

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-

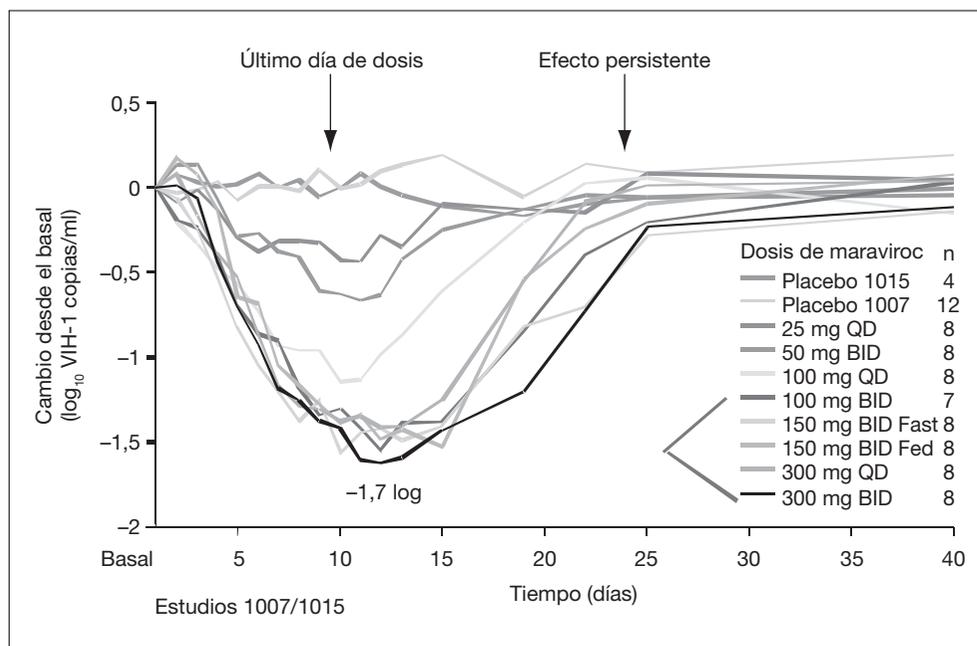


Figura 1. Efecto del maraviroc en la viremia plasmática en los estudios en fase II de búsqueda de dosis. (Modificada de Fatkenheuer et al³.)

Tabla 1. Principales estudios clínicos en fase III realizados con maraviroc

Tropismo del VIH	R5			No-R5
Pacientes	Naïve	Experimentados/pretratados		
Nombre del estudio	MERIT	MOTIVATE 1	MOTIVATE 2	1.029
Fase	IIb → III	IIb/III	IIb/III	IIb
Diseño	MVC frente a EFV + CBV	TBO + MVC	TBO + MVC	TBO + MVC
Objetivo primario	% < 400/< 50 a 48/96 semanas	ΔCV a 24/48 semanas	ΔCV a 24/48 semanas	ΔCV a 24/48 semanas
Pacientes incluidos	721	601	475	190

ΔCV: variación en la carga viral; CBV: combivir; EFV: efavirenz; MVC: maraviroc; TBO: tratamiento de base optimizado.

les. De hecho, para poder ser incluidos en el estudio, además de tener > 5.000 copias de ARN VIH/ml y estar infectados por un virus CCR5-trópico, los pacientes debían mostrar resistencia, como mínimo, a un fármaco antirretroviral de cada una de las 3 clases principales (análogos de nucleósidos, no análogos e inhibidores de la proteasa).

En los estudios MOTIVATE se comparó a pacientes tratados con maraviroc o placebo, ambos en combinación con un tratamiento de base optimizado (TBO), integrado por 3-6 fármacos elegidos según los estudios de resistencias basales. El estudio incluyó 2 brazos de maraviroc, para poder comparar la administración una vez o 2 veces al día. Maraviroc se administró a dosis de 300 mg una vez o 2 veces al día salvo que se coadministrara junto con un inhibidor de la proteasa, en cuyo caso se administró a dosis de 150 mg una o 2 veces al día. Debe señalarse que, por el tiempo en que se realizó el estudio, sólo se pudo administrar tipranavir a una pequeña proporción de pacientes y no se pudo administrar darunavir, etravirina o maraviroc. Del estudio se han presentado los datos de 24 semanas^{6,7}, según un análisis previsto en el diseño, y de 48 semanas^{8,9}. Aquí expondremos los datos conjuntos de 48 semanas¹⁰, haciendo mención a los de 24 semanas cuando sea necesario (subanálisis conjuntos)^{11,12}.

Eficacia virológica

En los grupos de los estudios MOTIVATE-1 y MOTIVATE-2 a los que se administró maraviroc una vez al día, se observaron disminuciones de la carga viral de 1,66 y 1,72 log₁₀, respectivamente, frente a 0,80 y 0,76 log₁₀ para los respectivos grupos placebo. La pauta de administración de maraviroc 2 veces al día confirió una eficacia similar, con una reducción de la viremia de 1,82 y 1,87 log₁₀ en los estudios MOTIVATE-1 y MOTIVATE-2, respectivamente^{8,9}. Esto significa que, en este grupo de pacientes ampliamente fracasados y con múltiples resistencias, maraviroc con el TBO administrado 2 veces al día redujo la carga viral más de 1 log₁₀ que el placebo + TBO (fig. 2).

Se analizó el porcentaje de pacientes que alcanzaron la indetectabilidad virológica (< 400 copias/ml y < 50 copias/ml) en todos los grupos. La proporción fue significativamente superior para los pacientes que recibieron maraviroc, una o 2 veces al día, que para los pacientes que recibieron placebo. En el análisis combinado de resultados de los 2 estudios MOTIVATE a 48 semanas, maraviroc 2 veces al día alcanzó < 400 y < 50 copias/ml en el 56,1 y el 45,5% de los pacientes, respectivamente, frente al 22,5 y el 16,7%, respectivamente, en el grupo placebo (p < 0,001, para las 2 comparaciones)¹⁰. Debe señalarse que no hubo diferencias importantes

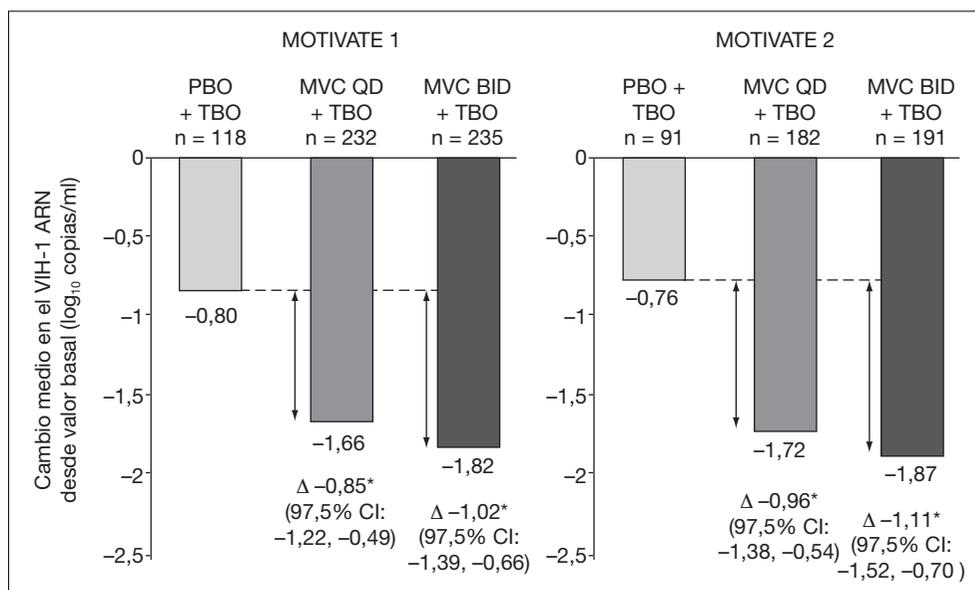


Figura 2. Estudios MOTIVATE: reducción media de la carga viral.

con los resultados obtenidos a 24 semanas ni con el grupo tratado con maraviroc una vez al día (fig. 3).

Eficacia inmunológica

Los 2 grupos de maraviroc aumentaron la cifra de CD4 de manera muy superior al grupo placebo. En el análisis combinado a 48 semanas, el cambio medio del recuento de linfocitos CD4+ desde el período basal fue de 124 células para el maraviroc administrado 2 veces al día frente a 61 células en el grupo placebo (diferencia media, 63 células/ μ l)¹⁰.

Subanálisis de los estudios combinados

El análisis de los dos estudios combinados a 24 y 48 semanas permite extraer algunas conclusiones importantes. Los datos individuales de los 2 estudios, así como el análisis combinado, confirmaron la mayor eficacia de maraviroc respecto a placebo en la reducción de la viremia, la variable de estudio principal. Sin embargo, el análisis combinado a 24 semanas también reveló tendencias en variables secundarias que favorecieron la administración de 300 mg de maraviroc 2 veces al día sobre la administración de 300 mg/día¹². Aunque la diferencia de la eficacia entre las 2 pautas fue de sólo 0,085 log₁₀, el maraviroc administrado 2 veces al día obtuvo ventajas en cuanto al número de pacientes que alcanzaron indetectabilidad (< 50 copias/ml) en los casos más extremos: pacientes con cargas virales superiores a 100.000 copias/ml (un 34,7% con maraviroc 2 veces al día frente a un 28,2% con maraviroc una vez al día), pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ < 50 células/ μ l (un 20 frente a un 10,6%) y pacientes que no tenían ningún otro fármaco activo en el régimen administrado (un 28,6 frente a un 17,7%). Estos resultados, junto con la menor eficacia de maraviroc una vez al día observada en el ensayo de pacientes *naive* frente a efavirenz, llevó a decidir que la pauta óptima de administración de maraviroc era la de 300 mg 2 veces al día.

El análisis combinado de los resultados de los 2 estudios a 48 semanas, ahora ya sólo con los pacientes que

recibieron maraviroc 2 veces al día, muestra que el fármaco se mostró superior al placebo en todos los grupos de pacientes analizados en función de la carga viral basal, el recuento basal de linfocitos CD4+ y el número de fármacos activos en el TBO¹⁰. Sin embargo, es preciso señalar que estos mismos análisis muestran que existen diferencias importantes en la eficacia de maraviroc en cada uno de los subgrupos. El porcentaje de pacientes que logran la indetectabilidad con maraviroc es superior cuanto menor es la carga viral (< 100.000 frente a > 100.000 copias/ml), cuanto mayor es el recuento de CD4 (> 200, 50-200, < 200) y cuanto mayor es el número de fármacos activos en el TBO (0, 1, 2 o > 2). Estos subanálisis muestran la necesidad de utilizar maraviroc en las mejores condiciones para obtener el máximo rendimiento del fármaco.

Estudios en pacientes pretratados infectados por virus no-R5

El estudio 1029 se diseñó para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de maraviroc en pacientes infectados por el VIH con tropismo X4/dual/mixto. Con un diseño similar al de los estudios MOTIVATE (un grupo placebo y 2 grupos con maraviroc, administrado una o 2 veces al día), el estudio incluyó a 186 pacientes, repartidos en los 3 grupos¹³.

De manera no sorprendente, el estudio demostró que maraviroc no confiere beneficios virológicos significativos a pacientes infectados por virus no-R5. A las 24 semanas, la reducción de la carga viral fue de 0,97, 0,91 y 1,20, en los grupos tratados con placebo, maraviroc una vez al día y maraviroc 2 veces al día, respectivamente. Sin embargo, hubo datos relevantes y esperanzadores en los resultados del análisis inmunológico. De manera inesperada, dada la ausencia de efectos en la replicación del VIH, los pacientes tratados con maraviroc mostraron un aumento superior al placebo en el recuento de linfocitos CD4+ (35, 59 y 62, para cada uno de los grupos, respectivamente)¹³. La consistencia de los datos observados en otros estudios ha permitido

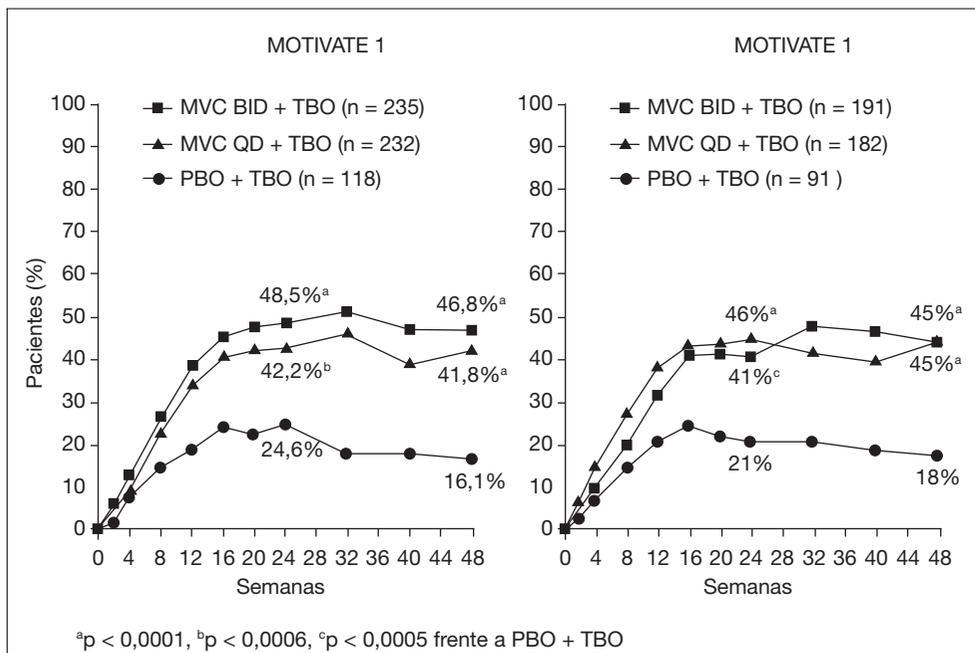


Figura 3. Estudios MOTIVATE: pacientes con carga viral indetectable (< 50 copias/ml) a 48 semanas.

especular con la posibilidad de que maraviroc tuviese un efecto positivo en la recuperación inmunológica que sería independiente del efecto antiviral. El mecanismo para esta potencial acción es desconocido y se está investigando en la actualidad.

Estudios en pacientes sin tratamiento previo

Además de los ensayos en pacientes con múltiples fracasos, infectados por virus R5 o no-R5, se ha llevado a cabo un ensayo en pacientes sin tratamiento previo y con virus R5-trópicos (estudio MERIT)¹⁴. En este ensayo internacional en fase III se evalúa maraviroc (300 mg/2 veces al día) junto con Combivir® (zidovudina más lamivudina) frente a efavirenz (600 mg/día) más Combivir®. Inicialmente se incluyó un brazo con maraviroc una vez al día (fase IIb) que se interrumpió en la semana 16 por un exceso de fracasos virológicos.

El porcentaje de pacientes que alcanzó una carga viral < 50 copias/ml fue del 69,3% en el grupo que recibió efavirenz y del 65,3% en el grupo de maraviroc. Aunque las diferencias no son significativas, maraviroc no pudo demostrar la no inferioridad, al superar el límite inferior del intervalo de confianza (-10,9) prefijado en 10. Lo sorprendente de estos resultados ha obligado a buscar las razones que pudieran explicarlos. En un análisis presentado posteriormente¹⁵, fue especialmente relevante demostrar que muchos de los fracasos de maraviroc se asociaron al cambio de tropismo que hubo entre las 2 visitas basales del estudio (la de cribado o selección y, separada por 6 semanas, la basal inmediata antes de iniciar el estudio) (fig. 4). En efecto, el tropismo cambió entre la visita de selección y la basal de R5 a dual/mixto en el 3,5% de los pacientes, y en ellos la tasa de éxito virológico fue del 54,6% para efavirenz y sólo del 7,1% para maraviroc. Si se exceptúan estos pacientes se cumplen las condiciones de no inferioridad exigidas en el diseño del estudio (el 69,3 frente al 68% de éxito virológico). Por otro lado, se detectó que los pacientes que fracasaron con maraviroc tenían con mayor frecuencia concentraciones plasmáticas bajas del fármaco (lo que sugiere una mala adherencia). De hecho, la mitad de los pacientes que fracasaron con maraviroc y que tenían tropismo R5 tanto en la visita de selección como en la basal tenían concentraciones indetectables del fármaco en plasma¹⁵.

En cuanto a la recuperación inmunológica, el estudio MERIT mostró resultados congruentes con los observados previamente. Aunque la recuperación fue importante en los dos brazos del estudio, hubo una diferencia media de 26 células a favor de maraviroc (144 con efavirenz frente a 170 con maraviroc)¹⁴.

Estudios en fase IV

Tras completar los estudios en fase III, maraviroc recibió la aprobación para su uso en pacientes infectados por el VIH que habían fracasado previamente con otros fármacos antirretrovirales. El desarrollo clínico del fármaco ha continuado, sin embargo, para continuar aclarando áreas importantes relacionadas con el uso del fármaco, tanto en lo referente a su eficacia en contextos concretos como a su tolerabilidad y potencial toxicidad.

Entre las áreas en que se investiga la eficacia de maraviroc en la actualidad, deben señalarse algunas priorita-

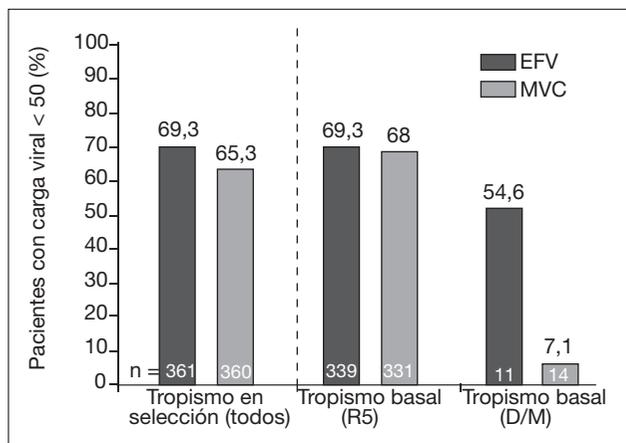


Figura 4. Estudio MERIT: subanálisis que muestra la supresión viral en la semana 48 según tropismo basal.

rias, que incluyen, entre otras, 2 de especial interés. Por un lado, se evaluarán potenciales beneficios del efecto inmunológico que puede tener el tratamiento con maraviroc en pacientes infectados por el VIH. Especialmente interesantes resultan los estudios que investigan el efecto del maraviroc (frente a placebo) en pacientes con respuesta inmunológica discordante a pesar de tener carga viral indetectable, independientemente del tropismo viral.

Por otro lado, resulta muy estimulante la evaluación en marcha del efecto de la intensificación del tratamiento con maraviroc en la disminución del tamaño del reservorio del VIH en células T CD4+ de memoria infectadas latentemente. El bloqueo de la entrada del virus en estas células pudiera tener un efecto significativo en el tamaño del reservorio y, mediante su disminución, contribuir a la potencial erradicación.

Conclusiones

Maraviroc ha sido el primer antagonista del correceptor CCR5 que se ha aprobado para utilizarse en el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes ya tratados con antirretrovirales. El fármaco ha demostrado su elevada eficacia en personas con virus CCR5-trópicos cuando se combina con otros antirretrovirales, a pesar de una larga historia de uso y fracaso con esos antirretrovirales. Además, ha demostrado eficacia en pacientes sin tratamiento previo y se esperan los resultados de 96 semanas para situar el papel del fármaco como tratamiento de inicio. Maraviroc puede combinarse con todos los fármacos antirretrovirales comercializados o en desarrollo clínico avanzado y, dada la eficacia demostrada y su excelente perfil de tolerancia, está llamado a desempeñar un papel importante en el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH. Más aún, algunas características peculiares de maraviroc (mayor recuperación inmunológica, bloqueo de la entrada del virus en reservorios celulares) podrían proporcionar soluciones no previstas a problemas clínicos trascendentes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wood A, Armour D. The discovery of the CCR5 receptor antagonist, UK 427,527, a new agent for the treatment of HIV infection and AIDS. *Prog Med Chem.* 2005;43:239-71.
2. Palani A, Tagat JR. Discovery and development of small molecule chemokine coreceptor CCR5 antagonists. *J Med Chem.* 2006;49:2851-7.
3. Fätkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, Plettenberg A, Staszewski S, Hoepelman AIM, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med.* 2005;11:1170-2.
4. Westby M, Lewis M, Whitcomb J, Youle M, Pozniak AL, James IT, et al. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pre-treatment CXCR4-using virus reservoir. *J Virol.* 2006;80:4909-20.
5. Rosario MC, Poland B, Sullivan J, Westby M, Van der Ryst E. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model to optimize the phase IIa development program of maraviroc. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;16:4633-7.
6. Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, Lampiris H, Gulick R, Saag M, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b/3 study in the US and Canada. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007 [abstract 104bLB].
7. Nelson M, Fätkenheuer G, Konourina I, Lazzarin A, Clumeck N, Horban A, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-week results. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, 2007 [abstract 104aLB].
8. Lalezari J, Mayer H. Efficacy and safety of maraviroc in antiretroviral treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week results of MOTIVATE-1. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007 [abstract H-718a].
9. Fätkenheuer G, Konourina I, Nelson M, Clumeck N, Lazzarin A, Hoepelman I, et al. Efficacy and safety of maraviroc (MVC) plus optimized background therapy (OBT) in viraemic, antiretroviral treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic (R5) HIV-1 in Europe, Australia and North America (MOTIVATE 2): 48-week results. 11th Conference of the European AIDS Clinical Society (EACS). Madrid, 2007 [abstract PS3/5].
10. Hardy D, Reynes J, Konourina I, Wheeler D, Moreno S, Van der Ryst E, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE studies. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2008 [abstract 792].
11. Van der Ryst E, Cooper D, Konourina I, Saag M, Goodrich J, Tawadrous M, 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. Sydney, 2007 [abstract WEPEB115LB].
12. Gulick RM, Van der Ryst E, Lampiris H, Fätkenheuer G, Raffi F, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of once-daily (QD) compared with twice-daily (BID) maraviroc plus optimized background therapy (OBT) in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic-HIV-1: 24-week combined analysis of the MOTIVATE 1 and 2 studies. 4th IAS. Sydney, 2007 [abstract WEPEB116LB].
13. Mayer H, Van der Ryst E, Saag M, Clotet B, Fätkenheuer G, Clumeck N, et al. Safety and efficacy of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy for the treatment of antiretroviral-experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b exploratory trial. 16th International AIDS Conference. Toronto, 2006 [abstract THLB0215].
14. Saag M, Ive P, Heera J, Tawadrous M, DeJesus E, Clumeck N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine [ZDV]/lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naive subjects infected with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study. 4th IAS. Sydney, 2007 [abstract WESS104].
15. Heera J, Saag M, Ive P, Whitcomb J, Lewis M, McFadyen L, et al. Virological correlates associated with treatment failure at week 48 in the phase 3 study of maraviroc in treatment-naive patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2008 [abstract 40LB].