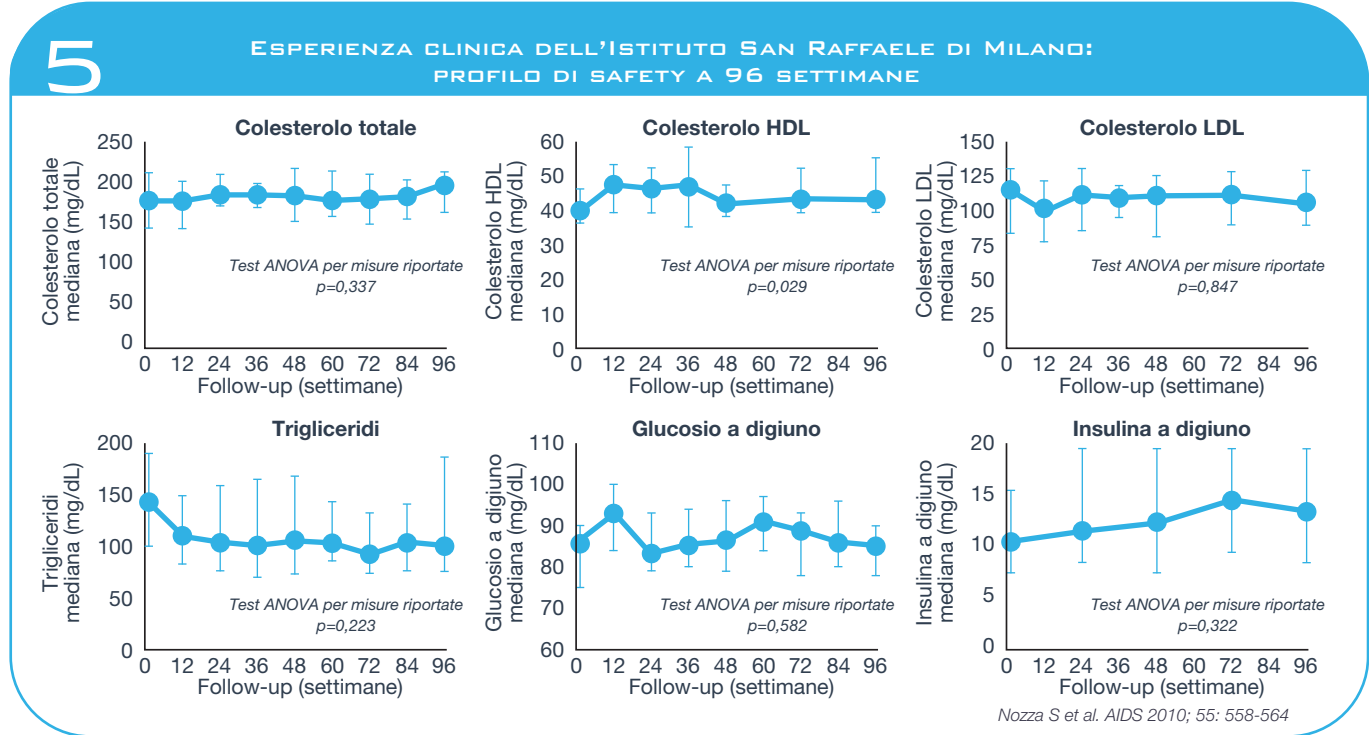
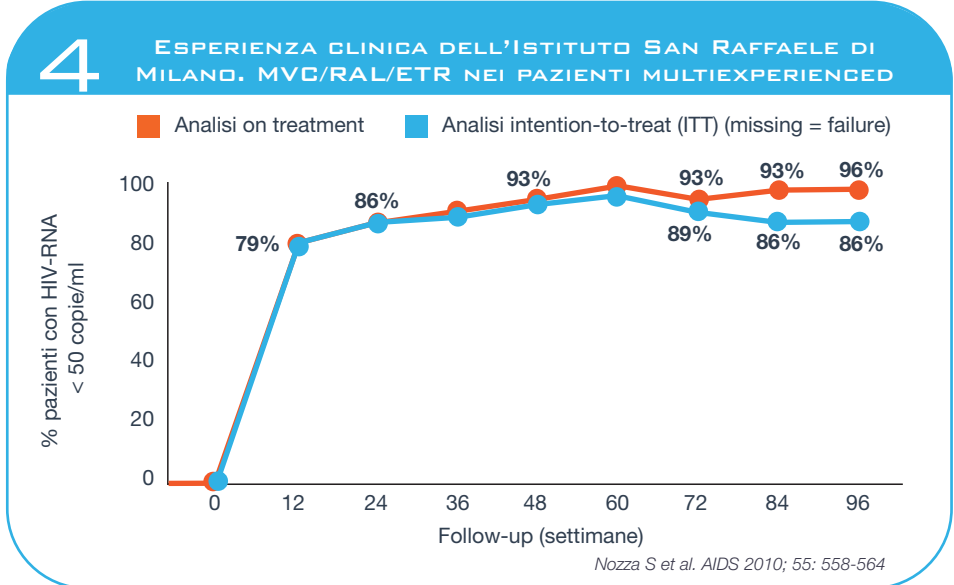
In un piccolo e preliminare studio pilota condotto nei pazienti in terapia di salvataggio, nel quale maraviroc era utilizzato insieme ad una nuova classe di farmaci (raltegravir) e ad un nuovo NNRTI (etravirina), si è potuto ottenere un recupero viro-immunologico superiore rispetto ai risultati del MOTIVATE e agli studi clinici con gli altri nuovi farmaci: 93% di riduzione della viremia sotto i limiti di non rilevanza a 48 settimane, 86% a 96 settimane (ITT analysis) (figura 4), con una conferma importante dell'andamento della risposta immunologica che, con un picco di 267 cellule/mmc a 48 setti-

mane, si manteneva salda anche nel *long term* (8). I meccanismi d'azione alla base di tale fenomeno non sono ancora stati compresi perfettamente, ma è indubbio che l'uso di maraviroc potrebbe aumentare più velocemente il numero di cellule CD4 per garantire un *set-point* immunologico superiore a 500 cellule/mmc, rendendo l'aspettativa di vita dei soggetti HIV-positivi comparabile a quella della popolazione generale. Positivi anche i dati di tollerabilità, con un buon impatto sulla funzionalità midollare, renale, epatica e sul metabolismo lipidico (figura 5) (8).

OLTRE AL BENEFICIO CLINICO, È STATO CONFERMATO IL PROFILO DI TOLLERABILITÀ DI MARAVIROC IN PAZIENTI FORTEMENTE PLURIEXPERIENCED

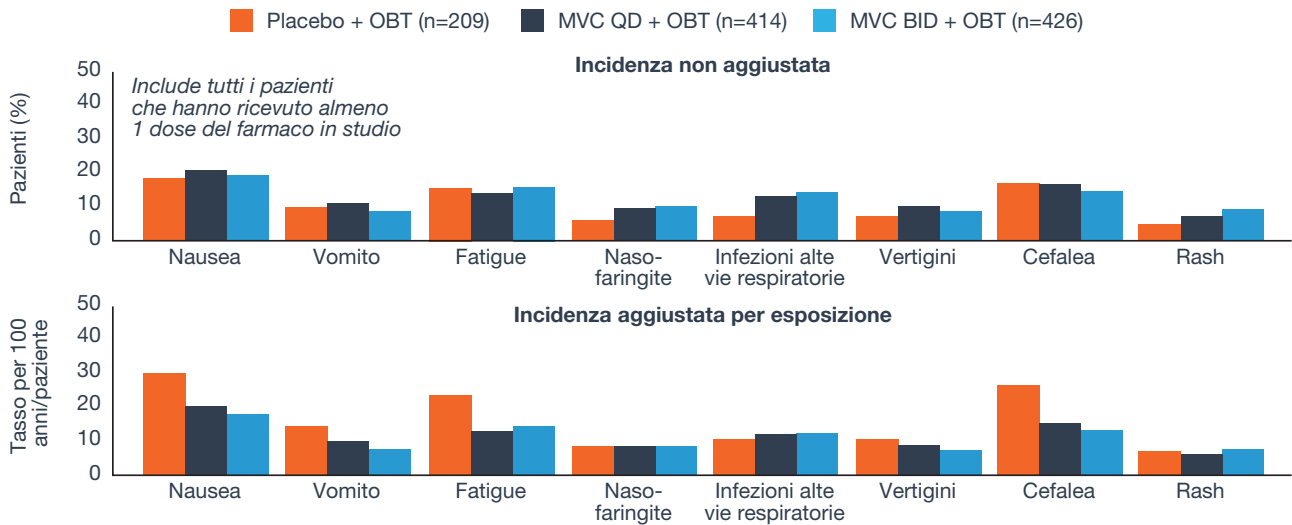
Il profilo di safety

Da sottolineare il dato importante emerso dagli studi MOTIVATE in termini di profilo di safety, ottenuto in pazienti fortemente *pluriexperienced*: gli eventi avversi riferiti al farmaco sono sempre inferiori a quelli del gruppo placebo, anche dopo aggiustamento per esposizione (figura 6) (6). Questo dato è stato confermato sia per quanto riguarda gli eventi avversi clinici e di laboratorio, che per il rischio di sviluppo di eventi quali neoplasie, eventi epatici, anomalie della funzione ventricolare sinistra. In particolare, non si è regi-



6

STUDI MOTIVATE 1 E 2: EVENTI AVVERSI IN >5% DEI PAZIENTI ALLA FINE DELLA FASE IN CIECO

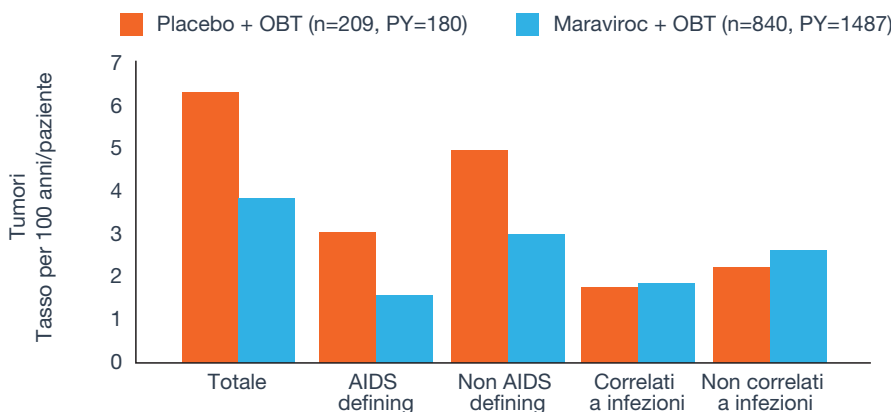


In caso che in uno stesso paziente si siano verificati più eventi avversi, si è tenuto conto dell'evento avverso più grave. La sequenza degli eventi avversi è stata aggiustata per 100 anni di esposizione/paziente. Include i dati raccolti fino a 7 giorni dall'ultima assunzione del farmaco.

Hardy WD et al. HIV9. Glasgow 2008. Abs O425

7

STUDI MOTIVATE: INCIDENZA DI TUMORI AGGIUSTATA PER ESPOSIZIONE



Walmsley S et al. XVIII International AIDS Conference, Vienna 2010. Poster TUPE0157

strata alcuna differenza in termini di percentuale di eventi avversi tra il braccio trattato e il braccio placebo, senza alcuna differenza di epatotossicità nei pazienti che avevano ricevuto maraviroc (9).

La riduzione dell'infiammazione

Un'indicazione specifica all'uso di maraviroc può essere rappresentata dalla necessità di ottenere una più rapida e consistente ripresa immunitaria soprattutto in quei pazienti che presentano un grave defi-

cit dell'immunità cellulo-mediata: l'uso di maraviroc potrebbe aumentare più velocemente il numero di cellule CD4 per garantire un *set-point* immunologico superiore a 500 cellule/mmc, che rende la sopravvivenza dei soggetti HIV-positivi comparabile a quella degli HIV-negativi.

Anche nei pazienti che presentano infezioni opportuniste maggiormente a rischio di sindrome da immunoattivazione (ad esempio, tubercolosi, infezioni a carico del SNC) l'aumento dei CD4 conseguente al trattamento con maraviroc presenterebbe componenti meno a rischio in termini di immunoattivazione (9). Si sta indagando la strategia di intensificazione con maraviroc in uno studio multicentrico italiano (10) condotto

EMERGONO NUOVI DATI SUGLI EFFETTI DIRETTI E INDIRETTI DI MARAVIROC NEL CONTROLLO DELLO STATO PRO-INFIAMMATORIO

in pazienti immunological non responders, che sembra suggerire che la terapia con maraviroc si associ ad un guadagno importante di cellule CD8+, alla preservazione dei CD4 naive e ad un aumento delle cellule della memoria, suggerendo un possibile ruolo del farmaco nel ridurre l'apoptosi cellulare, probabilmente grazie alla preservazione dei CD4 naive. Maraviroc, inoltre, è in grado di ridurre l'attivazione e la proliferazione cellulare, suggerendo così un suo ruolo nel controllare lo stato pro-infiammatorio. Dalla letteratura emergono anche effetti diretti sulla riduzione dei marcatori di infiammazione: il farmaco è in grado di ridurre sia la percentuale di pazienti con proteina C attivata, sia la concentrazione di D-dimero, con risvolti interessanti anche sul profilo di rischio cardiovascolare di questi pazienti (11).

Il trasferimento di questi dati sul piano clinico emerge dall'analisi a 2 anni della tollerabilità degli studi MOTIVATE 1 & 2, che confermano la correlazione tra uso del farmaco e riduzione dell'attività chemiotattica: il totale delle neoplasie AIDS e non AIDS-defining e dei tumori correlati all'infezione è inferiore per il farmaco rispetto al gruppo OBT + placebo (figura 7) (12).

Un nuovo razionale biologico

Un nuovo razionale biologico per l'utilizzo degli antagonisti del corecettore CCR5 emerge da alcuni lavori sui pazienti con diabete, una delle più frequenti comorbidità presenti nei pazienti con infezione da HIV, legata all'invecchiamento precoce cui questi soggetti vanno incontro. Nei pazienti HIV-negativi, l'infusione di insulina è in grado di ottenere l'inibizione del CCR5 (13) e la presenza della variante CCR5 Delta 32 è associata ad una migliore sopravvivenza dei pazienti con diabete di tipo 2, configurando così un potenziale protettivo ottenibile dal blocco del CCR5 nei pazienti diabetici sieropositivi (14).

Il profilo farmacocinetico

Dal punto di vista delle interazioni farmacologiche, maraviroc ha dimostrato di possedere un profilo farmacocinetico prevedibile in quanto ben studiato e conosciuto: da sottolineare, per la frequente presenza di coinfezione con TBC nei pazienti con infezione da HIV, che maraviroc ha dimostrato un profilo farmacocinetico favorevole quando utilizzato in combinazione con un induttore del CYP3A4 (di cui il farmaco è substrato ma non induttore e inibitore), come la rifampicina (infatti maraviroc può essere impiegato con aggiustamenti del dosaggio conosciuti e previsti), mentre molti altri farmaci antiretrovirali presentano interazioni sfavorevoli (non conoscendo il grado di modificazione posologica richiesta) e sono controindicati nei pazienti con coinfezione HIV-TBC.

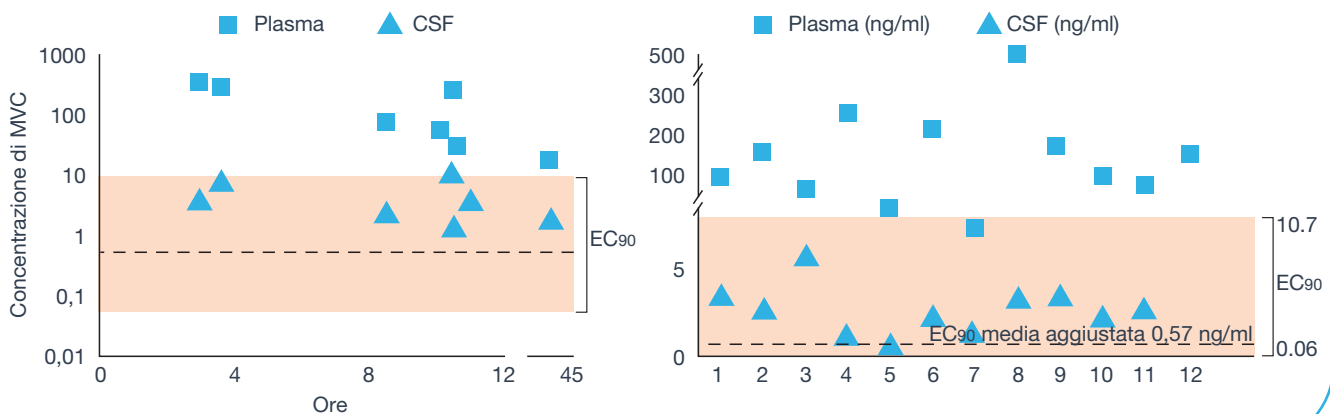
La barriera genetica

Un altro dato interessante a supporto di un utilizzo anticipato di maraviroc, emerge dall'analisi del profilo di resistenza.

POSITIVI I DATI PRELIMINARI OTTENUTI IN UNO DEI PRINCIPALI RESERVOIR DEL VIRUS HIV, IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

8

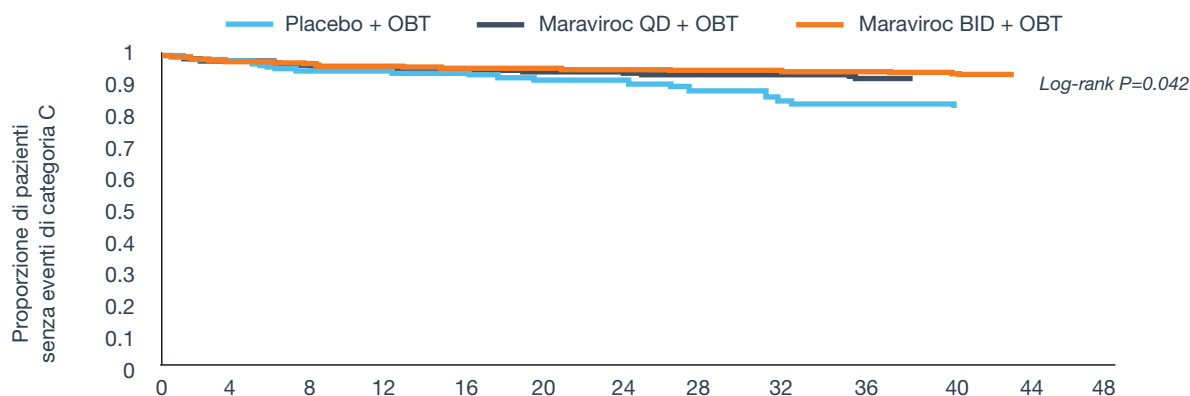
LE CONCENTRAZIONI DI MARAVIROC NEL CSF SUPERANO LE SOGLIE DI EC90



Yilmaz A et al. AIDS 2009; 23: 2537-40 - Tiraboschi JM et al. J AIDS 2010 Aug 11

9

STUDI MOTIVATE 1 E 2: COMPARSA NEL TEMPO DI EVENTI DI CATEGORIA C IN FUNZIONE DEL TRATTAMENTO



Placebo + OBT	n= 209	203	190	156				
MVC QD	n= 414	401	386	362	96	80	75	50
MVC BID	n= 426	407	395	364	301	279	260	176
					305	286	280	198

Asmuth DM et al. J Acquired Immune Defic Syndr 2010; 54: 394-397

L'AGGIUNTA DI MARAVIROC ALLA OPTIMIZED BACKGROUND THERAPY AUMENTA IL TEMPO ALLA PROGRESSIONE CLINICA VERSO L'AIDS

Dati recenti (15) mostrano la bassa prevalenza di resistenza a maraviroc nei pazienti *naive*: la valutazione della prevalenza di *pattern* mutazionali della V3, in 809 campioni plasmatici, ha identificato 498 sequenze con tropismo R5 e ha mostrato una prevalenza inferiore al 5% di resistenza a maraviroc, mentre la presenza di polimorfismi specifici, correlati ad una bassa risposta clinica al farmaco, è emersa solo in meno del 2% dei campioni testati.

Il ruolo dei reservoir

A livello di reservoir, è stato evidenziato che nel corso della terapia si verifica uno switch verso ceppi X4 (16). Un recente studio italiano sull'utilizzo di corecettori nel liquido cefalo-rachidiano (CSF) e nel plasma in 100 pazienti nelle prime fasi di malattia indica che il 10% dei pazienti ha un tropismo diverso tra plasma e CFS (17). I pazienti con presenza di ceppi R5 tropici nel CSF po-

trebbero beneficiare di maraviroc, che presenta una buona penetrazione in questa sede anatomica (figura 8), ma i dati sono ancora controversi (18,19) e sono perciò necessarie ulteriori esperienze per confermare i risultati preliminari.

Di recente sono stati presentati gli effetti positivi di 12 settimane di intensificazione con il farmaco a livello di *reservoir* latente (CD4 *resting memory*) (20): in un piccolo gruppo di pazienti è stata descritta una riduzione della carica virale a livello del *reservoir* e dei CD4 attivati, suggerendo un ruolo immunomodulatorio diretto dell'intensificazione.

Dalle caratteristiche del farmaco all'uso in linee anticipate e in nuovi setting clinici

I dati di letteratura hanno evidenziato alcune potenzialità del farmaco che hanno spinto i ricercatori a considerare il suo utilizzo in linee anticipate di terapia rispetto al salvataggio: la *safety*, il profilo di resistenza, la capacità di modulare la risposta infiammatoria, il maggior recupero immunologico nei pazienti con virus *undetectable*.

Il recupero immunologico

In termini di recupero immunologico, gli studi pubblicati sui soggetti già in fallimento (2) e *naive* (21) dimostrano un aumento significativo delle cellule CD4+ anche nel caso di soggetti che non raggiungano una risposta virologica ottimale.

Lo studio MOTIVATE 1 & 2 a 48 settimane indica un maggior recupero immunologico; inoltre il tempo verso

un evento clinico di categoria C, risulta essere significativamente più lungo nei soggetti trattati con maraviroc (figura 9) (22).

La recente rianalisi degli studi MOTIVATE e MERIT a 96 settimane e l'analisi ad interim alla settimana 24 dello studio 1078 (MVC QD vs TDF/FTC, in combinazione con ARV/r in pazienti *naive*) indica che gli schemi di terapia comprendenti maraviroc hanno ottenuto aumenti più importanti di CD4 e CD8 rispetto agli schemi di confronto (CD4 +100,5 cellule/mmc in 1260 pazienti trattati con gli schemi contenenti maraviroc, rispetto a 84,5 cellule/mmc negli schemi di confronto, e CD8 +153 cellule/mmc nel gruppo maraviroc rispetto ad una riduzione di 61 cellule/mmc nel gruppo di confronto). Il mantenimento immunologico a 2 anni dei CD4 guadagnati è stato ottenuto sia nei pazienti *experienced* che *naive* (figura 10) con una conferma anche all'analisi multivariata: avere maraviroc nello schema di trattamento rappresenta un vantaggio importante riguardo alla possibilità di recuperare CD4 (23).

Lo switch di tropismo

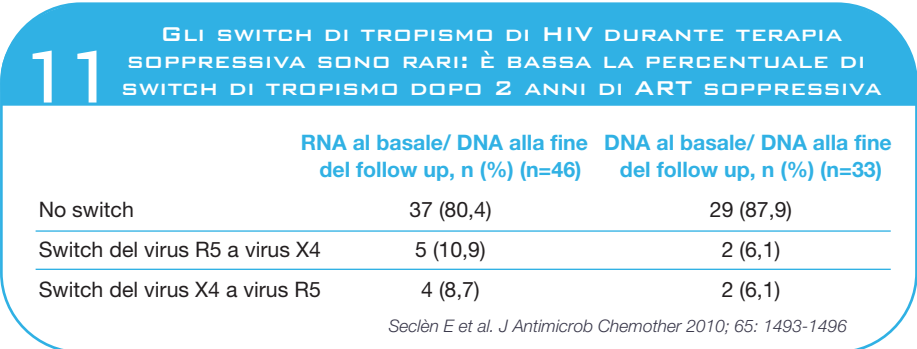
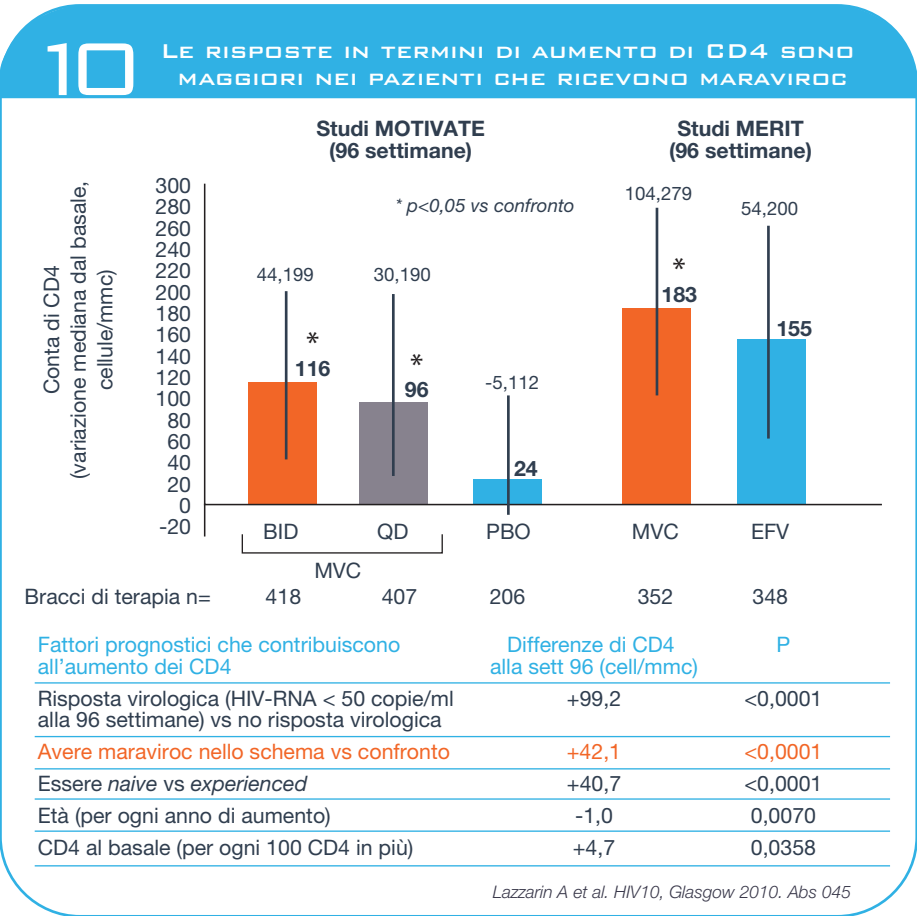
La bassa percentuale di *switch* di tropismo dopo 2 anni di terapia soppressiva (figura 11) (15) ha fornito un altro elemento per considerare un uso anticipato del farmaco.

Studi di semplificazione in corso

Esperienze di semplificazione, condotte in pazienti *naive*, stanno dimostrando la fattibilità di questo approccio: lo studio preliminare A4001078 ha evidenziato che nei pazienti con viremia sopra le 100.000 copie/ml, il braccio di terapia MVC + ATV/r (NRTI-*sparing*) raggiungeva risultati migliori rispetto a ATV/r + TDF/FTC, con l'81% dei pazienti con viremia alta che otteneva HIV-RNA < 50 copie/ml (24).

L'analisi preliminare di uno studio multicentrico italiano (25) condotto con maraviroc + LPV/r QD vs TDF/FTC + LPV/r, mostra che entrambi gli schemi sono in grado di ottenere una risposta viro-immunologica importante, ma che nel braccio di terapia con maraviroc il

LE CARATTERISTICHE DI EFFICACIA APRONO ALL'UTILIZZO DI MARAVIROC NEI PAZIENTI VIRO-SOPPRESSI CHE NECESSITANO DI SWITCH TERAPEUTICO



12

RISULTATI VIRO-IMMUNOLOGICI IN PAZIENTI VIROSOPPRESSI CHE SWITCHANO A MARAVIROC + OBT DOPO RILEVAZIONE DI UN VIRUS R5 DOPO TEST GENOTIPICO ESEGUITO SUL DNA VIRALE^a

Paziente	Sottotipo virale ^b	Lunghezza del follow-up (settimane) ^c	Conta cellulare di CD4 (cell/mm ³)			Carica virale alla fine del follow up (copie/ml)	Optimized background therapy ^e	
			Nadir	Baseline ^d	Fine del follow up		Antiretrovirali	GSS
1	B	56	293	362	405	<50	Lamivudina, atazanavir	2
2	A	37	147	533	600	<50	Darunavir, ritonavir	1
3	Cpx	26	65	455	512	<50	Zidovudina/lamivudina, etravirina	3
4	B	31	617	1092	1314	<50	Darunavir, ritonavir	1
5	B	25	314	631	617	<50	Tenofovir, abacavir	2
6	Cpx	45	358	383	517	15125 ^f	Abacavir/lamivudina	2
7	B	42	53	287	278	<50	Lamivudina, darunavir, ritonavir	2
8	B	12	253	1203	1156	<50	Tenofovir/emtricitabina	2
9	G	20	340	624	613	<50	Tenofovir/emtricitabina	2
10	C	45	206	513	1081	<50	Lamivudina, nevirapina	2
11	B	16	417	1097	921	<50	Tenofovir, lamivudina	2
12	CRF02	26	45	199	237	<50	Zidovudina, abacavir	3
13	B	39	159	505	368	<50	Tenofovir, darunavir, ritonavir	1,5

I dati sono stati ottenuti in una coorte osservazionale di pazienti

^a Il DNA provirale è stato ottenuto dalle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) sottoposte a bulk della sequenza V3-loop nel triplicato, seguito da interpretazione mediante geno2pheno (modello clonale con FPR 6%; la predizione del virus R5 è stata confermata da un modello clinico con FPR del 15%)

^b Il sottotipo di HIV è stato determinato dal sequenziamento del gene pol.

^c La durata del follow up è stata calcolata dall'inizio della terapia con maraviroc fino all'ultimo test della carica virale disponibile i pazienti hanno ricevuto maraviroc alla dose raccomandata (150-600 bid a seconda dei farmaci co-somministrati).

^d La conta basale di CD4 è stata misurata entro i 3 mesi che hanno preceduto l'inizio della terapia con maraviroc.

^e Lo score di sensibilità genotipica (GSS) dell'OBT è stato calcolato sulla base di tutti i test genotipici di resistenza disponibili; le mutazioni di farmacoresistenza del gene pol sono state interpretate utilizzando lo Stanford University HIVdb Genotypic Resistance Interpretation ed ai corrispondenti livelli di resistenza per ogni farmaco incluso nello schema (escluso maraviroc) sono stati assegnati i punteggi in questo modo: sensibile e resistenza potenziale ad un basso livello= 1; resistenza a livello basso ed intermedio= 0.5; resistenza ad alto livello=0; darunavir è stato somministrato alla dose di 800 mg OD con 100 mg di ritonavir.

^f Il paziente ha mantenuto una carica virale sotto le 50 copie/ml per 27 settimane dopo l'inizio della terapia con maraviroc ma ha interrotto la terapia prima della misurazione all'ultima visita; il paziente ha successivamente ripreso lo stesso regime terapeutico.

Harrigan PR, Geretti AM. AIDS 2010; 25: 257-264

E' BASSO IL RISCHIO DI REBOUND IN PAZIENTI VIROSOPPRESSI SWITCHATI A MARAVIROC SULLA BASE DEL TEST GENOTIPICO SU DNA VIRALE

recupero immunologico è più rapido.

Implicazioni cliniche del test genotipico

Nel paziente virosoppresso sono pianificati o in corso diversi studi di *early switch*, con maraviroc. I dati a lungo termine sull'ottenimento di *end point* clinici sono ancora pochi e preliminari. Sicuramente la messa a

punto di un test genotipico in grado di identificare il tropismo R5 in pazienti trattati con viremia < 50 copie/ml, potrà rappresentare la premessa per poter considerare l'uso di maraviroc (26) negli *switch* in cui sia opportuna una modifica dello schema terapeutico per problemi di tollerabilità o per poter ottenere una migliore risposta immunitaria.

Una *review* (27) fa il punto sui dati ottenuti dal test genotipico sul tropismo, sottolineando che la capacità di determinare il tropismo in pazienti con carica virale bassa o non rilevabile, mediante sequenziamento del DNA, è un significativo potenziale beneficio del test genotipico. Evidenze preliminari (28) suggeriscono che il rischio di rebound virologico è molto basso nei pazienti trattati con una carica virale < 50 copie/ml che switchano a maraviroc dopo rilevazione di un virus R5 dopo test genotipico eseguito sul DNA virale (figura 12).

E' stata riportata un'alta concordanza tra la predizione del tropismo mediante test genotipico ottenuta con RNA o DNA virale e alcuni studi indicano che le varianti X4 tendono ad essere riscontrate più frequentemente nel DNA in confronto all'RNA (29).

1. Berger E, Doms R, Fenyo E et al. A new classification for HIV-1. *Nature* 1998; 391: 240
2. Gulick RM et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359:1429-41
3. Steigbigel RT et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis* 2010; 50(4): 605-12
4. Trotter B, et al. Durable efficacy and safety of etravirine (ETR; TMC125) in treatment-experienced, HIV-1 infected patients: pooled week 96 results from the Phase III DUET-1 and DUET-2 trial. Presented at: 18th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research (CAHR). Vancouver, Canada, 23- 26 april 2009 (Abs P148)
5. Van der Ryst et al. Efficacy of maraviroc in combination with at least one other potent new antiretroviral drug. 24-week combined analysis of the MOTIVATE 1 and 2 studies. 4th IAS 2007. Poster WEPEB106LB
6. Hardy WD et al. Two-Year Safety and Virologic Efficacy of Maraviroc in Treatment-Experienced Patients With CCR5-Tropic HIV-1 Infection: 96-Week Combined Analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 558-564
7. Valdez 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. ICAAC/IDSA 2008, poster H-1221
8. Nozza S, et al. Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS* 2010; 24(6): 924-8
9. Hardy WD 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, UK, Nov 9-13 2008. Presentation O425
10. Rusconi S et al. Maraviroc intensification for HIV-1-positive immunological non-responders (INRs) despite virological suppression during HAART. *Journal of the International AIDS Society* 2010, 13(Suppl 4): O44
11. Funderburg N et al. Effects of Maraviroc and Efavirenz on Markers of Immune Activation and Inflammation and Associations with CD4+ Cell Rises in HIV-Infected Patients PLoS One, 2010
12. Walmsley S et al. Low risk of malignancy with maraviroc in treatment-experienced and treatment-naïve patients across the maraviroc clinical development program. XVIII International AIDS Conference, Vienna, Austria, 18-23 July, 2010. Poster TUPE0157
13. Ghanim H et al. Suppressive effect of insulin infusion on chemokines and chemokine receptors. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1103-8. *Epub* 2010 Mar 3
14. Muntinghe FL et al. CCR5Delta32 genotype is associated with outcome in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 Nov;86(2):140-5. *Epub* 2009 Sep 9
15. Seclen E et al. Dynamics of HIV tropism under suppressive antiretroviral therapy: implications for tropism testing in subjects with undetectable viraemia. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(7): 1493-1496
16. Delobel P. R5 to X4 switch of the predominant HIV-1 population in cellular reservoirs during effective highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4): 382-92
17. Sarmati L et al. Switching of inferred tropism caused by HIV during interruption of antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2010; 48(7): 2586-8. *Epub* 2010 May 19
18. Melica G et al. Maraviroc-containing regimen suppresses HIV replication in the cerebrospinal fluid of patients with neurological symptoms. *AIDS* 2010; 24(13): 2130-3
19. Yilmaz A et al. Treatment Intensification Has no Effect on the HIV-1 Central Nervous System Infection in Patients on Suppressive Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Sep 16
20. Gutiérrez C et al. Effect of the Intensification with a CCR5 Antagonist on the Decay of the HIV-1 Latent Reservoir and Residual Viremia. 17° CROI, San Francisco (CA), 2010. Abs. 284 Paper # 284
21. Cooper DA et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010; 201(6): 803-13
22. Asmuth DM et al. CD4+ T-cell restoration after 48 weeks in the maraviroc treatment-experienced trials MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54(4): 394-7
23. Lazzarin A et al. Maraviroc (MVC) increases CD4+ and CD8+ cells: long-term data from the MVC clinical development program Journal of the International AIDS Society 2010, 13(Suppl 4):O45
24. Mills A et al. Safety and immunovirological activity of once daily maraviroc (MVC) in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine 200mg/tenofovir 300mg QD (TDF/FTC) + ATV/r in treatment-naïve patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078): A week 24 planned interim analysis. XVIII International AIDS Conference July 18-23, 2010. Vienna. Abstract THLB203
25. Nozza S et al. Efficacy and safety of an NRTI-sparing regimen in antiretroviral-naïve HIV-infected patients: once-daily maraviroc plus lopinavir/ritonavir. *Journal of the International AIDS Society* 2010; 13(Suppl 4): P5
26. Soulié C et al. Factors associated with proviral DNA HIV-1 tropism in antiretroviral therapy-treated patients with fully suppressed plasma HIV viral load: implications for the clinical use of CCR5 antagonists. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(4): 749-51
27. Harrigan PR, Geretti AM. Genotypic tropism testing: evidence-based or leap of faith? *AIDS* 2011; 25: 257-264
28. Macartney MJ et al. Use of a genotypic assay for prediction of HIV-1 co-receptor tropism and guiding the use of CCR5 antagonists in clinical practice. 8th European HIV Drug Resistance Workshop, Sorrento, 17-19 March 2010 [abstract 44].
29. Verhofstede C et al. CXCR4-using HIV Type 1 variants are more commonly found in peripheral blood mononuclear cell DNA than in plasma RNA. *J Acquir Immune Def Syndr* 2009; 50:126-136

Quaderno in HIV Supplemento a *ReAd^{files} Anno 11 Numero 2/2010* Direttore Responsabile: F. Tacconi Direttore Scientifico: M. Moroni
Coordinamento Editoriale: C. Balotta, L. Meroni Impaginazione: Effetti srl Direzione, redazione, amministrazione: Via Gallarate, 106 - 20151
Milano, Tel. 02/3343281 Stampa: La Grafica (Molteno, LC) Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 73 del 06-02-2007.
Quaderno in HIV edito da **effetti**® srl

effetti

Depositato presso l'AIFA in data 11/1/2011

Con il supporto di

