

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 2, 2008

VOL. 359 NO. 14

Maraviroc for Previously Treated Patients with R5 HIV-1 Infection

Roy M. Gulick, M.D., Jacob Lalezari, M.D., James Goodrich, M.D., Ph.D., Nathan Clumeck, M.D., Ph.D., Edwin DeJesus, M.D., Andrzej Horban, M.D., Ph.D., Jeffrey Nadler, M.D., Bonaventura Clotet, M.D., Ph.D., Anders Karlsson, Ph.D., Michael Wohlfeiler, M.D., John B. Montana, M.D., Mary McHale, M.B., B.S., M.R.C.P., John Sullivan, B.Sc., Caroline Ridgway, M.Sc., Steve Felstead, M.B., Ch.B., Michael W. Dunne, M.D., Elna van der Ryst, M.B., Ch.B., Ph.D., and Howard Mayer, M.D., for the MOTIVATE Study Teams*

BASE DEL ESTUDIO

- Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de maraviroc en pacientes con infección por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales y con tropismo CCR5.

JUSTIFICACION

- En la actualidad el tratamiento antirretroviral se basa en la combinación de al menos tres fármacos, utilizando la asociación de medicamentos que actúan en distintas dianas del ciclo de replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- A pesar de contar con un número importante de fármacos, en ocasiones los tratamientos no son eficaces por la aparición de resistencias o de efectos secundarios.
- Resulta muy interesante el desarrollo de nuevos fármacos que intervengan en fases del ciclo de replicación aún no inhibidas.

JUSTIFICACION

- El VIH entra en el interior del linfocito CD4 interaccionando sus glicoproteínas de la envoltura con los receptores CD4 y los correceptores del linfocito, pudiendo distribuirse este paso en tres fases: acoplamiento, unión a correceptores y fusión.
- Los correceptores que utiliza el VIH-1 para entrar en el linfocito CD4 son el CCR5 y el CXCR4.
- Maraviroc es un fármaco inhibidor de la entrada del VIH al interior del linfocito CD4 por antagonismo del correceptor CCR5 de la superficie del linfocito, por lo que actúa bloqueando de forma selectiva la segunda fase de la etapa de entrada del virus.

METODOS: Pacientes

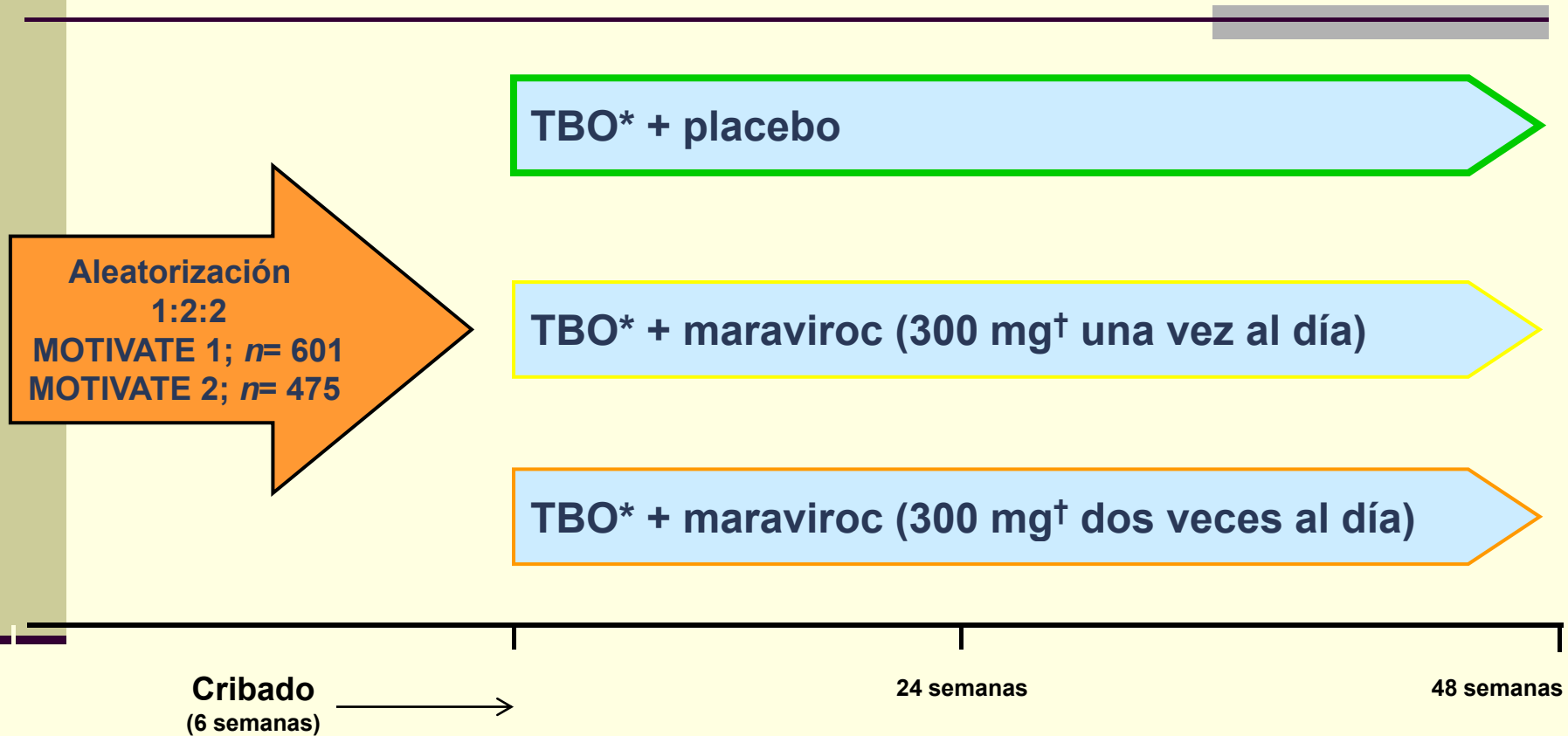
■ Criterios de inclusión:

- Edad >16 años
- Tropismo CCR5 basal
- Tratamiento previo como mínimo de 6 meses con al menos un fármaco (2 para IPs) de 3 de las 4 clases de antirretrovirales o resistencia documentada (por prueba fenotípica/genotípica) a 3 de las 4 clases de antirretrovirales
- Carga viral ≥ 5.000 copias/ml en fallo del tratamiento o mientras no recibe tratamiento
- Régimen de tratamiento estable (o no tratamiento) durante al menos las 4 semanas previas a la preselección

METODOS: Pacientes

- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con tropismo CXCR4 o dual/mixto basal
 - Tratamiento previo con maraviroc u otros antagonistas del CCR5 durante más de 14 días
 - Pacientes que requieren >6 antirretrovirales (excluyendo ritonavir) en tratamiento optimizado
 - Infección oportunista o hepatitis activa no tratada
- Los pacientes se incorporaron al estudio entre noviembre de 2004 y marzo de 2006.

METODOS: Procedimientos



* TBO = tratamiento de base optimizado 3–6 ARVs

† Pacientes que reciben un IP (excepto TPV) y/o delavirdina en su TBO recibieron 150 mg de MVC

METODOS

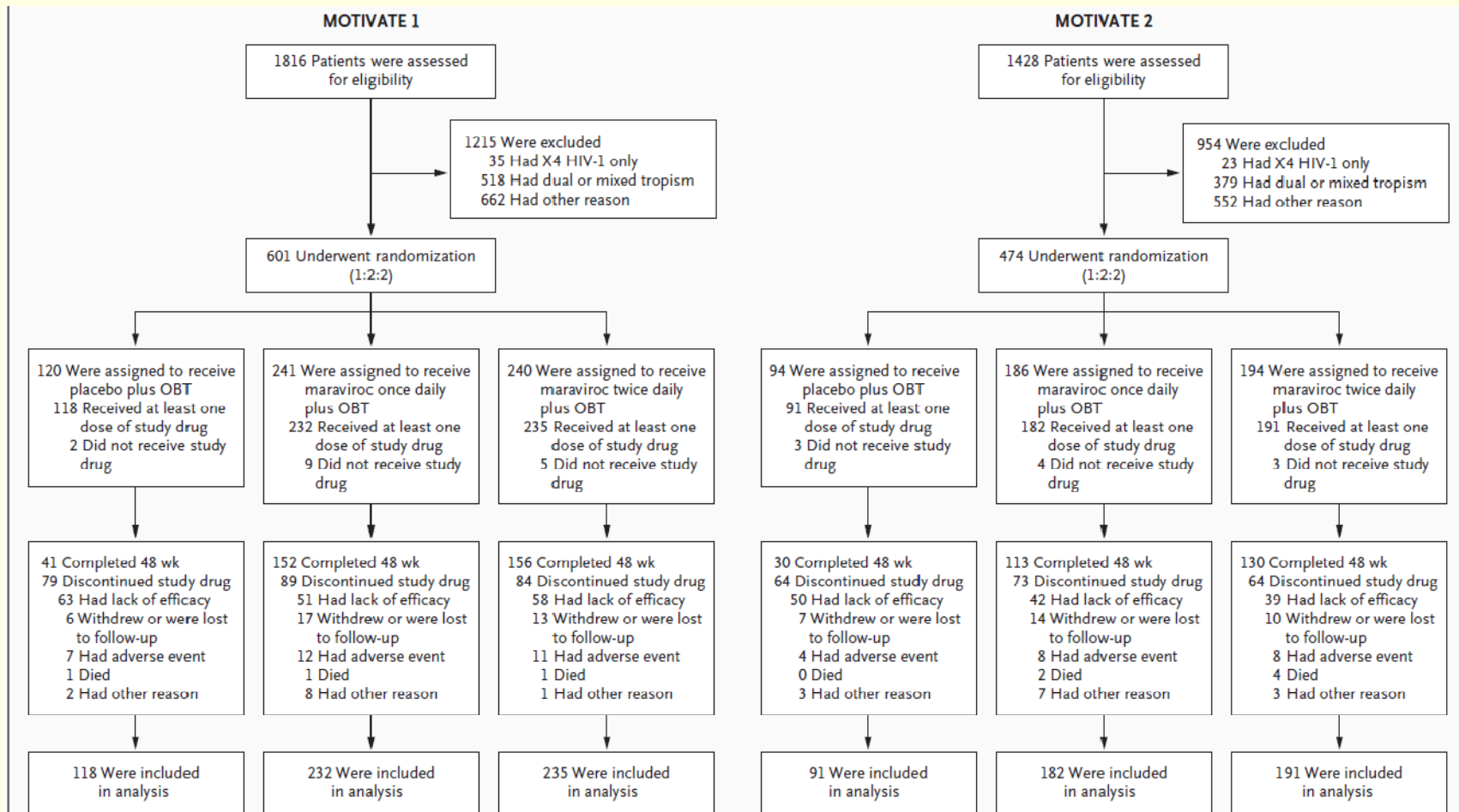


Figure 1. Screening, Randomization, and Completion of Treatment.

RESULTADOS

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	MOTIVATE 1 (N=585)			MOTIVATE 2 (N=464)			MOTIVATE 1 and 2 Pooled Data (N=1049)		
	Placebo (N=118)	Maraviroc Once Daily (N=232)	Maraviroc Twice Daily (N=235)	Placebo (N=91)	Maraviroc Once Daily (N=182)	Maraviroc Twice Daily (N=191)	Placebo (N=209)	Maraviroc Once Daily (N=414)	Maraviroc Twice Daily (N=426)
Age — yr									
Mean	46	46	46	45	45	47	46	46	46
Range	31–71	19–75	25–69	29–72	17–75	21–73	29–72	17–75	21–73
Male sex — no. (%)	106 (90)	210 (91)	212 (90)	79 (87)	153 (84)	170 (89)	185 (89)	363 (88)	382 (90)
Race or ethnic group — no. (%)†									
White	99 (84)	187 (81)	197 (84)	79 (87)	149 (82)	166 (87)	178 (85)	336 (81)	363 (85)
Black	15 (13)	39 (17)	33 (14)	11 (12)	31 (17)	18 (9)	26 (12)	70 (17)	51 (12)
Asian, other, or unspecified	4 (3)	6 (3)	5 (2)	1 (1)	12 (1)	7 (4)	5 (2)	8 (2)	12 (3)
Mean HIV-1 RNA — log ₁₀ copies/ml‡	4.84	4.85	4.86	4.89	4.87	4.84	4.86	4.86	4.85
Median CD4 count — cells/mm ³ ‡	160	168	150	174	173	182	171	171	167

* All regimens in MOTIVATE 1 and MOTIVATE 2 include optimized background therapy. All patients who received at least one dose of study treatment are included in the table. There was no evidence of imbalance in baseline characteristics among patients in either the MOTIVATE 1 or the MOTIVATE 2 study.

† Race or ethnic group was reported by the study participants — 13% of the patients were of Hispanic or Latino ethnicity; these patients could be included in any of the three specified groups.

‡ The baseline value for each patient was calculated as the mean of up to three assessments made before receipt of the study drug (at screening, randomization, and the baseline visit).

RESULTADOS

Table 2. Efficacy at 48 Weeks.*

End Point	MOTIVATE 1 (N=585)			MOTIVATE 2 (N=464)			MOTIVATE 1 and 2 Pooled Data (N=1049)		
	Placebo (N=118)	Maraviroc Once Daily (N=232)	Maraviroc Twice Daily (N=235)	Placebo (N=91)	Maraviroc Once Daily (N=182)	Maraviroc Twice Daily (N=191)	Placebo (N=209)	Maraviroc Once Daily (N=414)	Maraviroc Twice Daily (N=426)
HIV-1 RNA — log ₁₀ copies/ml†									
Mean change from baseline	-0.80	-1.66	-1.82	-0.76	-1.72	-1.87	-0.79	-1.68	-1.84
Difference from placebo group (97.5% CI)		-0.85 (-1.22 to -0.49)	-1.02 (-1.39 to -0.66)		-0.96 (-1.38 to -0.54)	-1.11 (-1.52 to 0.70)		-0.90 (-1.17 to -0.62)	-1.05 (-1.33 to -0.78)
HIV-1 RNA — no. (%)									
<50 copies/ml	19 (16)	97 (42)	109 (46)	16 (18)	82 (45)	85 (45)	35 (17)	179 (43)	194 (46)
<400 copies/ml	26 (22)	118 (51)	135 (57)	21 (23)	96 (53)	105 (55)	47 (22)	214 (52)	239 (56)
Decrease from baseline of ≥1.0 log ₁₀ or to <400 copies/ml	37 (31)	134 (58)	148 (63)	25 (27)	107 (59)	121 (63)	61 (29)	241 (58)	270 (63)
CD4 count — cells/mm ³									
Mean change from baseline‡	54	113	122	69	122	128	61	116	124
Difference from placebo group (95% CI)		59 (34 to 84)	69 (44 to 93)		52 (23 to 81)	59 (30 to 87)		55 (36 to 74)	63 (44 to 82)

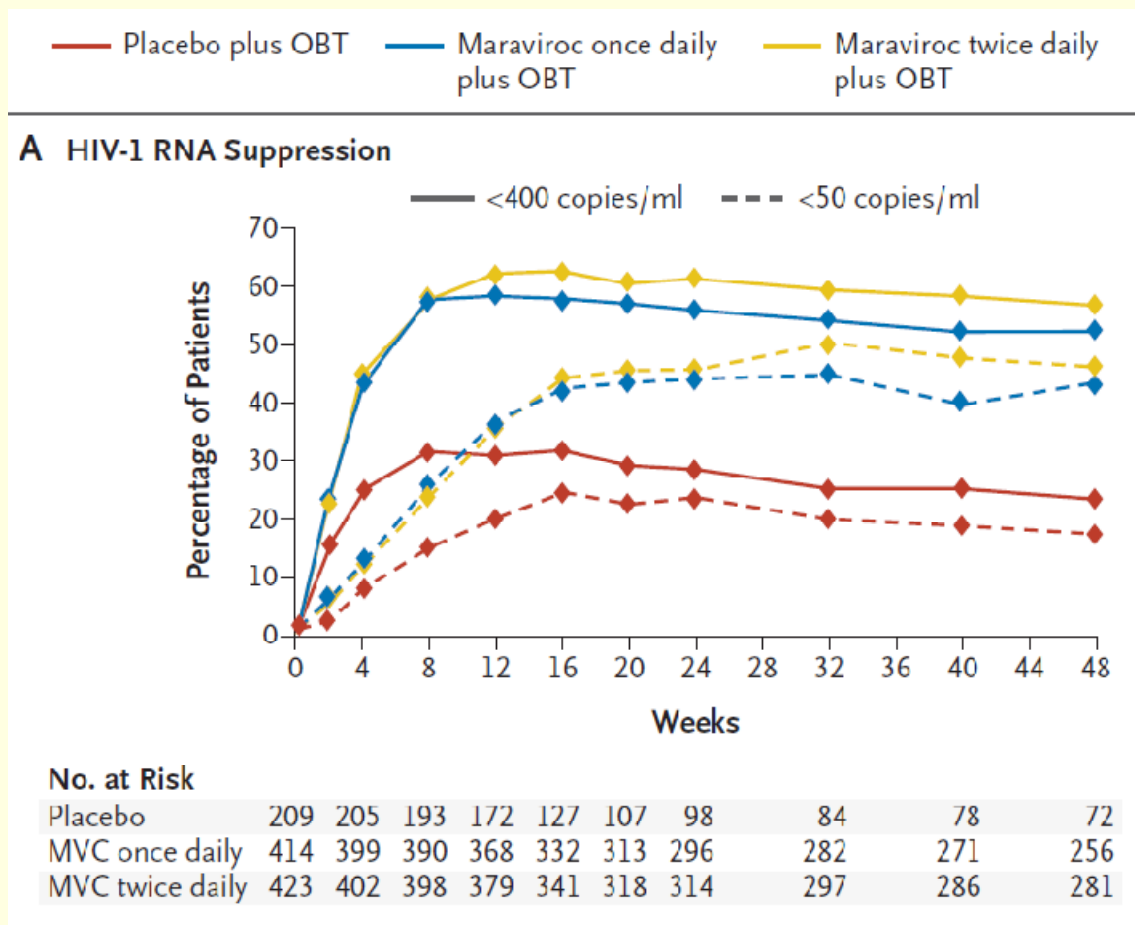
* All regimens in MOTIVATE 1 and MOTIVATE 2 included optimized background therapy. Efficacy was assessed for all patients who received at least one dose of the study drug. P<0.001 for each comparison of a maraviroc group with the placebo group in the individual and combined studies.

† Missing values for patients who discontinued the study for any reason at or before week 48 were defined as equal to the baseline values.

‡ Data were available for 116 patients in the placebo group, 227 in the group receiving maraviroc once daily, and 233 in the group receiving maraviroc twice daily in MOTIVATE 1 and for 90, 180, and 185 patients, respectively, in MOTIVATE 2. This was a last-observation-carried-forward analysis.

RESULTADOS

Figure 2. Treatment Responses at 48 Weeks. HIV-1 RNA suppression



RESULTADOS

Table 3. Adverse Events (MOTIVATE 1 and MOTIVATE 2 Study Populations Combined).^{a,‡}

	Placebo (N = 209)	Maraviroc Once Daily (N = 414)	Maraviroc Twice Daily (N = 426)
Duration of treatment — patient-yr	111	300	309
Patients with ≥1 adverse event (of any grade) — no. of patients (%)			
All causes [†]	177 (85)	375 (91)	393 (92)
Related to treatment	94 (45)	205 (50)	219 (51)
Grade 2–4 adverse events (all causes) occurring in at least 5% of patients — no. of patients (%)			
Diarrhea	20 (10)	43 (10)	32 (8)
Fatigue	13 (6)	13 (3)	21 (4)
Fever [‡]	9 (4)	9 (2)	24 (6)
Headache [§]	12 (6)	22 (5)	9 (2)
Nausea	15 (7)	25 (6)	25 (6)
Upper respiratory tract infection	3 (1)	16 (4)	20 (5)
Death [¶]	7 (1)	6 (1)	9 (2)
Category C (AIDS-defining) adverse events — no.			
AIDS encephalopathy	0	1	0
Cryptosporidium gastroenteritis	1	1	0
Cytomegalovirus infection	0	1	2
Esophageal candidiasis [‡]	2	12	3
Herpesvirus infection	4	11	7
Kaposi's sarcoma	3	1	2
Lymphoma	2	2	2
Mycobacterial infection	0	0	1
Mycobacterium avium infection	2	0	2
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	0	2
Pneumonia ^{**}	4	3	1
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1	0	1
Total no. of category C events	19	32	23
No. of patients (%)	16 (8)	29 (7)	23 (5)
Aspartate aminotransferase elevation (maximum, all causes, without regard to baseline) — no. of patients/total no. of patients (%) ^{††}			
Grade 3 (>5 to 10 × upper limit of normal)	6/207 (3)	12/408 (3)	14/421 (3)
Grade 4 (>10 × upper limit of normal)	0/207	4/408 (1)	6/421 (1)
Alanine aminotransferase elevation (maximum, all causes, without regard to baseline) — no. of patients/total no. of patients (%) ^{††}			
Grade 3 (>5 to 10 × upper limit of normal)	6/207 (3)	16/408 (4)	7/421 (2)
Grade 4 (>10 × upper limit of normal)	1/207 (<1)	2/408 (<1)	4/421 (1)

CONCLUSIONES

- En la semana 24 y 48 se observó un porcentaje mayor de pacientes con carga viral indetectable en los que recibieron maraviroc dos veces al día frente a los que recibieron placebo.
- En la semana 24 y 48 se observó un aumento en el recuento de linfocitos CD4 superior en los pacientes tratados con maraviroc dos veces al día que en los que recibieron placebo.