

Estudio piloto de fase 2, para el tratamiento del virus respiratorio sincitial (VRS) en adultos no hospitalizados con Rilematuvir

Anna C Nilsson,¹ John Pullman,² Piotr Napora,³ Kleber Luz,⁴ Anil Gupta,⁵ **Jorge Draghi**,⁶ Ana Karla Guzmán Romero,⁷ Naresh Aggarwal,⁸ Galina Petrova,⁹ Juliana Ianus,^{10*} Leen Vijgen,¹¹ Jane Scott,^{12*} Rekha Sinha,¹⁰ Sarah Rusch,¹¹ Dymphy Huntjens,^{11*} Kristi Bertzos,¹³ Marita Stevens¹¹ para el Grupo de Estudio ROSE .

1Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas, SUS Malmö, Universidad de Lund, Suecia; 2 Mercury Street Medical, 300 W Mercury Street, Butte, MT 59701, EE. UU.; 3Centrum Bada Klinicznych, 4 Jana Długosza, 51-162 Wrocław, Polonia; Universidad Federal de Rio Grande do Norte, Campus Universitário - Lagoa Nova, Natal - RN, 59078-970, Brasil; Albion Finch Medical Centre, 1620 Albion Road, Suite 106, Etobicoke, ON, M9V 4B4, Canadá; Centro de Investigación Clínica Aplicada, Hospital Regional Español, Estomba 571, B8000 Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina; 7RM Pharma Specialists, Amores 734, Col del Valle Centro, Benito Juárez, 03100 Ciudad de México, CDMX, México; 8Aggarwal and Associates Limited, 490 Bramalea Road, Brampton, ON, L6T 0G1, Canadá; 9Universidad de Trakia, 6015 Студентски град, Stara Zagora, Bulgaria; 10Janssen Pharmaceuticals, 1125 Trenton Harbourton Road, Titusville, NJ 08560, EE. UU.; 11Janssen Investigación y Desarrollo, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Bélgica; 12Janssen Global Services, 50-100 Holmers Farm Way, High Wycombe, Buckinghamshire, HP12 4EG, Reino Unido; 13Janssen Global Services, 200 Tournament Drive, Horsham, PA, EE. UU.

Abstracts**Objetivos**

El virus respiratorio sincitial (VRS) puede causar una carga de salud sustancial en adultos de alto riesgo. Se evaluó el efecto antiviral, los resultados clínicos y la seguridad de un inhibidor de la fusión del VRS de molécula pequeña, rilematovir, en adultos infectados por el VRS no hospitalizados.

Métodos

En este estudio de fase 2a, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico (NCT03379675), se aleatorizó a pacientes ambulatorios adultos positivos para VRS 5 días desde el inicio de los síntomas 1:1:1 para recibir rilematovir 500 mg, 80 mg o placebo una vez al día durante 7 días. El efecto antiviral se evaluó mediante las estimaciones de la carga viral (VL) del ARN del VRS y de Kaplan-Meier (KM) del tiempo hasta la LV indetectable. El curso clínico se evaluó mediante estimaciones de KM de la mediana de tiempo hasta la resolución (TTR) de los síntomas clave del VRS evaluados a través de los resultados informados por los pacientes.

Resultados

Los pacientes positivos para VRS (n = 72) fueron aleatorizados, 66 tenían infección confirmada por VRS y recibieron rilematovir 500 mg (n = 23), 80 mg (n = 21) o placebo (n = 22). El cambio medio desde el inicio en la VL DE ARN del VRS fue similar entre los pacientes tratados con 500 mg u 80 mg de rilematovir o placebo. La estimación de la media del tiempo transcurrido hasta la primera LV indetectable confirmada fue de 5,9, 8,0 y 7,0 días para rilematovir 500 mg, 80 mg y placebo, respectivamente. En los pacientes con inicio de síntomas 3 días, estos fueron 5,7, 8,1 y 7,9 días para rilematovir 500 mg, 80 mg y placebo respectivamente. La estimación de la media de TTR de los síntomas clave del VRS fue de 7,1, 7,6 y 9,6 días para rilematovir 500 mg, 80 mg y placebo, respectivamente; y en pacientes con inicio de síntomas 3 días (mediana 8,0, 7,6 y 11,8 días, respectivamente).

Conclusión

El uso de rilematovir sugiere un posible beneficio clínico en adultos infectados por VRS.

Registro de prueba

Este estudio está registrado en Clinicaltrials.gov (NCT0337967)

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es un patógeno contagioso de la temporada de invierno que causa 64 millones de infecciones respiratorias agudas cada año en niños y adultos.¹ El impacto de la infección por VRS en

adultos es cada vez más reconocido, y se estima que ocurre anualmente en el 3-7% de los adultos mayores (de 65 años) y en el 4-10% de los adultos de alto riesgo.² Si bien las pruebas de VRS en el ámbito hospitalario son adecuadas, siguen siendo limitadas entre los pacientes ambulatorios, lo que indica la carga de enfermedad subestimada en esta población.³ En los EE.UU., se estima que >177 000 hospitalizaciones y 14 000 muertes son atribuibles al VRS en adultos >65 años anualmente,² lo que resulta en una alta carga económica.⁴ La gravedad de la infección entre los adultos aumenta con la edad, y el riesgo relativo de un resultado grave (hospitalización, neumonía) aumenta significativamente en los adultos infectados por el VRS 75 años.⁵

En la actualidad, las terapias contra el VRS solo tratan los síntomas de la enfermedad, que incluyen oxígeno suplementario, líquidos intravenosos y broncodilatadores.⁶ No hay vacunas ni antivirales aprobados para la prevención o el tratamiento de la infección por VRS en adultos, aunque la ribavirina se ha utilizado en adultos inmunocomprometidos infectados por VRS con resultados variables.⁷ La falta de intervenciones autorizadas contra el VRS presenta una necesidad insatisfecha de antivirales específicos para el VRS en fase de investigación, con varios inhibidores de moléculas pequeñas en desarrollo.⁸⁻¹¹ Hasta la fecha, ningún fármaco ha demostrado eficacia clínica.

El rilematovir (JNJ-53718678) es un inhibidor de molécula pequeña específico del VRS que se une a la glicoproteína de fusión en su conformación previa a la fusión, bloqueando la fusión de la membrana viral y la membrana plasmática de la célula huésped, lo que previene la infección viral de las células epiteliales del huésped.¹² Rilematovir mostró actividad antiviral y seguridad en un estudio de fase 2a controlado con placebo en adultos sanos de 18 a 45 años de edad que se sometieron a una provocación con VRS (NCT02387606).¹³

Se ha informado de una ventana de 3 días entre el inicio de los síntomas clínicos después de la infección por VRS y la carga viral máxima (VL) en individuos inmunocompetentes, lo que sugiere que el tratamiento antiviral contra el VRS requiere un inicio temprano para tener éxito.^{14,15} En el tratamiento de la enfermedad, la VL del VRS no se establece como un marcador sustituto de la eficacia clínica, ni ofrece una ventaja sobre los criterios de valoración clínicos debido a los cambios en

ambos que ocurren durante el mismo curso de tiempo. Sin embargo, los cambios en la VL del VRS pueden ser informativos para los estudios tempranos de fase 2 de rango de dosis.¹⁶

Los objetivos clínicos del tratamiento del VRS incluyen la mejoría de los síntomas y la reducción de la progresión a la enfermedad grave y las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Al igual que con la influenza, una herramienta validada de resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés), como el cuestionario de resultados informados por el paciente (RI-PRO, por sus siglas en inglés) y el cuestionario de intensidad e impacto de la infección respiratoria (RiiQTM, por sus siglas en inglés), que permita la evaluación integral de los síntomas del VRS, sería beneficiosa para la investigación clínica.¹⁷

Este estudio de fase 2a (NCT03379675) fue el primero en evaluar el efecto antiviral, los resultados clínicos (a través de medidas PRO) y la seguridad de rilmantovir en adultos no hospitalizados diagnosticados con infección por VRS dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas.

Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en adultos no hospitalizados diagnosticados de infección por VRS en 28 centros. El protocolo del estudio fue revisado por un comité de ética independiente o una junta de revisión institucional en cada centro.

Pacientes

Los pacientes elegibles fueron pacientes ambulatorios de 18 años con enfermedad respiratoria aguda y un diagnóstico de VRS por reacción rápida en cadena de la polimerasa (PCR) dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. Los pacientes con comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, asma, insuficiencia renal crónica) también fueron elegibles para la inscripción en el estudio. Tanto las personas con comorbilidades como los adultos mayores de 65 años se definieron como de alto riesgo de progresión de la enfermedad, y en adelante se denominaron adultos de alto riesgo) (Supplemental Materials (solo en la web) p 2–3).
Procedimientos

El estudio comprendió una visita de cribado/basal, un

periodo de tratamiento entre los días 1 y 8 y un periodo de seguimiento entre los días 9 y 28 [± 3] (figura 1).

El VRN RNA VL en las secreciones nasales se midió en un laboratorio central (Viroclinics-DDL, Países Bajos) mediante un ensayo cuantitativo de RT-PCR en muestras de hisopo de cornete medio, recogidas en el cribado, todos los días de tratamiento y en los días 14 y 21. Además, para los pacientes que seguían sintomáticos en el día 8, se recogieron hisopos diarios entre el día 9 y el día 13 hasta que el sujeto se volvió asintomático o hasta el día 13.

Los síntomas clave del VRS (definidos como: nariz congestionada, dolor de garganta, dificultad para respirar, opresión en el pecho, tos, mucosidad con tos y fatiga) se evaluaron a través de cuestionarios PRO (RI-PRO de 32 ítems o escala de síntomas RiiQ TM de 13 ítems) completados en el momento de la selección/línea de base, dos veces al día desde el día 1 hasta el día 14 y una vez al día desde el día 15 hasta el día 21 (Materiales complementarios (solo web) p 5). En las visitas programadas, los pacientes se sometieron a un examen físico, un electrocardiograma (ECG) por triplicado de 12 derivaciones y a la evaluación de los signos vitales y los parámetros de laboratorio.

La secuenciación de nueva generación (Illumina, EE.UU.) del gen F del VRS se realizó en muestras de hisopos de cornete medio basales y seleccionadas después de la línea de base (Viroclinics-DDL, Países Bajos). Los análisis de secuenciación de las cepas de VRS-A y VRS-B se centraron en las 20 posiciones de la proteína F de interés para los inhibidores de la fusión del VRS (posiciones 127, 138, 140, 141, 143, 144, 323, 338, 392, 394, 398, 399, 400, 401, 474, 486, 487, 488, 489 y 517) 18,19 (Supplementary Materials (solo web) p 7).

Resultados

Los criterios de valoración secundarios incluyeron: curso clínico de la infección por VRS evaluado por la duración y la gravedad de los síntomas de la infección por VRS, tiempo hasta la resolución (TTR) de los síntomas clave del VRS (según lo informado a través de la escala de síntomas RIPRO o RiiQTM) en la población de eficacia primaria (ITT-i) y tiempo para volver a la actividad habitual; seguridad y tolerabilidad.

Resultados

Pacientes

Se incluyeron un total de 72 pacientes, con 24 pacientes aleatorizados a cada grupo (población de seguridad). La población de eficacia primaria comprendió 66 pacientes cuya infección por VRS fue confirmada mediante análisis de PCR: infectados por intención de tratar (población ITT-i) (Supplemental Materials (solo web) Figura A1, p 10). Las características basales fueron, en general, similares entre los grupos (población ITT-i: Tabla 1).

Eficacia clínica

Las estimaciones de KM para la mediana (IC del 90%) TTR de los síntomas clave del VRS fueron más cortas con rilematovir 500 mg (7,1 [5,03; 11,43] días) y 80 mg (7,6 [5,93; 8,32] días) que con placebo (9,6 [5,95; 14,00] días). En los pacientes con inicio de síntomas 3 días, el TTR fue de 8,0, 7,6 y 11,8 días en los grupos de rilematovir 500 mg, 80 mg y placebo, respectivamente (figura 4B). Por el contrario, las estimaciones de la KM para la mediana de TTR de los síntomas clave del VRS en pacientes con >3 días desde el inicio de los síntomas fueron de 5,1 y 8,5 días para rilematovir 500 mg y 80 mg, respectivamente, y de 5,0 días para placebo. Los adultos de alto riesgo tenían estimaciones de la GC para la mediana de TTR de 15,0 días (rilematovir 500 mg) y 8,2 días (rilematovir 80 mg), mientras que estas estimaciones de la GC no pudieron calcularse para placebo debido al número limitado de pacientes. En adultos sin riesgo alto, el TTR de los síntomas clave del VRS fue de 5,3, 7,4 y 8,9 días en los pacientes que recibieron rilematovir 500 mg, 80 mg y placebo, respectivamente.

Los AATE fueron notificados por 27 (56,3%) pacientes en el conjunto de análisis de seguridad que habían recibido al menos una dosis de 500 mg (9/24; 37,5%) u 80 mg (18/24; 75,0%) de rilematovir, o placebo (15/24; 62,5%) (Supplemental Materials (solo web) Tabla A1, p 12). Todos los AAET fueron de gravedad de grado 1 (leve) o 2 (moderado), excepto un único TEAE de grado 3 (infección bacteriana) en el grupo de placebo.

Discusión

Este fue el primer estudio piloto de fase 2a para explorar la actividad antiviral, los resultados clínicos, la seguridad y la tolerabilidad de rilematovir a dos niveles de dosis frente a placebo en pacientes ambulatorios adultos infectados con VRS. Se determinó que el cambio medio desde el inicio en la VL DE ARN del VRS fue similar entre los tratados con 500 mg u 80 mg de

rilematovir o placebo. Sin embargo, en la población general de ITT-i, la mediana de la estimación de la KM del tiempo hasta la primera confirmación de la VRN VL DE ARN indetectable se redujo en aproximadamente 1 día en el grupo de rilematovir de 500 mg en relación con el placebo. El efecto fue más pronunciado en la población con inicio de los síntomas 3 días al inicio del tratamiento, con la mediana de la estimación de KM del tiempo hasta la primera VLA de ARN de VRS indetectable confirmada reducida en aproximadamente 2 días en el grupo de rilematovir 500 mg en relación con el placebo. Los títulos de anticuerpos séricos anti-VRS antes o después del inicio del estudio no se determinaron antes ni después de la enfermedad, por lo que no fue posible correlacionar el ARN del VRS con una exposición previa. Al evaluar el curso clínico de la infección, ambas dosis de rilematovir redujeron la mediana de la estimación de la KM de TTR de los síntomas clave del VRS en comparación con placebo en la población general de ITT-i, con una reducción de 2,5 días en el grupo de rilematovir de 500 mg y de 2 días en el grupo de 80 mg. Este efecto también fue evidente en los pacientes con inicio de los síntomas 3 días, con la mediana de la estimación de la MTT reducida en 3,8 días en el grupo de rilematovir de 500 mg y en 4,2 días en el grupo de rilematovir de 80 mg, en relación con el placebo. Estos criterios de valoración secundarios parecen indicar que el tratamiento antiviral temprano puede mejorar los resultados de la enfermedad por VRS. Ambos hallazgos sugieren que, al igual que en el caso de la gripe, los efectos positivos de los antivirales contra el VRS pueden ser mayores cuando se administran en forma temprana en la primera presentación de signos y síntomas clínicos de infección.^{6,14,20} La importancia de la intervención temprana se ve corroborada por los resultados de un estudio de fase 2 controlado con placebo en receptores de trasplante de células hematopoyéticas (NCT02254408) infectados por el VRS, en el que el inhibidor de la fusión del VRS presatovir no pudo demostrar un efecto antiviral significativo ni reducir las complicaciones del tracto respiratorio inferior en pacientes con inicio de síntomas 7 días; y los análisis posteriores revelaron tendencias hacia tasas reducidas de complicaciones del tracto respiratorio inferior en un subgrupo de pacientes con 4 días de inicio de los síntomas.²¹ Por el contrario, en un estudio de fase 2b de adultos hospitalizados con VRS, una dosis única de 200 mg de presatovir oral no redujo significativamente la LV ni mejoró los resultados clínicos en pacientes aleatorizados dentro de los 5 días posteriores al inicio

de los síntomas.²² Dado que no se han establecido criterios de valoración definitivos de eficacia para los ensayos clínicos que evalúan los tratamientos contra el VRS, las mejoras clínicas en los signos y síntomas del VRS se valoran y recomiendan como criterios de valoración importantes en los ensayos clínicos del VRS.¹⁶ Dado que los síntomas clave del VRS determinan la gravedad de la enfermedad y la carga clínica, se seleccionó su TTR como criterio de valoración secundario y se evaluó mediante la escala de síntomas RI-PRO y RiiQTM. El cuestionario RI-PRO se basó en el FLU-PRO© que previamente demostró validez y confiabilidad en pacientes con influenza, aunque sus 32 síntomas no se reportan todos en adultos con VRS.^{23,24}

Las diferencias frente a placebo en las medias de LS en el cambio desde el inicio en la puntuación de los síntomas clave del VRS fueron mínimas para ambos grupos de dosis de rilematovir. Esto puede explicarse por la inclusión de la categoría de inicio de síntomas (3 o >3 días) como covariable en el modelo.

La aparente estrecha ventana de oportunidad para el tratamiento antiviral desde el inicio de los síntomas pone de relieve el papel del diagnóstico precoz en el establecimiento de un tratamiento eficaz contra el VRS.^{14,25} Las pruebas diagnósticas rápidas y la identificación temprana de patógenos virales pueden conducir a una prescripción óptima de antivirales, una reducción de la presentación repetida para la atención médica, una menor progresión a una enfermedad grave, una mejor administración de antibióticos y la implementación de medidas de control de infecciones para prevenir una mayor transmisión.^{18,26}

Se dispuso de datos pareados de secuenciación basal y posbasal de 36/44 pacientes tratados con rilematovir (conjunto de análisis ITT-i). Dos de estos 36 (5,6%) pacientes, uno en cada grupo de dosis, presentaron sustituciones emergentes de aminoácidos que ocurrieron en las posiciones de la proteína F del VRS asociadas con resistencia in vitro al rilematovir. La sustitución T400I, que se observó en ambos pacientes, es una sustitución asociada a la resistencia a presatovir observada emergente en los estudios de fase 2 de presatovir.¹⁸ La tasa relativamente baja de sustituciones emergentes del tratamiento en las posiciones asociadas a la resistencia observada en este estudio, que comprende una población de pacientes adultos inmunocompetentes infectados por el VRS, está en línea con los datos de los estudios de fase 2 de presatovir que informaron una baja tasa de resistencia

emergente al tratamiento en pacientes adultos hospitalizados infectados por el VRS (1,3%); las tasas fueron más altas en los pacientes inmunocomprometidos infectados por el VRS con trasplante de células madre hematopoyéticas (11,2-20,7%).¹⁸

El rilematovir fue bien tolerado por esta población en ambos niveles de dosis: no hubo muertes ni AATE graves. La mayoría de los EA fueron leves y se resolvieron durante el período de estudio.

Este es el primer conjunto de datos en pacientes ambulatorios adultos infectados por el VRS que sugiere un beneficio clínico potencial en el tiempo hasta la resolución de los síntomas del VRS. En virtud de un protocolo de fase 2a, el tamaño de la muestra fue pequeño, lo que afectó la capacidad de extraer conclusiones finales, especialmente en los subgrupos.

Conclusiones

Los resultados de este estudio proporcionan los primeros datos que sugieren el beneficio clínico potencial de rilematovir en pacientes ambulatorios adultos infectados con VRS, incluido un número limitado de adultos de alto riesgo. Este estudio proporciona una prueba de concepto del papel de los inhibidores orales de la fusión del VRS en el tratamiento de la infección por el VRS en adultos y conocimientos sobre posibles criterios de valoración en futuros estudios para la terapéutica del VRS. Si bien Janssen Pharmaceuticals ha tomado la decisión estratégica de interrumpir el desarrollo de rilematovir, los datos actuales reflejan la necesidad de una mayor evaluación de los inhibidores de la fusión del VRS solos o en combinación con otros antivirales en el tratamiento de la infección por VRS.