Quaderno

Supplemento n°1 alla rivista ReadFiles n°4 dicembre 2023. Anno 24 diReadfiles

- B/F/TAF nei pazienti naive e nei difficult to treat
- B/F/TAF come optimization strategy
- Lenacapavir nei pazienti HTE
- Focus su comorbidità e qualità della vita

EACS 2023: verso un successo terapeutico duraturo nel tempo

19th European AIDS Conference, 18-21 October 2023 Warsaw (PL)

Con la sponsorizzazione non condizionante di
GILEAD
Creating Possible

Introduzione

L'attuale era dell'infezione da HIV è caratterizzata da un efficace e persistente successo virologico correlato ad un ampio utilizzo di regimi contenenti inibitori dell'integrasi di seconda generazione ed in gran parte co-formulati in regimi a compressa singola (STR). Sul versante epidemiologico assistiamo ad un calo delle nuove diagnosi grazie al positivo effetto della terapia antiretrovirale efficace (TasP) e della profilassi pre-esposizione (PrEP), ma più della metà delle nuove diagnosi presentano una immunodeficienza avanzata.

Il ruolo degli inibitori dell'integrasi nelle differenti linee terapeutiche della cART è divenuto nel corso degli ultimi anni fondamentale, contribuendo in maniera importante al successo virologico persistente associato ad ottima tollerabilità con bassa tossicità.

Le linee guida internazionali forniscono indicazioni sui regimi raccomandati nelle diverse linee terapeutiche in base ai risultati ottenuti nei principali trial clinici e da diversi anni pongono i regimi includenti gli inibitori dell'integrasi tra quelli raccomandati.

Numerosi studi presentati all'EACS di Varsavia hanno evidenziato la grande efficacia e l'ottima tollerabilità di bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) sia in pazienti naive che in pazienti virologicamente soppressi confermando la grande versatilità di questo regime. Anche sotto il profilo della tollerabilità e tossicità sono stati presentati studi di real life che hanno confermato gli ottimi risultati ottenuti da B/F/TAF nei trial registrativi. Ottimizzare un regime terapeutico si sovrappone al concetto di "ritagliare" la terapia in base alle caratteristiche di ogni paziente al fine di garantire un successo terapeutico duraturo nel tempo.

L'elevata barriera genetica rappresenta una garanzia per un successo duraturo di un regime terapeutico: questa è una caratteristica importante di B/F/TAF come dimostrato dagli studi virologici che mostrano pochi fallimenti virologici e pochissime insorgenze di resistenze anche in pazienti falliti ad altri regimi terapeutici.

Per i pazienti HTE (heavily treatment-experienced) la disponibilità di lenacapavir, inibitore del capside long acting, rappresenta una nuova opzione che può garantire il successo virologico anche in presenza di resistenza a più classi di farmaci.

Sergio Lo Caputo

B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

a cura di ***Emanuele Focà***

Bictegravir versus Dolutegravir based three drug regimens in the setting of Rapid ART Initiation. *Cervo A et al. eP.A.023*

L'importanza dell'inizio precoce della ART

Intervista a **Emanuele Focà**

Uno studio presentato ad EACS ha valutato gli outcome di risposta virologica e durability dei regimi contenenti bictegravir (BIC) o dolutegravir (DTG) in triplice terapia in persone con nuova diagnosi di HIV (PWH) nel contesto della rapid ART.

Nell'analisi sono state incluse tutte le PWH naive al trattamento che hanno iniziato un regime a tre farmaci (3DR) con DTG o BIC entro 7 giorni dagli esami viroimmunologici effettuati al basale, nel periodo compreso tra l'1 gennaio 2017 ed il 30 giugno 2022, presso la Struttura Complessa di Malattie Infettive dell'A.O.U. di Modena. La soppressione virologica (VS) e il fallimento virologico (VF) sono stati definiti come HIV-RNA <50 copie/ml entro 48 settimane e HIV-RNA >200 copie/ml confermato dopo VS, rispettivamente. La durability è stata definita come il tempo all'interruzione del regime 3DR. L'analisi di Kaplain Meier è stata utilizzata per il tempo al fallimento del trattamento (TF), definito come assenza di VS, VF o interruzione per tossicità; i predittori di TF sono stati analizzati mediante regressione logistica e di Cox.

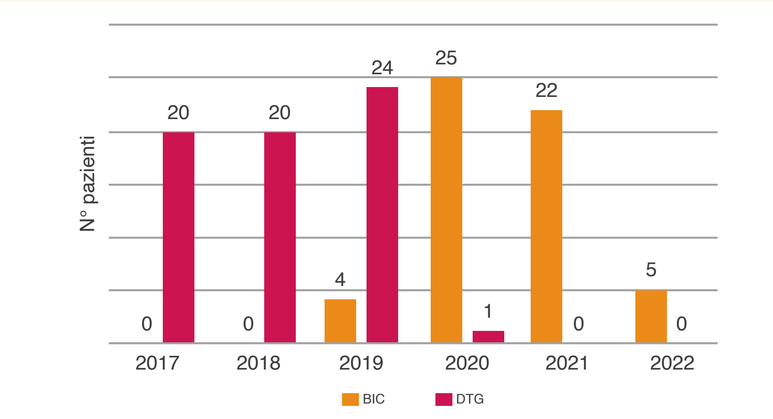
Regimi BIC based *vs* DTG based

Il commento di **Emanuele Focà**

In totale sono stati inclusi 111 individui, 65 (59%) in rapid ART con un regime contenente DTG e 46 (41%) con un regime contenente BIC (**Figura 1**).

Il tempo mediano di inizio della ART è stato di 0 giorni (IQR 0-1). Non sono state riscontrate RAM maggiori al basale. Il 43,1% e il 21,7% dei soggetti ha interrotto il regime basato su DTG e BIC, rispettivamente (p= 0,010): il tempo mediano di interruzione è stato di 9 (IQR 3-23) vs 26 (IQR 5-41) settimane, (p= 0,131). Tra i 95 soggetti che non hanno interrotto, il 96,3% e l'85,0% ha raggiunto la VS nel gruppo DTG e BIC, rispettivamente (p=0,066), ma dopo l'aggiustamento per l'HIV-RNA basale, non è stata riscontrata alcuna differenza (p=0,205). Un soggetto in ciascun gruppo ha avuto un VF, senza la comparsa di nuova RAM.

Figura 1 **Triplice terapia contenente BIC o DTG in base all'anno di avvio della rapid ART**



B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

Bictegravir versus Dolutegravir based three drug regimens in the setting of Rapid ART Initiation. *Cervo A et al. eP.A.023*

Non è stata riscontrata alcuna differenza tra il gruppo BIC e il gruppo DTG 3 DR analizzando il tempo al TF (p= 0,462), come mostrato nella **figura 2**.
L'analisi dei predittori di TF (n= 23) non mostra alcuna differenza tra il gruppo DTG ed il gruppo BIC, mentre l'HIV-RNA >1.000.000 copie/ml al basale era associato a TF (**Tabella 1**).
In un contesto di rapid ART in real life, i regimi a tre farmaci basati su DTG e su BIC sono risultati entrambi efficaci. La triplice terapia DTG-based è stata principalmente interrotta a favore di un regime a compressa singola (STR). La minore probabilità di soppressione virologica alla settimana 48 nel gruppo BIC è stata confusa dall'elevata viremia al basale. Infatti, una carica virale elevata al basale è risultata associata a un rischio maggiore di fallimento del trattamento.

Figura 2 Tempo al fallimento del trattamento in base al farmaco anchor

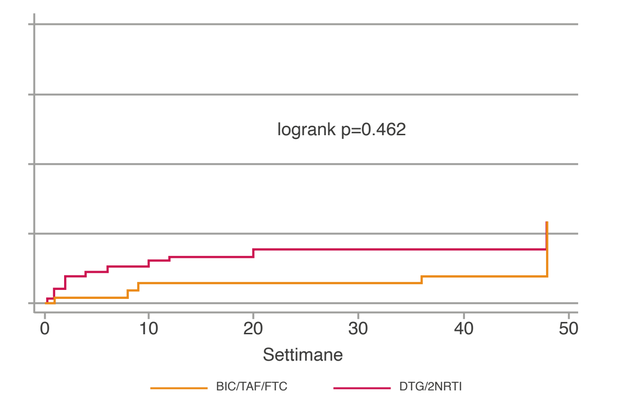


Tabella 1 Predittori di fallimento terapeutico valutati mediante regressione logistica e regressione di Cox

	Analisi univariata			Regressione logistica			Regressione di Cox		
	OR	IC 95%	P	aOR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
DTG vs BIC	0.90	0.35-2.27	0.824	1.00	0.38-2.06	0.999	1.45	0.63-3.35	0.386
DTG RNA >1000000	3.41	1.12-10.60	0.030	3.41	1.12-10.38	0.031	2.37	0.97-5.78	0.055

B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

I dati dalla coorte SCOLTA

Il commento di **Emanuele Focà**

Comparative Efficacy and Safety of TAF/FTC/BIC, TAF/FTC+DTG, and TDF/FTC+DTG in Naive People with HIV: results from the SCOLTA Cohort.

De Vito A et al. e P.A.082

Ad EACS lo studio osservazionale presentato da *De Vito e coll.* ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità delle triplici terapie TAF/FTC/BIC, TAF/FTC+DTG, e TDF/FTC+DTG in PLWH naive. Sono stati analizzati i dati della coorte multicentrica SCOLTA (*Surveillance Cohort Long Term Toxicity Antiretrovirals*), il cui database include tutti gli individui naive che iniziano il trattamento con TAF/FTC/BIC, TAF/FTC+DTG o TDF/FTC+DTG, e sono state raccolte le informazioni demografiche, i fattori di rischio per l'infezione da HIV, i dati viroimmunologici e le cause di interruzione del trattamento.

Nello studio sono state incluse 329 PLWH, 152 (46,4%) trattate con TAF/FTC/BIC, 95 (28,6%) con TAF/FTC+DTG, e 83 (25,0%) con TDF/FTC+DTG. I dati demografici, le caratteristiche virologiche ed immunologiche delle 329 PLWH sono riassunti nella **tabella 1**.

A un anno, il 91,4% delle PLWH nel gruppo TAF/FTC/BIC, il 93,7% nel gruppo TAF/FTC+DTG ed il 97,6% nel gruppo TDF/FTC+DTG avevano un HIV-RNA <50 copie/mL senza una differenza statisticamente significativa. Dopo analisi multivariata con aggiustamento per la carica virale al basale, conta cellulare dei CD4 al basale, età e sesso, non sono state osservate differenze tra i tre gruppi.

Tabella 1 Caratteristiche di 329 PLWH naive, in base al trattamento

Caratteristiche basali	Totale (329)	TAC/FTC/BIC (152)	TAC/FTC+DTG (95)	TDF/FTC+DTG (82)	valore p
Età, anni, media DS	42.5±12.3	42.6±12.4	43.0±12.7	41.6±11.8	0.73
Uomini, n (%)	264 (80.2)	118 (77.6)	76 (80.0)	70 (85.4)	0.36
Etnia caucasica, n (%)	284 (86.3)	130 (85.5)	79 (83.2)	75 (91.5)	0.25
Fattori di rischio per HIV, n (%)					0.011
Eterosessuale	129 (39.2)	62 (40.8)	45 (47.4)	22 (26.8)	
MSM	137 (41.6)	68 (44.7)	36 (37.9)	33 (40.2)	
PWID	24 (7.3)	8 (5.3)	6 (6.3)	10 (12.2)	
Altro	39 (11.9)	14 (9.2)	8 (8.4)	17 (20.7)	
Fumo, n (%)	112 (34.0)	51 (33.6)	32 (33.7)	29 (35.4)	0.21
Stadio CDC, n (%)					0.012
A	193 (58.7)	102 (67.1)	52 (54.7)	39 (47.6)	
B	62 (18.8)	20 (13.2)	18 (18.9)	24 (29.3)	
C	72 (21.9)	28 (18.4)	25 (26.3)	19 (23.2)	
HCV-Ab positivi*, n (%)	28 (8.4)	9 (5.8)	10 (10.5)	9 (10.8)	0.28
HBsAg positivi**, n (%)	12 (3.6)	5 (3.2)	2 (2.1)	5 (6.0)	0.32
HIV-RNA, n (%)					
<100'000	169 (50.9)	86 (55.8)	43 (45.3)	40 (48.2)	0.42
100'000-500'000	98 (29.5)	41 (26.6)	29 (30.5)	28 (33.7)	
>500'000	65 (19.6)	27 (17.6)	23 (24.2)	15 (18.1)	
Conta CD4 cell/mm^3, n(%)					
<200	136 (41.0)	57 (37.0)	45 (47.4)	34 (41.0)	0.58
200-350	51 (15.4)	25 (16.2)	12 (12.6)	14 (16.9)	
>350	145 (43.6)	72 (46.8)	38 (40.0)	35 (42.1)	
Mediana (IQR)	273 (93-497)	315 (88.5-500)	223 (78-435)	268.5 (100-559)	0.50
Conta CD8 cell/mm^3, n(%)	818.5 (558-1181)	812 (568.5-1189.5)	873 (552-1167.5)	837 (559-1227)	0.88
CD4/CD8, Mediana (IQR)	0.3 (0.1-0.6)	0.3 (0.2-0.6)	0.2 (0.1-0.6)	0.3 (0.2-0.5)	0.37

**14, mancanti; **21, mancanti; TAF, tenofovir alafenamide fumarato; FTC emtricitabina; BIC, bictegravir; TDF, tenofovi disoproxil fumarato; DTG, dolutegravir; DS, deviazione standard; MSM, uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (men who have sex with men); PWID, persone che usano sostanze per via iniettiva (people who inject drugs); CDC, Centers for Disease and Control and Prevention; IQR, scarto interquartile.*

B/F/TAF nei pazienti naive e nei difficult treat

B/F/TAF come optimization strategy

Lenacapavir nei pazienti HTE

Focus su comorbidità e qualità della vita

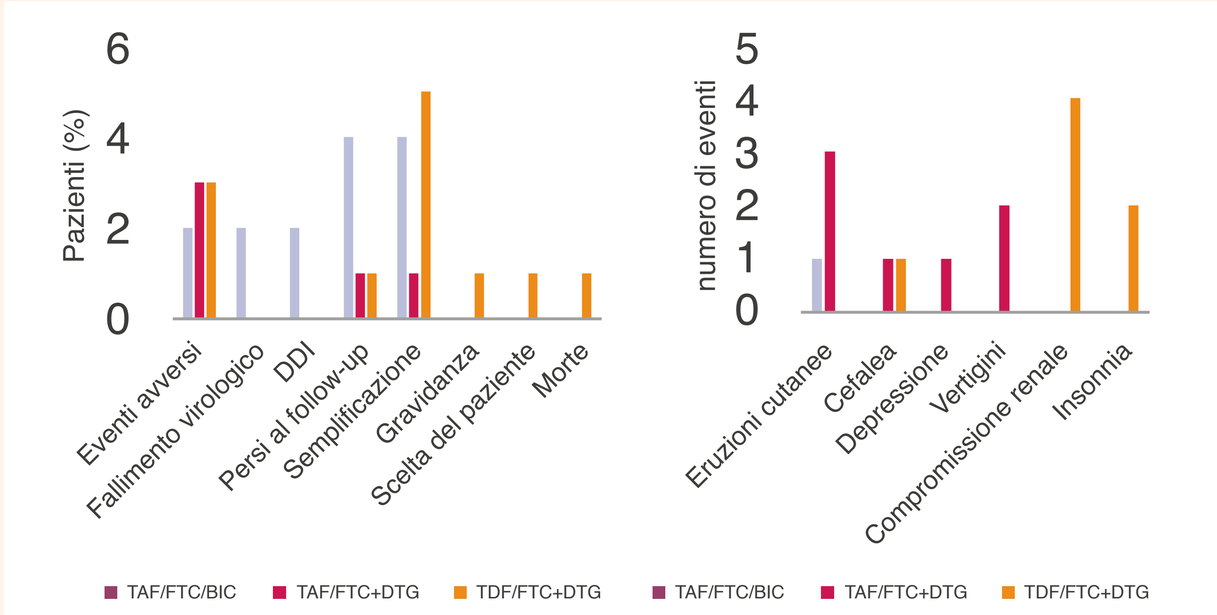
B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

Comparative Efficacy and Safety of TAF/FTC/BIC, TAF/FTC+DTG, and TDF/FTC+DTG in Naive People with HIV: results from the SCOLTA Cohort.

De Vito A et al. e P.A.082

La percentuale più alta di interruzioni del trattamento è stata registrata nel gruppo TDF/FTC+DTG (n=12; 14,6%). All'analisi multivariata non sono state riscontrate differenze tra i tre gruppi. Per quanto riguarda gli effetti avversi, pochi pazienti hanno riportato eventi avversi di grado 3-4 (**Figura 1**).
I dati mostrano che le triplici terapie TAF/FTC/BIC, TAF/FTC+DTG e TDF/FTC+DTG hanno un'efficacia paragonabile in termini di virosoppressione, risposta immunologica, e sicurezza nelle PLWH naive.

Figura 1 **Causa di interruzione in 329 pazienti PLWH naive che hanno iniziato il trattamento antiretrovirale. Eventi avversi di grado 3 e 4**



B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

B/F/TAF come strategia di rapid ART

Il commento di **Emanuele Focà**

Bictegravir/Emtricitavine /Tenofovir alafenamide as first line treatment in naïve HIV patients in a rapid initiation model of care: BIC NOW clinical trial.

Hidalgo Tenorio C et al. e P.A.098

Per ridurre il numero di nuove diagnosi di HIV sono state implementate diverse strategie, come la PrEP o l'inizio rapido della ART. Gli obiettivi di questo studio erano analizzare l'efficacia, la sicurezza, la soddisfazione e l'aderenza dei pazienti al regime BIC/FTC/TAF come modello di test and treat a 48 settimane. In questo studio di Fase IV, multicentrico, in aperto, a braccio singolo, sono stati arruolati 208 partecipanti adulti, da dicembre 2020 a giugno 2022, con un follow-up al basale, a 4, 24 e 48 settimane. L'età media era di 35,8 anni, l'87,5% dei soggetti era di sesso maschile, con una conta mediana dei CD4 di 579,4 cellule/uL (il 22.1% aveva una conta dei CD4<200 cellule/uL), la carica virale (VL) era di 5.6 $\log_{10}$ copie/mL (43,3%VL>100.000 copie/mL) e il 22,6% era AIDS defining. Il 4,3% presentava una coinfezione da HBV (**Tabella 1**). L'aderenza al trattamento è stata valutata utilizzando il questionario SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*). Il 98.6% dei pazienti (n=205) iniziava entro un giorno la terapia con BIC/FTC/TAF, ed il 100% entro una settimana.

Gli outcome a 48 settimane mostrano un'efficacia virologica (VL< 50 copie/mL) del 98.3%. Diciannove (10.7%) sono i blip riportati in corso di follow-up, nessun evento avverso ha portato alla discontinuazione del regime di trattamento e solo 3 (1.7%) sono stati i fallimenti virologici (**Tabella 2**).

Tabella 1 **Caratteristiche della popolazione**

Dati al basale	n=208
Età (anni), media (± DS)	35.8 (10.9)
Uomini, n (%)	182 (87.5)
Test & Treat	208 (100)
• ARV dal 1° giorno, n (%)	205 (98.6)
• ARV 1° settimana, n (5%)	208 (100)
Nadir CD4 (DS) media (±DS)	579.4 (266.3)
Carica virale HIV, log10, mediana (IQR)	5.6 (6.2)
• CV> 100.000 cop/mL	90 (43.3)
Rapporto CD4, (cel/uL), media (± DS)	393.5 (252.3)
• CD4< 200 cel/uL, n(%)	46 (22.1)
Rapporto CD4/CD8, media (± DS)	0.43 (0.29)
Storia di AIDS (A3, B3, C), n (%)	47 (22.6)
Coinfezione da HBV, n (%)	9 (4.3)
HCV IgG positività, n (%)	5 (2.4)
Fumo, N (%)	88 (42.3)
Fattori di rischio per HIV, n (%)	
• Eterosessuali	55 (26.4)
• MSM	146 (70.2)
• Ex-PWID	2 (0.9)
• Altro	5 (2.4)

B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

Bictegravir/Emtricitavine /Tenofovir alafenamide as first line treatment in naïve HIV patients in a rapid initiation model of care: BIC NOW clinical trial.

Hidalgo Tenorio C et al. e P.A.098

Il peso, l'indice di massa corporea e la circonferenza addominale sono aumentati (basale vs 48w) (76 Kg (IQR: 69-81) vs 77,3 (IQR: 67-88) [p=0,0001]; 25 (IQR:23,1-26,5) vs 25 (IQR:22,9-28,6) [p=0,0001]; 78 (IQR:74-89) vs 87(IQR:80-97) cm [p=0,0001], rispettivamente) (**Tabella 3**). Durante il follow-up, non ci sono stati cambiamenti clinicamente rilevanti in termini di aderenza o di soddisfazione nei confronti della terapia.

Nel complesso questi dati dimostrano che BIC/FTC/TAF rappresenta un'opzione terapeutica adeguata, molto efficace e ben tollerata per l'inizio rapido della ART nei soggetti naive.

Tabella 2 **Risultati a 48 settimane**

Persi al follow-up, n (%)	30 (14.4)
Analisi intention-to-treat (ITT)	N = 208
• Carica virale <50 copie/mL, n (%)	175 (84.1)
Per-Protocol	N = 178
• Carica virale <50 copie/mL, n (%)	175 (98.3)
• Carica virale <100 copie/mL, n (%)	178 (100)
Carica virale HIV, log10, mediana (IQR)	5.6 (6.2)
Blip durante il follow-up, n (%)	19 (10.7)
Fallimento virologico	3 (1.7)
Aderenza (%), mediana (IQR)	100 (90-100)
Soddisfazione (%), mediana (IQR)	90 (80-95)
Eventi avversi, n (%)	
• **Grado 3-4,** n (%)	0
• **EA causa di interruzione del farmaco**, n (%)	0

Tabella 3 **Dati analitici e antropometrici (basale e 48 settimane)**

Dati al basale	n=208	48 settimane	P*
CD4 (copie/mL), media ± DS	579±266.4	707±424.8	0.0001
Rapporto CD4/CD8, media ± DS	0.43±0.29	0.84±0.57	0.0001
Clearance della creatinina (mL/h), media ± DS	111±15.3	97.7±16.4	0.0001
Colesterolo totale (mg/dL), media ± DS	157.6±35.7	172.8±35.1	0.0001
Colesterolo HDL (mg/dL), media ± DS	41.6±10.9	47.9±13.8	0.0001
Colesterolo LDL (mg/dL), media ± DS	102.1±47.9	106±32.5	0.09
Rapporto TC/HDL, media ± DS	4.4±4.9	3.9±1.08	0.061
Trigliceridi (mg/dL), media ± DS	105.2±49.2	120.8±79.3	0.03
Bilirubina (mg/dL), media ± DS	0.6±0.3	1.1±6.7	0.1
GPT (UI/dL), media ± DS	43.2±76.8	24±14	0.0001
GGT (UI/dL), media ± DS	42.7±63.7	34.5±53	0.035
FA (UI/dL), media ± DS	79.9±43.5	81±25.6	0.006
Peso (kg), mediana (IQR)	76(69-81)	77.3 (67-88)	0.0001
Indice di massa corporea, mediana (IQR)	25 (23.1-26.5)	25 (22.9-28.5)	0.0001
Circonferenza addominale (cm), mediana (IQR)	78 (74-89)	87 (80-97)	0.0001

B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

BIC/F/TAF vs DRV/c/F/TAF nel contesto dell'avvio rapido della ART

Il commento di
Emanuele Focà

A randomised control trial of BIC/F/TAF vs DRV/c/F/TAF in the context of HIV test and treat. *Xhikola A et al. e P.A.087*

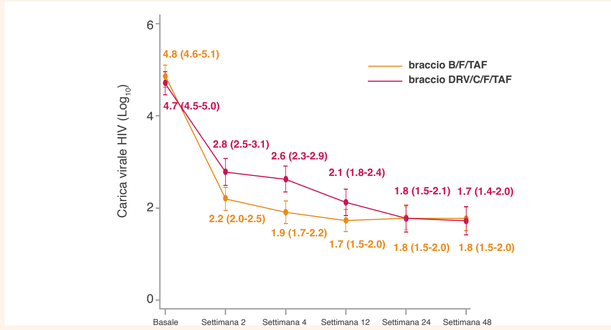
Ad EACS *Xhikola e coll.* hanno presentato uno studio a due bracci, in aperto, multicentrico e randomizzato, che ha confrontato bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (BIC/F/TAF) vs darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide (DRV/c/F/TAF) in un setting di rapid start. I soggetti partecipanti avevano un inizio rapido della terapia entro 14 giorni dalla diagnosi di HIV-1 senza screening/risultati di laboratorio al basale. Nello studio sono stati inclusi 36 pazienti, 19 sono stati randomizzati al braccio BIC/F/TAF e 17 al braccio DRV/c/F/TAF. Il tempo dalla diagnosi confermata di HIV all'inizio della ART (media, ±SD) era di 7,9 (±3,7) giorni (**Tabella 1**). L'endpoint primario era la virosoppressione (HIV-RNA <50 copie/mL) alla settimana 12, in base alla variazione media ponderata nel tempo del $\log_{10}$ dell'HIV-RNA registrato nei test di carica virale dall'inizio del trattamento alla settimana 12, utilizzando il test di Wilcoxon rank-sum a due campioni. La diminuzione media ponderata nel tempo di $\log_{10}$ dell'HIV-RNA dall'inizio del trattamento alla settimana 12 è stata significativamente maggiore nel braccio BIC/F/TAF rispetto al braccio DRV/c/F/TAF (3,1 vs 2,6 $\log_{10}$ copie/mL p<0,001) (**Figura 1**). Entrambi i regimi sono stati ben tollerati con eventi avversi (AE) poco frequenti, rappresentati in gran parte da AE gastrointestinali di grado 1, in particolare nausea. Non sono stati osservati AE di grado 3-4. Un paziente si è ritirato dallo studio; 3 sono stati persi al follow-up, tutti nel braccio DRV/c/F/TAF. In questo primo studio di confronto "testa a testa" tra BIC/F/TAF e DRV/c/F/TAF nel contesto dell'avvio rapido della ART, il declino dell'HIV-RNA dal basale alla settimana 12 è risultato significativamente più rapido per BIC/F/TAF rispetto a DRV/c/F/TAF ed associato ad una buona tollerabilità.

Tabella 1 Dati demografici al basale dei 36 pazienti

Età (anni) (media, range)	35 (22-76) y
Genere (uomini:donne)	34:2
Etnia bianca (n, %)	19 (53%)
HIV-RNA (media ± DS)	4.79 (± 0.87) $\log_{10}$ copie/mL
CD4 (media ± DS)	505 (±253) cellule/mm³
Resistenza trasmessa*	
Qualsiasi principale	12
NNRTI	7
NRTI	5
PI	1

*Presenza di mutazioni importanti della trascrittasi inversa o della proteasi coerente con la resistenza ai farmaci trasmessi, determinata utilizzando la banca dati sulla resistenza all' HIV di Stanford. 1 campione non è riuscito ad amplificare.

Figura 1 Log_{10} medio dell'HIV-RNA alla settimana 48



B/F/TAF nei pazienti naive e nei difficult treat

B/F/TAF come optimization strategy

Lenacapavir nei pazienti HTE

Focus su comorbidità e qualità della vita

B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

Assessing Phenotypic Effect of Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI)-Based Resistance Substitutions Linked to Failures on Cabotegravir. *D'Antoni ML et al. e P.B1.021*

Resistenza agli INSTI e successive opzioni terapeutiche

Intervista a **Emanuele Focà**

Le attuali linee guida internazionali raccomandano i farmaci inibitori dell'integrasi (INSTI) come terapia iniziale e di switch nelle persone con HIV (PWH). Data la disponibilità di nuovi agenti antiretrovirali in formulazione iniettabile long acting come cabotegravir (CAB), è necessario comprendere come i profili di resistenza di questi ultimi possano influenzare le successive opzioni terapeutiche.

Resistenza a CAB e successive opzioni terapeutiche

Il commento di **Emanuele Focà**

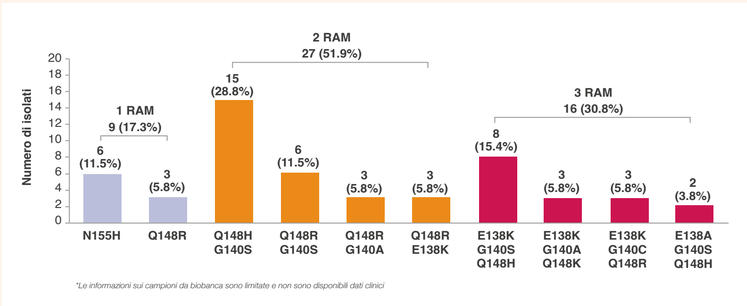
Lo studio presentato ad EACS da *D'Antoni e coll.* ha valutato il potenziale effetto dei pattern di resistenza agli INSTI (comprendenti le mutazioni Q148K/R, N155H, R263K, G118R, E138A/K e G140A/S), documentati nei fallimenti virologici a CAB e/o nelle sieroconversioni PrEP, sull'attività antivirale di altri INSTI come bictegravir (BIC) ed elvitegravir (EVG).

I test di resistenza antivirale sono stati eseguiti utilizzando isolati clinici di pazienti (n = 52) con profili virali simili a quelli di coloro che avevano precedentemente fallito un regime contenente CAB (**Figura 1**).

La maggior parte dei campioni di HIV presentava più di una mutazione di resistenza agli INSTI, simili a quelle osservate dopo il fallimento del trattamento con CAB. Tutti i campioni di HIV presentavano mutazioni di resistenza agli INSTI, la maggior parte delle quali con 2 o 3 mutazioni di resistenza.

Gli isolati clinici con modelli di mutazioni associate alla resistenza (RAM) simili a quelli osservati per la resistenza a CAB hanno mostrato aumenti significativi delle variazioni di ripiegamento della concentrazione inibitoria semimassimale (IC50), che hanno significativamente ridotto la sensibilità a EVG e, in misura minore, a BIC.

Figura 1 **Mutazioni associate a resistenza agli INSTI da isolati clinici* (N = 52)**



B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

Assessing Phenotypic Effect of Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI)-Based Resistance Substitutions Linked to Failures on Cabotegravir.

D'Antoni ML et al. e P.B1.021

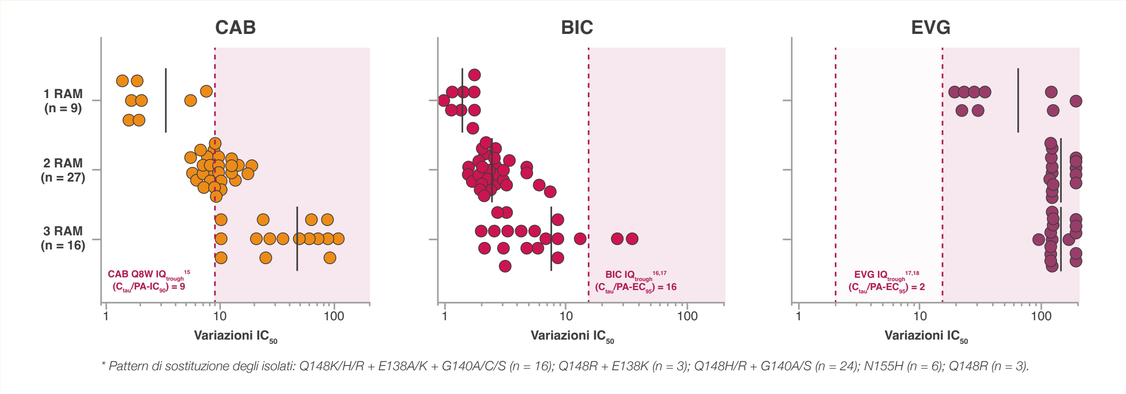
Questi dati suggeriscono che la resistenza associata a CAB influirà negativamente sull'efficacia dei regimi basati su EVG, compresi E/C/F/TDF e E/C/F/TAF, e potrebbe influire negativamente sull'efficacia dei regimi basati su BIC, compresi B/F/TAF (**Figura 2**).

Considerando i cutoff dei test clinici e biologici, gli isolati variavano nei livelli di sensibilità a BIC ed a EVG:

- il 54% degli isolati manteneva una sensibilità a BIC, il 40% manteneva una sensibilità parziale, ed il 6% manteneva una resistenza
- Il 100% degli isolati manteneva una resistenza a EVG (**Figura 3**).

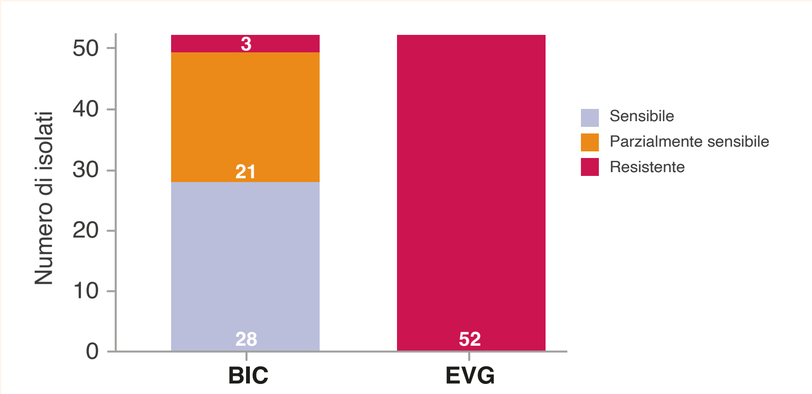
Questi dati rafforzano le raccomandazioni del 2023 del *Department of Health and Human Services* (DHHS) statunitense di testare la resistenza agli INSTI dopo il trattamento con CAB o il fallimento della PrEP ed evidenziano la necessità di un'attenta selezione dei regimi di trattamento successivi nelle persone che hanno sviluppato resistenza a CAB.

Figura 2 Variazioni dell'IC_{50} per isolati clinici* con pattern di RAM associate al fallimento di CAB



* Pattern di sostituzione degli isolati: Q148K/H/R + E138A/K + G140A/C/S (n = 16); Q148R + E138K (n = 3); Q148H/R + G140A/S (n = 24); N155H (n = 6); Q148R (n = 3).

Figura 3 Valutazione della sensibilità degli isolati a bictegravir e elvitegravir



B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

Gli outcome dopo il rebound virologico

Il commento di
Emanuele Focà

Restarting Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) After Virologic Rebound: A Pooled Analysis of Studies in People With HIV-1.

Pozniak A, et al. e P.B1.021

La gestione del rebound viremico dell'HIV-1 in assenza di resistenza al trattamento richiede il re-inizio della terapia ARV per recuperare la soppressione virologica. La maggior parte dei farmaci antiretrovirali è studiata per la loro capacità di sopprimere l'HIV-1 come terapia di prima linea o in persone che hanno già una soppressione virologica e stanno cambiando regime di trattamento. Ad EACS *Pozniak e coll.* hanno presentato una pooled analysis di 9 trial clinici di Fase 3, randomizzati e multicentrici, che prevedevano una extension phase in aperto con B/F/TAF in pazienti naive ed experienced per valutare gli outcome dopo il rebound virologico.

Gli endpoint dello studio erano: il numero di rebound [una o più cariche virali (VL) ≥ 1.000 c/mL dopo la soppressione virologica (< 50 c/mL), indicative di un'aderenza non ottimale], il tempo al rebound (tempo tra la data del primo HIV-1 RNA < 50 c/mL e la data del rebound), ed il tempo dal rebound alla nuova virosoppressione (tempo tra la data del rebound e la data del primo HIV-1 RNA < 50 c/mL dopo il rebound).

Nello studio sono stati inclusi 3.772 pazienti le cui caratteristiche demografiche e cliniche sono riassunte in **tabella 1**.

Tabella 1 Caratteristiche demografiche e cliniche al basale

Caratteristiche	Partecipanti con qualsiasi rebound virale n = 96	Partecipanti senza alcun rebound virale n= 3,672	P-value* (con o senza rebound virale)
Naive al trattamento, n (%)†	53 (55.2)	689 (18.8)	< 0.0001‡
In soppressione virologica, n (%)†	43 (44.8)	2983 (81.2)	
Età, anni, IQR mediana§	36 (26-46)	44 (33-53)	0.0029
Sesso alla nascita Maschile/Femminile	78 (81.3) / 18 (18.8)	2,724 (74.2) / 948 (25.8)	0.9915
Razza, n (%)¶ Indiani americani, nativi Alaska Nativi Hawaii o isole del Pacifico Asiatici Neri Bianchi Altri o non dichiarato	 2 (2.0) 5 (5.2) 51 (53.1) 34 (35.4) 4 (4.2)	 23 (0.6) 263 (7.2) 1,287 (35.1) 1,870 (51.1) 229 (6.2)	< 0.0001‖
Ispanici o Latini, n (%)¶	21 (21.9)	660 (18.0)	0.5881
HIV1.RNA <50 copie/mL, n (%)§	40 (41.7)	2,937 (80.0)	0.0051
Conta CD4, cellule/μL, mediana (IQR)	487 (324-738)	645 (463-855)	0.1095
Conta CD4 <200 cellule/μL, n (%)§	17 (17.7)	145 (3.9)	0.0040

*Totale N = 3.772; tuttavia, sono stati esclusi quattro partecipanti di studi di prima linea (1489, 1490, 4458) che non hanno mai raggiunto un HIV-1 RNA < 50 c/mL con B/F/TAF. *Il valore P è stato ricavato dal test CMH (dati categorici) o dal test van Elteren a due facce (dati continui), stratificato per tipo di popolazione partecipante (naive al trattamento vs virologicamente soppresso); †Gli studi 1489, 1490 e 4458 hanno randomizzato gruppi B/F/TAF. Per gli studi 1489 e 1490, i partecipanti al gruppo ABC/DTG/3TC (n = 252) e i partecipanti al gruppo DTG + F/TAF (n = 264) che sono passati a B/F/TAF nella fase di estensione in aperto sono stati inclusi nel gruppo virologicamente soppresso; ‡Per lo stato di rebound per tipo di popolazione di partecipanti, il p value è stato ricavato dal test esatto di Fisher; §Definito alla data della prima dose di B/F/TAF; ¶I partecipanti che hanno riferito "non consentito" sono stati esclusi dal calcolo della percentuale e del P value; ‖Il P value deriva dal test CMH per il confronto della percentuale di razza nera tra i gruppi.*

B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

Restarting Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) After Virologic Rebound: A Pooled Analysis of Studies in People With HIV-1.

Pozniak A, et al. P.B1.021

Rispetto ai partecipanti senza rebound virologico, quelli con rebound avevano maggiori probabilità di essere naive al trattamento, più giovani, di etnia nera, e di avere una VL al basale ≥ 50 c/mL o una conta delle cellule CD4 al basale < 200 cellule/µL.

In totale, sono stati identificati 110 eventi di rebound virologico in 96 (2,5%) dei 3.772 pazienti, ed una sola emergenza di mutazione (E92G) (**Tabella 2**).

In totale, l'83% (91/110) degli eventi di rebound virologico è stato seguito da una successiva ri-soppressione. Escludendo gli eventi di rebound virologico non valutabili (rebound virologico all'ultima valutazione), la ri-soppressione è stata osservata nel 93% (91/98) degli eventi di rebound virologico.

L'80% (77/96) dei partecipanti che avevano avuto ≥ 1 evento di rebound virologico ha raggiunto la virosoppressione dopo l'ultimo rebound. Escludendo gli eventi non valutabili, la soppressione è stata raggiunta nel 92% (77/84) dei partecipanti con rebound virologico dopo l'ultimo rebound (**Figura 1**).

La VL HIV-1 mediana (IQR) al momento del rebound era di 6.840 (2.120-22.200) c/mL. Non è stata osservata alcuna resistenza emergente dal trattamento nei partecipanti con viremia continua.

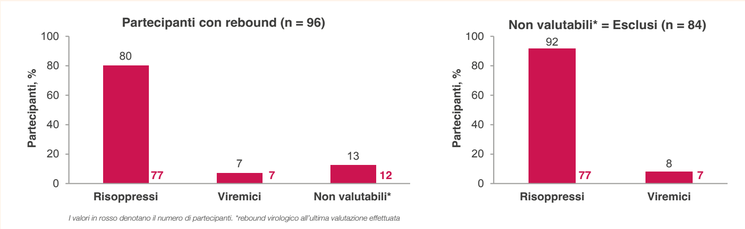
Una percentuale significativamente maggiore di partecipanti con rebound virologico rispetto a quelli senza rebound aveva un'aderenza ai farmaci in studio <85%.

La maggior parte dei partecipanti che avevano avuto un rebound dopo il controllo virologico ha raggiunto la virosoppressione con B/F/TAF entro 30 giorni senza alcuna emergenza di resistenza (**Tabella 3**). Questi dati confermano l'elevata efficacia e l'elevata barriera genetica di B/F/TAF.

Tabella 2 Resistenza genotipica al basale nei partecipanti con rebound virologico

	INSTI-R n = 89	NRTI-R n = 95	PI-R n = 95	NNRTI-R n = 95
Partecipanti con pre-esistente resistenza primaria, % (n)	1 (1)	6 (6)	2 (2)	20 (19)
Lista delle sostituzioni di resistenza primaria, (n)	E92G (1)	M41L (2) D67N (1) L74V (1) K219N/Q (2) K70R (2) M184V (2)	M46I (1) I84V (1) T74P (1)	K103N/S (12) E138A/G/K (5) G190A/Q (2) L100I (1) Y181C (1) M230I (1)

Figura 1 Mutazioni associate a resistenza a INSTI da isolati clinici* (N = 52)



I valori in rosso denotano il numero di partecipanti. *rebound virologico all'ultima valutazione effettuata

Tabella 3 Caratteristiche degli eventi di rebound virologico

	Giorni, mediana (IQR)	Numero di eventi
Tempo al rebound virologico	273 (148-503)	110
Tempo dal rebound virologico alla ri-soppressione	23 (19-38)	91
Durata della viremia prima dell'interruzione di B/F/TAF	30 (14-87)	7*

*Dei sette partecipanti con viremia persistente, uno ha switchato a DRV + RTV + F/TDF e uno a DRV/COBI + RPV; entrambi hanno poi raggiunto la ri-soppressione. I dati di follow-up non erano disponibili per gli altri cinque partecipanti.

B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

I dati dello studio Virostar

Il commento di
Emanuele Focà

3-year analysis of emergent resistance-associated mutations at first- or second-line HIV-1 virologic failure with second generation INSTIs in 2- and 3-drug regimens (Virostar study). *Marcelin A-G, et al. e P.B1.025*

L'analisi retrospettiva condotta da *Marcelin e coll.* all'interno della coorte multicentrica francese Virostar ha analizzato il tasso di emergenza di mutazioni associate alla resistenza (RAM) al momento del fallimento virologico (VF) in pazienti che, nell'arco di 3 anni, avevano ricevuto regimi 2DR a base di dolutegravir (DTG) e 3DR a base di DTG o bictegravir (BIC).

Il VF era definito come il verificarsi di due cariche virali plasmatiche consecutive di HIV-1 > 50 copie/ml. I test di resistenza genotipici con sequenziamento Sanger erano stati eseguiti nell'ambito delle cure cliniche standard al momento di un VF di prima o di seconda linea nei pazienti che avevano fallito il trattamento con DTG/3TC, DTG/RPV, BIC/FTC/TAF e DTG/3TC/ABC. Nel complesso, il tasso di VF era basso nella popolazione inclusa nello studio. Alcune RAM agli INSTI e agli NRTI sono state rilevate in pochi casi con DTG/3TC, DTG/RPV e DTG- o BIC-based 3DR, sia in VF di prima che di seconda linea.

Il tasso più basso (4%) di RAM è stato osservato con BIC/FTC/TAF (4%) seguito da DTG/ABC/3TC (8,5%), mentre quelli più alti sono stati valutati nei pazienti in terapia con DTG/3TC (18%) e con DTG/RPV (39%) (**Tabella 1**).

I dati dimostrano che il fallimento di un regime contenente DTG/RPV affligge soprattutto la classe degli NNRTI. Nessun paziente ha mostrato RAM verso più di una classe di farmaci antiretrovirali.

Tabella 1 Tasso di RAM emergenti rispetto al regime in studio

Regime	BIC/FTC/TAF, N = 2767		DTG/3TC7ABC; N=1709		DTG/3TC, N=644		DTG/RPV, N=866	
Pazienti con VF	N=189 (6.8%)		N=128 (7.5%)		N=33 (5.1%)		N=18 (2.1%)	
Pazienti con qualsiasi RAM emergente in FL o SL	N=8 (4%)		N=11 (8.5%)		N=6 (18%)		N=7 (39%)	
RAM emergenti	FL	SL	FL	SL	FL	SL	FL	SL
RAM emergenti a INSTI	N=0	N=2 - E138K - Y143C	N=1 - E92K	N=1 - G140S + Q148H	N=0	N=1 - N155H	N=0	N=0
RAM emergenti a NRTI	N=2 - 2 M184V	N=4 - 4 M184V	N=5 - 4 M184V - 1 M18I	N=4 - 4 M184V	N=2 - 2 M184V	N=3 - 3 M184V	N/A	N/A
RAM emergenti a NNRTI	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N=0	N=7 - 3 E138A - 1 M230L - 1 K101E - 1 Y181C - 1 V179L

B/F/TAF nei pazienti naive e nei difficult treat
B/F/TAF come optimization strategy
Lenacapavir nei pazienti HTE
Focus su comorbidità e qualità della vita

B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

BIC/FTC/TAF più DRV/c: i dati

Il commento di
Emanuele Focà

Switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir/cobicistat in heavily antiretroviral experienced, virologically suppressed HIV-infected adults receiving complex regimens: 48-week analysis.

Podzamczer D, et al. e P.B1001

L'obiettivo dello studio multicentrico, prospettico, a braccio singolo, presentato da *Podzamczer e coll.* è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione di BIC/FTC/TAF più DRV/c come terapia di switch in persone che vivono con HIV (PLWH) fortemente pretrattate (HTE).

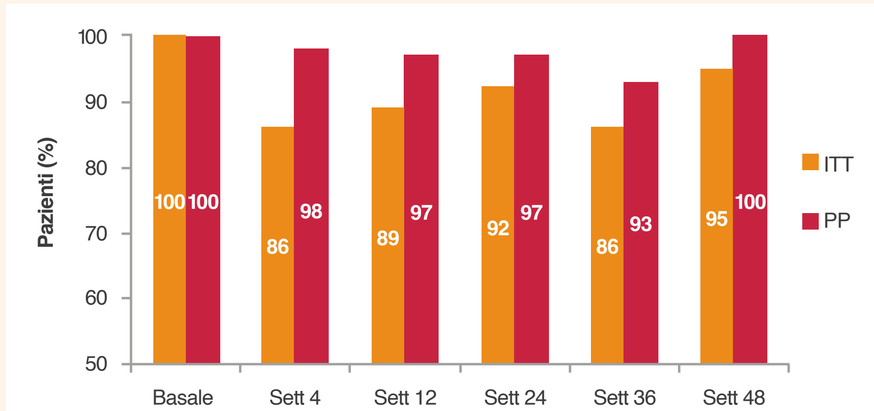
Nello studio sono stati inclusi 63 pazienti adulti con infezione da HIV-1, provenienti da 19 centri spagnoli, che avevano avuto precedenti fallimenti virologici e/o modifiche della ART legate allo sviluppo di tossicità, e che al momento dell'arruolamento erano in trattamento con ≥3 classi di farmaci ARV e ≥3 pillole al giorno, con o senza resistenza documentata a NRTI, NNRTI o PI e nessuna resistenza documentata a INSTI o DRV (≥15 punti, Stanford).

I pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati arruolati nello studio per ricevere BIC/FTC/TAF + DRV/c. Le valutazioni cliniche e di laboratorio sono state eseguite in ogni centro al basale e alle settimane 4, 12, 24, 36 e 48.

Il DNA provirale dell'HIV-1 è stato amplificato e sequenziato con un dispositivo Illumina al basale. Le concentrazioni plasmatiche di BIC sono state determinate in 22 pazienti utilizzando la cromatografia liquida ad alta prestazione accoppiata alla spettrometria di massa tandem (UHPLC-MS/MS).

L'endpoint primario era la carica virale (VL) <50 copie/mL alla settimana 48 (analisi ITT). La qualità della vita è stata valutata con il questionario EQ-5D-5L mentre la soddisfazione nei confronti del trattamento attraverso il questionario HIVTSQc.

Figura 1 Percentuale dei partecipanti in soppressione virologica



B/F/TAF nei pazienti naive e nei difficult treat

B/F/TAF come optimization strategy

Lenacapavir nei pazienti HTE

Focus su comorbidità e qualità della vita

B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

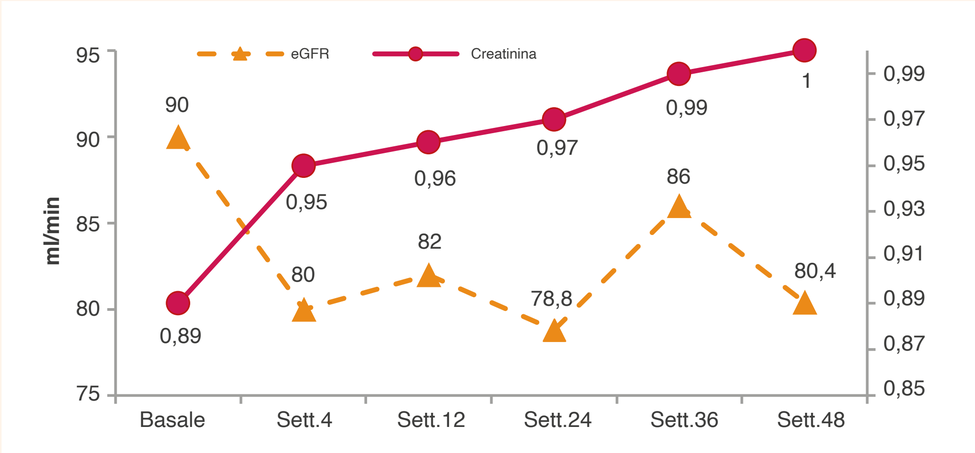
Switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir/cobicistat in heavily antiretroviral experienced, virologically suppressed HIV-infected adults receiving complex regimens: 48-week analysis. *Podzamczer D, et al. e P.B1001*

A 48 settimane, il 95% aveva una VL<50 copie/mL secondo l'analisi intention to treat (ITT) e il 100% secondo l'analisi per protocollo (PP) (**Figura 1**). Tre pazienti hanno interrotto la terapia a causa della comparsa di eventi avversi di grado lieve-moderato: uno per rash cutaneo, uno per cefalea e ansia, e un paziente con storia di eGFR basso prima dello studio, per riduzione dell'eGFR attribuita all'uso di TDF.

È stato osservato un modesto aumento della concentrazione plasmatica di BIC e una diminuzione significativa dell'eGFR solo alla quarta settimana (**Figura 2**), probabilmente legata all'interazione con la funzione renale. Gli autori dello studio hanno riferito che non sono state osservate differenze nella qualità di vita, mentre il grado di soddisfazione per il trattamento e la percezione dell'aderenza sono aumentate dal 55% al 70% e dal 44% al 71%, rispettivamente (entrambe P <0,001).

I dati suggeriscono che BIC/FTC/TAF + DRV/c rappresenta un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata per semplificare la ART in questa categoria di pazienti difficili da trattare, ma sono necessari ulteriori studi a conferma di questi risultati.

Figura 2 eGFR e valori di creatinina dal basale alla settimana 48



B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

Quale ART nei pazienti con aderenza subottimale

Il commento di
Emanuele Focà

Comparative observational study of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/T) versus bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F /T) in high-risk non-adherent people living with HIV. *Knobel H, et al. e P.A.080*

L'obiettivo dello studio retrospettivo osservazionale monocentrico condotto a Barcellona, Spagna, tra gennaio 2018 ed aprile 2023 e presentato ad EACS da *Kobel e coll.* era quello di valutare l'efficacia di darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide (D/C/F/T) e bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/T) nelle persone che vivono con HIV (PLWH) caratterizzate da un elevato rischio di aderenza subottimale.

I criteri di eleggibilità includevano soggetti di età ≥18 anni, sia naive che experienced, con livelli di HIV-1 RNA ≥1000 copie/mL e che presentavano uno o più fattori di rischio validati per la non aderenza, quali alcolismo, uso di sostanze, disturbi psichiatrici, uso di metadone, barriere linguistiche, problemi sociali, rifiuto del trattamento o precedenti appuntamenti mancati, come da uno studio precedente. I criteri di esclusione riguardavano mutazioni di resistenza a qualsiasi componente dei regimi D/C/F/T o B/F/T.

L'endpoint primario è stato definito come la percentuale di soggetti partecipanti che avevano raggiunto un livello di HIV-RNA < 200 copie/mL al termine del follow-up, valutato attraverso l'analisi intention to treat (ITT). Gli endpoint secondari comprendevano i tassi di aderenza, le misure di safety ed i livelli di HIV-RNA < 50 copie/mL registrati alla settimana 48, esclusi i partecipanti con dati mancanti. L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando statistiche descrittive, il test della somma dei ranghi di Wilcoxon e il test del chi-quadrato.

Nello studio sono state incluse 97 PLWH, 36 delle quali hanno ricevuto D/C/F/T e 61 B/F/T, le cui caratteristiche e i fattori di rischio per la non aderenza al basale sono riassunti nella **Tabella 1**.

Tabella 1 **Caratteristiche basali**

	D/C/F/T N: 36	B/F/T N: 61	P
Età, anni (DS)	38.03 (9.48)	39.64 (10.09)	0.43
Genere, maschile, n (%)	27 (75)	51 (87.6)	0.30
Follow-up, settimane mediana (IQR)	149 (88-233)	129 (84-157)	0.11
HIV-RNA, mediana (IQR)	110145 (28451-261104)	90043 (3123-362572)	0.87
Conta cellule CD4, mediana (IQR)	242 (68-380)	286 (139-435)	0.46
Fattori di rischio per HIV, PLWH, n (%)	19 (52.8)	26 (42.6)	0.62
Precedentemente trattati, n (%)	14 (38.9)	15 (24.6)	0.13
Consumo di alcol, n (%)	15 (41.7)	20 (32.8)	0.38
Uso corrente di sostanze, n (%)	26 (72.2)	44 (72.1)	0.99
Disturbi psichiatrici, n (%)	22 (61.1)	36 (59)	0.84
Impiego di metadone, n (%)	15 (41.7)	30 (49.2)	0.47
Barriere linguistico-culturali, n (%)	5 (13.9)	18 (29.5)	0.09
Fragilità sociale, n (%)	30 (83.3)	43 (70.5)	0.16
Pregiudizi sul trattamento, n (%)	6 (16.7)	11 (23)	0.46
Precedenti appuntamenti mancati, n (%)	22 (62.9)	26 (42.6)	0.05

B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

Comparative observational study of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/T) versus bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F /T) in high-risk non-adherent people living with HIV. *Knobel H, et al. e P.A.080*

Le PLWH che avevano ricevuto D/C/F/T e B/F/T hanno raggiunto l'endpoint primario con percentuali del 50% e del 68.9%, rispettivamente (P: 0,07). Dopo aggiustamento per l'aderenza, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa in termini di outcome tra i due gruppi. Tutti i soggetti con interruzione del trattamento e viremia elevata intermittente in corso di follow-up hanno raggiunto la soppressione virale (15 pazienti nel braccio D/C/F/T, 16 nel braccio B/F/T). Solo un soggetto nel braccio D/C/F/T ha sviluppato la mutazione M184V.

Gli outcome di aderenza, efficacia e safety per entrambi i bracci di trattamento sono illustrati nella **Tabella 2**.

Mentre i fattori di rischio per scarsa aderenza erano comparabili tra i due bracci, i soggetti trattati con D/C/F/T hanno mostrato una minore aderenza alla ART e, conseguentemente, risultati virologici inferiori rispetto a quelli trattati con B/F/T. Entrambi i regimi rappresentano comunque delle valide alternative terapeutiche per le PLWH ad elevato rischio di non aderenza. In particolare, anche quando il trattamento è stato temporaneamente interrotto, è stata raggiunta un'efficace soppressione della carica virale e lo sviluppo di resistenza è rimasto raro.

Tabella 2 Aderenza, efficacia e sicurezza: risultati

	D/C/F/T N: 36	B/F/T N: 61	P
Aderenza subottimale[a], n (%)	24 (66.7)	31 (50.08)	0.13
Interruzione terapeutica breve-moderata[b], n (%)	26 (72.2)	32 (52.5)	0.05
Interruzione terapeutica prolungata[c], n(%)	22 (61.1)	26 (42.6)	0.08
Non aderenti[d], n(%)	26 (72.2)	34 (55.7)	0.11
HIV-RNA <200 copie/mL (ITT[e]), n (%)	18 (50)	42 (68.9)	0.07
HIV-RNA <50 copie/mL (OD[f]), n (%)	15 (57.7)	39 (88.6)	0.003
HIV-RNA >200 copie/mL (ITT[f]), n (%)	3 (8.3)	7 (11.5)	0.62
Persi al follow-up, n (%)	6 (16.7)	10 (16.4)	0.97
Deceduti, n (%)	6 (16.7)	0 (0)	0.000
Eventi avversi causa di interruzione, n (%)	1 (2.8)	2 (3.3)	0.89
DDI causa di sospensione, n (%)	2 (5.6)	0 (0)	0.07

Assunzione <90% delle dosi prescritte nell'ultimo mese e per qualsiasi valutazione
Interruzione completa della ART >3 settimane e <3 mesi
Interruzione completa della ART >3 mesi
Se qualsiasi delle 3 situazioni descritte sopra si sono verificate nel follow-up
ITT, intention-to-treat
OD, dati osservati N: D/C/T: 26; N: B/F/T: 44

B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

I dati nei pazienti con viremia bassa persistente

Il commento di
Emanuele Focà

BIC/FTC/TAF in PLWH with persistent low-level viremia: results of 48-96 weeks after switching. *Santos I, et al. e P.A.065*

La persistenza di bassi livelli di viremia (50-500 copie/ml) in alcuni pazienti in trattamento antiretrovirale attivo continua a rappresentare una sfida clinica importante. L'elevata potenza e gli alti tassi di efficacia long term di bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) ottenuti negli studi clinici ne fanno una strategia promettente per questa popolazione di pazienti.

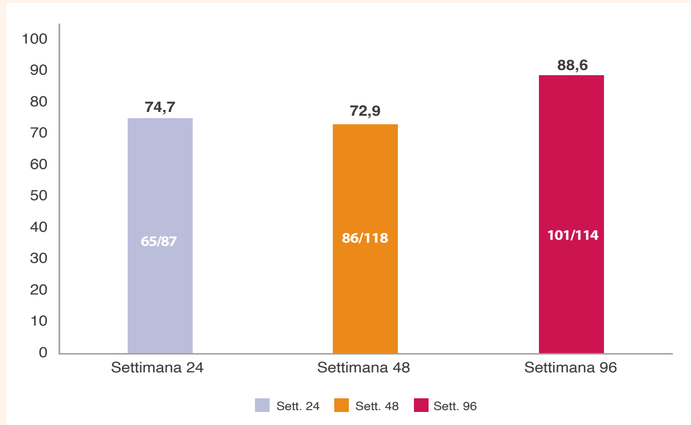
Lo studio multicentrico, non controllato, retrospettivo presentato da *Santos e coll.* ad EACS, ha arruolato 123 PLWH pretrattate e virologicamente non soppresse con viremia bassa persistente (50-500 copie/ml) che switchavano a B/F/TAF. L'80,5% erano uomini ed avevano un'età mediana di 52,0 [42,0-57,0] anni. La durata mediana dell'infezione da HIV era di 30,0 [24,0-39,0] anni e nel 25,6% avevano una diagnosi precedente di AIDS.

L'analisi ha valutato la percentuale di soppressione virologica alle settimane 24, 48 e 96 dopo lo switch e il miglioramento immunologico. Sono stati inoltre valutati il recupero immunologico (cellule T CD4+, CD8+ e rapporto CD4+/CD8+), l'efficacia e la sicurezza alle settimane 48 e 96 dopo lo switch. L'efficacia è stata valutata attraverso l'analisi in corso di trattamento (interruzione o missing=escluso) alle settimane 48 e 96.

Il contrasto delle mediane tra i diversi gruppi analizzati è stato confrontato con test parametrici (test t di Student) e non parametrici (U-Mann-Whitney) basati sul risultato del test di normalità di Kolmogorov-Smirnov. Il confronto delle proporzioni è stato invece effettuato con i test chi-quadro e Fisher.

Il controllo virologico dell'HIV-1 dopo lo switch è stato raggiunto nel 74,7% (65/87) dei casi alla settimana 24, nel 72,9% (86/118) alla settimana 48 e nell'88,6% (101/114) alla settimana 96 (**Figura 1**).

Figura 1 Pazienti in controllo virologico (HIV-1 <50 copie/mL)

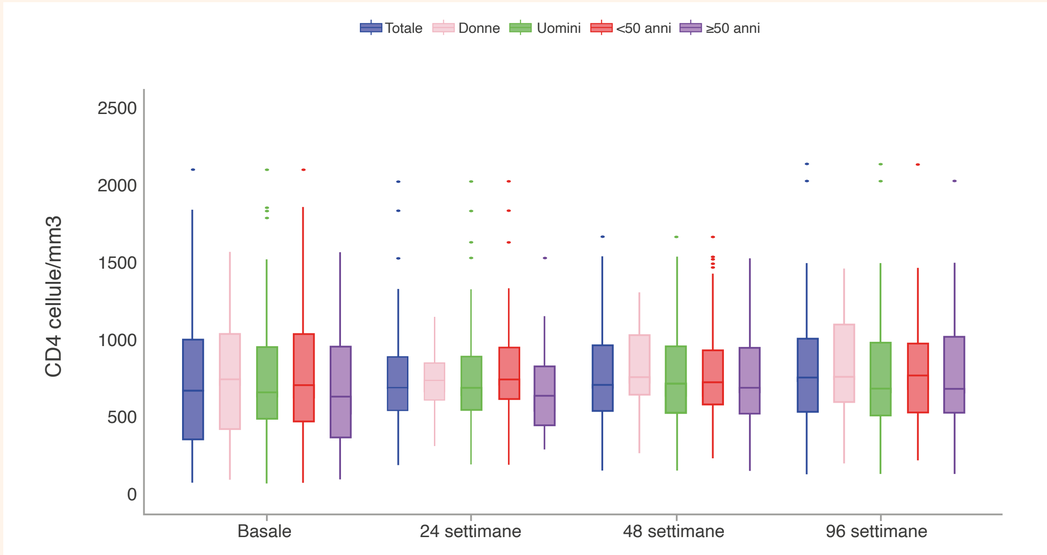


B/F/TAF nei naive e nei pazienti con mutazioni di resistenza/difficult to treat

BIC/FTC/TAF in PLWH with persistent low-level viremia: results of 48-96 weeks after switching. *Santos I, et al. e P.A.065*

La mediana dei CD4 al momento dello switch a B/F/TAF era 675 [386-1000]. Alla settimana 48, è stata riscontrata una diminuzione della conta dei CD8+ di -63 cellule/mm3 (-316-101) ed un aumento della conta dei CD4+ di 39 cellule/mm3 (-98-166) rispetto al basale. Alla settimana 96, è stata riscontrata una diminuzione della conta CD8+ di -9 cellule/mm3 (-316-101) e un aumento della conta dei CD4+ di 37 cellule/mm3 (-132-214) rispetto al basale.
Il rapporto CD4/CD8 è aumentato di 0,08 (-0,03-0,24) e 0,06 (-0,12-0,21) alle settimane 48 e 96, rispettivamente. Nei pazienti con diagnosi di AIDS, alla settimana 48 è stato riscontrato un aumento della conta dei CD4+ di 76 (-78-167) cellule/mm3.
Questi dati dimostrano che nei pazienti con viremia residua o con viremie persistentemente rilevabili B/F/TAF rappresenta un regime in grado di raggiungere elevati tassi di controllo virologico e di migliorare lo stato immunitario in termini di CD4+ 48-96 settimane dopo lo switch.

Figura 2 Variazioni dei livelli di CD4+ dal basale alla settimana 96



B/F/TAF come optimization strategy

a cura di ***Sergio Lo Caputo***

Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Antiretroviral Treatment-Naïve (TN) and -Experienced (TE) People With HIV (PWH): 3-Year Effectiveness and Safety Outcomes in the BICSTaR Observational Cohort. *Sabranski M, et al. e P.A.081*

Optimization strategy: i fattori guida

Intervista a **Sergio Lo Caputo**

BICSTaR è uno studio di coorte prospettico, internazionale, osservazionale, della durata di 2 anni, che valuta l'efficacia e la sicurezza in real life di B/F/TAF nelle persone con HIV (PLWH) naive alla ART (TN) e ART-experienced (TE). Il follow-up di 2 anni è stato recentemente completato per lo studio principale BICSTaR. Ai partecipanti in Germania, Francia e Canada è stata data l'opportunità di prendere parte a una fase di estensione per altri 3 anni. Nelle analisi *ad interim* pianificate, BICSTaR ha dimostrato l'efficacia e la tollerabilità di B/F/TAF in real life fino a 2 anni. Alla data del 11 luglio 2023, circa 5.164 persone sono state arruolate in studi con B/F/TAF e circa 4.442 persone hanno ricevuto B/F/TAF. Dalla prima approvazione in commercio, l'esposizione cumulativa a B/F/TAF è stimata in 2.792.693 anni-paziente.

Studio BICSTaR: i risultati di efficacia e sicurezza

Il commento di **Sergio Lo Caputo**

Questa analisi *ad interim* ha valutato l'efficacia e la sicurezza di B/F/TAF per 3 anni (2 anni di studio principale più 1 anno di fase di estensione), compresa l'efficacia in gruppi chiave di PWH in Germania, Francia e Canada. Gli outcome includevano l'efficacia virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL [missing=esclusi, M=E e interruzione=fallimento, D=F]), la persistenza, gli eventi avversi correlati al trattamento (DRAE), le variazioni di peso e BMI, e i cambiamenti nei livelli dei lipidi.Nello studio principale sono state incluse 781 (122 TN/659 TE) PWH, di cui 449 (67 TN/382 TE) hanno avuto acceso alla fase di estensione (**Tabella 1**). Tra i TE, il 68%/18%/14% ha switchato da regimi a base di INSTI-/NNRTI-/PI e il 50%/34%/14% da regimi a base di TAF-/TDF-/ABC, rispettivamente. Le caratteristiche al basale erano simili tra i partecipanti non eleggibili e quelli che hanno avuto accesso all'estensione.

Tabella 1 **Caratteristiche al basale dei partecipanti che hanno avuto accesso alla fase di estensione**

TN n=67		TE n=382
93% / 7%	Maschi/Femmine	88% / 12%
40 (32, 50)	Età,[1] anni	50 (41, 56)
72 (67, 83)	Peso,[1] Kg	78 (67, 87)
24 (22, 27)	BMI,[1] Kg/m2	25 (22, 28)
91% / 6%	Etnia: Bianca/Nera	84% / 9%
45%	Riceventi ≥1 farmaco concomitante	64%
54%	**Qualsiasi comorbidità**	**81%**
24%	Condizioni Neurofisiatriche	34%
19%	Disordini metabolici	37%
6%	Ipertensione	20%
0%	eGFR:[1] <60 mL/min/1.73 m²	7%
439 (302, 281)	Conta CD4, [1]cellule/µL	670 (464, 891)
0.42 (0.20, 0.59)	CD4/CD8 ratio[1,1]	0.88 (0.60, 1.28)
13%	**Mutazioni farmaco resistenza al basale**	23%
2% / 0%	NRTI totale/ M184V/I	12% / 8%
0% / 0%	INSTI totale/ T97A	1% / 1%
	Late presenter:	
38%	Conta CD4 <350 cell/µL e/o ≥1 AIDS-defining event	N/A
25%	Conta CD4 <200 cell/µL e/o ≥1 AIDS-defining event	N/A
	Regime ART precedente:	
N/A	INSTI/NNRTI/PI[2]	68% / 18% / 14%
N/A	TAF-/TDF-/ABC-based[2]	50% / 34% / 14%

Le caratteristiche al basale dei 332 individui (TN: n=55; TE: n=277) non idonei alla fase di estensione erano simili a quelle dei partecipanti idonei; [1]media (Q1, Q3); [2]TN: n=59, TE: n=305; [1]dati presentati per la popolazione con valori disponibili sia al basale che a 3 anni (conta dei CD4: n=52 TN, n=302 TE; rapporto CD4/CD8: n=51 TN, n=268 TE); [2]dati presentati per l'intera popolazione TE (n=659)

B/F/TAF nei pazienti naive e nei difficult treat | **B/F/TAF come optimization strategy** | **Lenacapavir nei pazienti HTE** | **Focus su comorbidità e qualità della vita**

B/F/TAF come optimization strategy

Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Antiretroviral Treatment-Naïve (TN) and -Experienced (TE) People With HIV (PWH): 3-Year Effectiveness and Safety Outcomes in the BICSTaR Observational Cohort. *Sabranski M, et al.*

L'efficacia a 3 anni è risultata elevata (M=E/D=F), pari al 97%/76% nel gruppo dei TN ed al 97%/78% nei TE, con tassi simili osservati tra i gruppi chiave (**Figura 1**). La variazione mediana della conta delle cellule CD4 a 3 anni rispetto al basale è stata di +232 cellule/µL (TN) e +44 cellule/µL (TE). La persistenza è stata dell'88% durante lo studio principale e si è mantenuta elevata (81%) per i partecipanti con un follow-up di 3 anni. Non è stata segnalata l'insorgenza di resistenza ai componenti di B/F/TAF.

Gli eventi avversi farmaco relati (DRAE) si sono verificati nel 10% (82/781), nel 2% (15/670) e in <1% (1/444) dei partecipanti negli anni 1, 2 e 3, rispettivamente. Le interruzioni dovute a DRAE sono state poche (7%). Complessivamente, l'aumento di peso (4%) e la depressione (2%) sono stati i DRAE più comuni, che hanno portato all'interruzione del trattamento nel 2% e nell'1% dei partecipanti, rispettivamente (**Tabella 2**). I DRAE gravi sono stati rari (0,3%; 2 partecipanti TE con depressione). I TN hanno registrato maggiori variazioni di peso rispetto al gruppo dei TE; le variazioni di peso sono state più pronunciate nel primo anno di trattamento nei TN (**Tabella 3**).

Per i partecipanti con un DRAE di aumento ponderale, 7/9 (78%) partecipanti TN e 9/22 (41%) partecipanti TE hanno registrato un weight gain ≥ 10% in qualsiasi momento fino a 3 anni. A 3 anni, i partecipanti TN (n = 40) e TE (n = 263) (con dati disponibili al basale e a 3 anni) hanno registrato una variazione mediana (Q1, Q3) del BMI di 1,5 (-0,1, 2,5) kg/m2 (P = 0,003) e 0,5 (-0,3, 1,5) kg/m2 (P < 0,001), rispettivamente, rispetto al basale.

Nonostante l'aumento del BMI, a 3 anni il 48% dei partecipanti TN aveva un BMI nella norma (da ≥ 18,5 a < 25 kg/m2).

Figura 1 Outcome a 3 anni

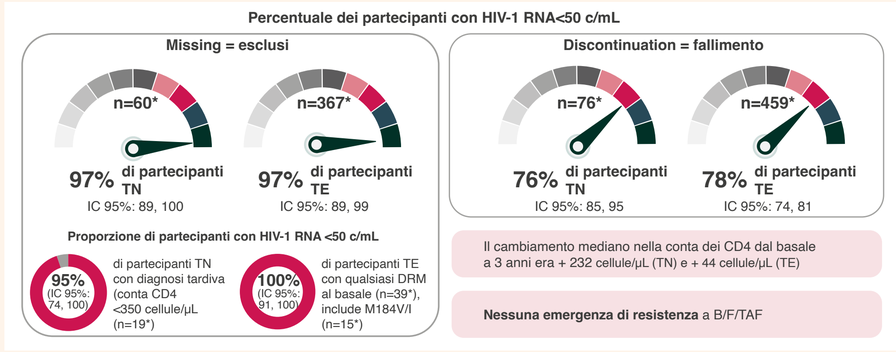


Tabella 2 Eventi avversi farmaco relati (DRAE) registrati nel corso di 3 anni

DRAE, n (%)	Totali (N = 781)	TN (n = 122)	TE (n = 659)
DRAE	108 (14)	19 (16)	89 (14)
DRAE maggiormente riferiti (in qualsiasi gruppo)			
Aumento ponderale	31(4)	9 (7)	22 (3)
Depressione†	12 (2)	1 (1)	11 (2)
Nausea	8 (1)	1 (1)	7 (1)
Fatigue	8 (1)	1 (1)	7 (1)
Dolore addominale	3 (<1)	2 (2)	1 (<1)
DRAE gravi	2 (<1)	0	2 (<1)
Depressione	2 (<1)	0	2 (<1)
DRAE che hanno portato all'interruzione di B/F/TAF	54 (7)	6 (5)	48 (7)
DRAE maggiormente riferiti (in qualsiasi gruppo) (≤1% in qualsiasi gruppo)			
Aumento ponderale	19 (2)	4 (3)	15 (2)
Depressione	7 (1)	0	7 (1)
DRAE tra i mesi 24 e 36 che hanno portato all'interruzione di B/F/TAF	0	0	0

ART precedenti nei TE: nevirapina stavudina
Al basale otto pazienti con depressione sono andati incontro a un disturbo neuropsichiatico

B/F/TAF come optimization strategy

Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Antiretroviral Treatment-Naïve (TN) and -Experienced (TE) People With HIV (PWH): 3-Year Effectiveness and Safety Outcomes in the BICSTaR Observational Cohort. *Sabranski M, et al.*

I parametri lipidici sono riportati nella **figura 2**.

I cambiamenti nell'eGFR per il gruppo TN sono coerenti con il noto effetto inibitorio di bictegravir sulla secrezione tubulare di creatinina senza influenzare l'effettivo GFR.

I benefici viroimmunologici di B/F/TAF si sono mantenuti per 3 anni di trattamento. Sono stati osservati tassi simili di soppressione virale in tutti i gruppi chiave (partecipanti con diagnosi tardiva, ridotta funzionalità renale e mutazioni di resistenza preesistenti) e indipendentemente dalle ragioni dello switch a B/F/TAF o a dai regimi precedenti.

B/F/TAF è risultato ben tollerato, con la maggior parte dei DRAE verificatisi nei primi 6 mesi. L'interruzione di B/F/TAF a causa di DRAE è stata poco frequente. Non sono stati osservati casi di tubulopatia renale prossimale o interruzioni dovute ad AE renali o ossei.

Per i TN, l'aumento di peso riportato nell'arco dei 3 anni è stato registrato nei primi 6 mesi di trattamento con B/F/TAF. Sono stati osservati cambiamenti minimi a livello lipidico ed il rapporto mediano tra colesterolo totale e HDL è rimasto stabile nel corso dei 3 anni.

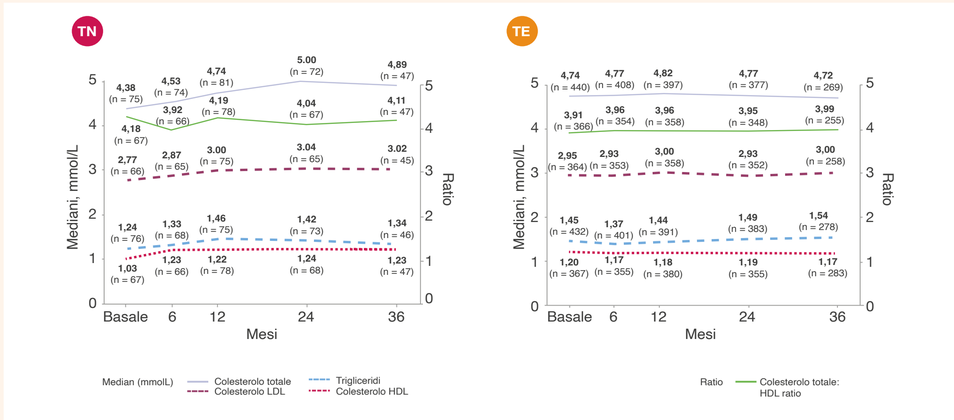
Nel complesso B/F/TAF è risultato associato ad alti livelli di efficacia a 3 anni in tutti i gruppi, senza emergenza di resistenze e senza nuovi o inaspettati risultati in termini di sicurezza. Questi dati di real world continuano a sostenere l' utilizzo esteso di B/F/TAF nella pratica clinica.

Tabella 3 **Variazioni di peso corporeo a 3 anni**

Variazione dal basale	n	TN (n = 122)	n	TE (n = 659
Variazione ponderale dal basale, kg, mediana				
6 mesi	77	3.0 (0.4, 6.0)	430	0.7 (-1.0, 2.5)
12 mesi	69	4.0 (1.0, 7.6)	385	0.9 (-1.2, 3.0)
24 mesi	67	4.0 (0.0, 8.6)	343	1.0 (-1.0, 4.0)
36 mesi	40	4.3 (-0.5, 7.3), *P* = 0.003*	265	1.7 (-1.0,4.3), *P* <0.001*
Pazienti con DRAE di aumento ponderale	9		22	
Variazione nel BMI dal basale				
12 mesi	8	8.8 (6.6, 14.2)	12	6.0 (3.7, 8.8)
24 mesi	5	0	5	10.0 (2.0, 11.0)
36 mesi	3	6 (5)	1	13.0 (13.0, 13.0)
Variazione ponderale dal basale, kg, mediana				
12 mesi	8	3.2 (2.0, 5.2)	12	2.0 (1.4, 2.9)
24 mesi	5	4.8 (3.7, 8.4)	5	3.2 (0.9, 3.9)
36 mesi	3	22.7 (1.1, 7.2)	1	4.6 (4.6, 4.6)

P-value per la comparazione dal basale, calcolato attraverso il Sign test; Per i pazienti con peso valutato al basale ed alla visita di follow-up; Per i pazienti con peso valutato al basale e a 3 anni.

Figura 2 **Parametri lipidici**



B/F/TAF come optimization strategy

Switch a B/F/TAF nei pazienti con comorbidità neuropsichiatriche

Il commento di
Sergio Lo Caputo

Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Treatment-Experienced People With HIV (PWH) With Baseline Symptoms of Depression/Anxiety and/or Insomnia in the Observational BICSTaR Study. *Esser S, et al. e P.B2.073*

I sintomi neuropsichiatrici come ansia, depressione e disturbi del sonno sono comuni tra le persone che vivono con HIV (PWH). Lo studio presentato all'ultimo EACS da *Esser e coll.* ha valutato gli outcome di efficacia a 24 mesi dello switch a B/F/TAF in pazienti pretrattati (TE) e con ansia/depressione/insonnia (D/A/I) provenienti dalle coorti BICSTaR di Europa, Canada ed Israele.

Nell'analisi sono state incluse 123 (13% di 963) PWH che al basale assumevano farmaci per D/A/I; l'85% era di sesso maschile e di razza bianca, l'età mediana era di 52 anni. Le altre caratteristiche al basale sono riassunte nella **tabella 1**.

Gli outcome a 24 mesi comprendevano: efficacia virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL; missing=escluso); inizio/modifica/interruzione dei comedicinali per D/A/I; eventi avversi D/A/I correlati al farmaco (DAI-AE) (secondo la classificazione MedDRA); Patient-reported outcomes, PRO (sintomi, qualità della vita [QoL], soddisfazione per il trattamento).

Le caratteristiche al basale dei soggetti con D/A/I erano generalmente simili a quelle precedentemente riportate per l'intera popolazione dello studio.

Tabella 1 **Caratteristiche al basale**

Caratteristiche	Con D/A/I al basale (n=123)
Sesso, n (%)	
Maschile	104 (85)
Femminile	19 (15)
Etnia, n (%)	
Caucasica	104 (85)
Nera	7 (6)
Asiatica	4 (3)
Altra	6 (5)
Età	
Mediana (Q1, Q3), anni	52 (43, 59)
≥ 50 anni, n (%)	69 (56)
Qualsiasi altra comorbidità, n (%)	123 (100)
Iperlipidemia	36 (29)
Ipertensione	30 (24)
HIV -1 RNA, n (%)	
n	108
< 50 c/mL	101 (94)
< 200 c/mL	5 (5)
> 100,000 c/mL	1 (< 1)
Tempo dalla diagnosi di HIV all'avvio di B/F/TAF, anni, mediano (Q1, Q3)	12 (7, 18)
CD4, n	107
Mediana (Q1, Q3), cell/µL	650 (407, 854)
CD4/CD8 ratio, n	96
Mediana (Q1, Q3)	0.8 (0.6, 1.1)
CD4 nadir, n	112
Mediana (Q1, Q3), cell/µL	245 (118, 383)
Condizioni neuropsichiatriche in corso, n (%)	
Depressione/ansia	93 (76)
Insonnia	41 (33)
Depressione/ansia associate a insonnia	11 (9)
Numero di farmaci neuropsichiatrici in corso di trattamento, n (%)	123 (99[f])
1	83 (67)
2	30 (24)
≥ 3	10 (8)
ART precedente, n (%)	
INSTI	84 (68)
DTG	43 (35)
EVG	21 (16)
RAL	20 (16)
PI	21 (17)
NNRTI	24 (20)

A 24 mesi, 120 (98%) soggetti BL-DAI erano ancora in trattamento con ≥1 farmaco per D/A/I. Sedici (13%) hanno iniziato ad assumere nuovi farmaci per D/A/I (oltre al BL-DAI), otto (7%) hanno cambiato i farmaci per D/A/I, 3 (2%) hanno interrotto tutti i farmaci per D/A/I.

L'efficacia virologica è rimasta elevata fino a 24 mesi.

B/F/TAF come optimization strategy

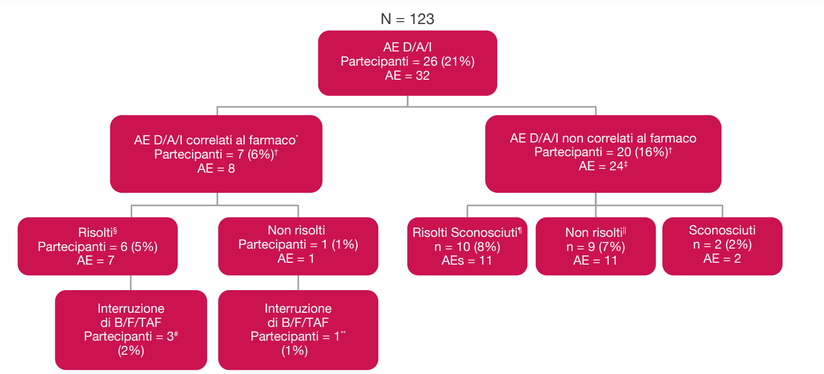
Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Treatment-Experienced People With HIV (PWH) With Baseline Symptoms of Depression/ Anxiety and/or Insomnia in the Observational BICSTaR Study. *Esser S, et al. e P.B2.073*

I DAI-AE si sono verificati in 26 (21%) soggetti con BL-DAI, di cui 19 (73%) hanno avuto solo AE non considerati correlati al farmaco. Sette (6%) partecipanti hanno avuto DAI-AE correlati al farmaco; questi si sono risolti in 5 pazienti (in 2 pazienti si sono risolti con il cambio di ART). Quattro (3%) partecipanti hanno avuto DAI-AE correlati al farmaco che hanno portato all'interruzione di B/F/TAF (switch ad altro regime). Non si sono verificati DAI-AE gravi correlati al farmaco (**Figura 1**).

I pazienti con D/A/I preesistenti sono rimasti stabili fino a 24 mesi dopo il passaggio a B/F/TAF, con poche modifiche ai farmaci correlati a D/A/I e poche interruzioni di B/F/TAF a causa di effetti collaterali correlati al farmaco. Non vi è stato alcun peggioramento dei tre sintomi autoriferiti associati ai DAI nel corso del trattamento con B/F/TAF o nella QoL fisica/mentale. La soddisfazione per il trattamento è aumentata fino a 24 mesi (senza test statistici) (**Tabella 2**).

Lo switch a B/F/TAF ha mantenuto un'elevata efficacia virologica fino a 24 mesi (94% M=E), con pochi effetti indesiderati D/A/I correlati al farmaco che hanno portato all'interruzione di B/F/TAF, portando a miglioramenti sia in termini di benessere mentale che di soddisfazione nei confronti del trattamento, con punteggi stabili dei sintomi dell'HIV.

Figura 1 **D/A/I riportati in 24 mesi**



*Non sono stati riportati AE D/A/I gravi correlati al farmaco. Un paziente ha riportato sia AE correlati al farmaco che AE non correlati al farmaco. Nessuno era dovuto all'infezione da HIV, sei erano dovute a una condizione di base, 14 a una malattia intercorrente, una a co-medicazione, due allo stress ed una al jetlag; †Un partecipante ha avuto due AE che si sono risolti con sequele; ‡Un partecipante ha avuto un AE che si è risolto con sequele; §Quattro sono stati descritti come "risolutivi"; ¶Un partecipante è passato a DTG/RPV, un partecipante è passato a RAL e F/TAF e un partecipante è passato a F/RPV/TAF; #Passato a DOR/lamivudina/TDF.

Tabella 2 **Misurazioni dei PRO al basale e variazione dello score a 12 e 24 mesi**

Misurazioni dei PRO	Basale*	Variazione a 12 mesi*	Basale†	Variazione a 24 mesi†
HIV-SI score‡				
Si sente triste, giù di morale o depresso, mediana (Q1, Q3) /N	2.0 (0.0,3.0) / 82	0.0 (-1.0, 0.0) / 82	1.0 (0.0, 2.0) / 77	0.0 (-1.0, 1.0) / 77
Min, max	0.0, 4.0	-4.0, 4.0	0.0, 4.0	-4.0, 3.0
Si sente nervoso o ansioso, mediana (Q1, Q3) /N	1.0 (0.0, 3.0) / 79	0.0 (-1.0, 0.0) / 79	1.0 (0.0, 2.0) / 73	0.0 (-1.0, 0.0) / 73
Min, max	0.0, 4.0	-3.0, 3.0	0.0, 4.0	-3.0, 3.0
Prova difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno, mediana (Q1, Q3) /N	2.0 (0.0, 3.0) / 82	0.0 (-1.0, 0.0) / 82	2.0 (0.0, 3.0) / 76	0.0 (-1.0.0.0) / 76
Min, max	0.0, 4.0	-4.0, 4.0	0.0, 4.0	-4.0, 4.0
SF-36 score§				
MCS score, mediana (Q1, Q3) /N	44.1 (33.8, 51.4) / 77	-1.7 (-3.7, 7.3) / 77	44.0 (35.2, 51.4) / 75	+0.7 (-2.9, 7.9) / 75
Min, max	15.1. 61.2	-28.3, 38.4	15.1, 61.2	-33.6, 34.2
PCS score (Q1, Q3) /N	53.1 (46.4, 57.2) / 77	+0.8 (-3.3, 4.1) / 77	53.1 (47.0, 57.5) / 75	-0.9 (-4.3, 2.4) / 75
Min, max	31.1, 65.0	-20.4, 19.3	31.1, 65.0	-18.6, 15.6
HIVTSQ score¶				
Mediana (Q1, Q3) / N	NA	NA	53.0 (49.5, 59.5) / 35	+3.0 (0.0, 7.5) / 35
Min, max	NA	NA	8.0, 60.0	-26.0, 46.0

*Per i partecipanti con dati disponibili sia al basale che a 12 mesi; †Per i partecipanti con dati disponibili sia al basale che a 24 mesi; ‡Sintomi individuali dell'HIV-SI con punteggio 0 (non ho sintomi), 1 (ho sintomi, ma non mi danno fastidio), 2 (ho sintomi, poco fastidio), 3 (ho sintomi, mi danno fastidio), 4 (ho sintomi, mi danno molto fastidio); §SF-36 misurato su una scala da 0 a 100, dove > 50 rappresenta una funzionalità migliore della media; ¶HIVTSQ misurato su una scala da 0 a 60, con 60 che rappresenta la massima soddisfazione per il trattamento.

B/F/TAF come optimization strategy

Switch a B/F/TAF nei pazienti over 50 e nelle donne

Il commento di
Sergio Lo Caputo

Real life data on persons living with hiv (PLWH) switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) while undetectable: 96 week data from the ICONA Cohort. *d'Arminio Monforte A, et al. e P.A.078*

L'utilizzo di BIC/FTC/TAF come strategia di switch ha mostrato in vari trial eccellenti risultati in termini di efficacia e tollerabilità, mentre la sua efficacia a lungo termine nella real life deve essere ulteriormente approfondiita soprattutto in alcuni sottogruppi come la popolazione femminile e quella dei soggetti di età ≥50 anni.

Lo studio osservazionale della coorte ICONA ha arruolato 1232 persone che vivono con HIV (PLWH) virosoppresse ART-experienced che, tra aprile 2018 e dicembre 2021, hanno switchato a BIC/FTC/TAF: di queste 541 (43,9%) avevano ≥50 anni, e 229 (18,6%) erano donne (**Tabella 1**).

L'endpoint primario era il tempo al fallimento del trattamento (TF), ovvero il fallimento virologico (VF: 2 rilevazioni di HIV-RNA>200 copie/ml o 1 >1000 copie/ml) o l'interruzione del trattamento (TD) per qualsiasi motivo. Gli endpoint secondari erano:

- il tempo al fallimento del trattamento, escluse le TD per gravidanze/gravidanze programmate (TF2);
- il tempo alla TD per tossicità/intolleranza (TDT);
- il tempo al VF nell'analisi intention to treat (ITT) o in corso di trattamento (OT).

Con l'analisi di sopravvivenza standard (curve di Kaplan Meier e log rank test) è stata stimata la probabilità di diversi endpoint a 48 e 96 settimane dallo switch a BIC/FTC/TAF. Gli hazard ratio (HR) non aggiustati e aggiustati (AHR) di TF, TF2, TDT, VF-ITT e VF-OT sono stati stimati adattando modelli di regressione di Cox in base alle principali esposizioni di interesse.

Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti

Caratteristiche dei pazienti che hanno switchato a BIC/FTC/TAF	N = 1232
Italiani, n (%)	1039 (84.3%)
Etnia, Caucasica, n (%)	1098 (89.1%)
Genere, Donne, n (%)	229 (18.6%)
Anno inizio BIC, media (IQR)	2019 (2019-2020)
Anno diagnosi HIV, media (IQR)	2013 (2008-2016)
1° anno inizio cART, media (IQR)	2015 (2011-2017)
Età, anni, media (IQR)	47 (39-55)
>50 anni, n (%)	541 (43.9%)
Modalità di trasmissione dell'HIV	
Eterosessuale	454 (36.8%)
IVDU	99 (8.1%)
MSM	621 (50.4%)
Altro	58 (4.7%)
HCVAb positivo, n (%)	129 (10.5%)
HCVAg positivo, n (%)	48 (3.9%)
Fumatore, n (%)	530 (43%)
CDC C-stage, n (%)	204 (16.6%)
CD4 cellule/mmc, mediana (IQR)	703 (505-933)
Nadir CD4 cellule/mmc, mediana (IQR)	289 (146-425)
Colesterolo totale	194 (170-218)
Colesterolo LDL	122 (101-145)
Colesterolo HDL	49 (41-59)
eGFR, CKD-EPI	89.2 (77.3-101.8)
Peso	74 (66-82)
BMI	24.2 (22.2-26.9)
Diagnosi di diabete	68 (5.5%)
Diagnosi di CVD	21 (1.7%)
Diagnosi di NADM	42 (3.4%)
Diagnosi di CKD	168 (13.6%)
Anni di follow-up dopo lo switch a BIC, mediana (IQR)	2.97 (2.45-3.36)
≥96 settimane di follow-up	1079 (87.6%)
ART precedente	
INSTI-based	1059 (85.9%)
NNRTI-based	94 (7.6%)
PI-based	61 (4.9%)
Altro	18 (1.5%)
Anni dal primo fallimento virologico	4.4 (2.5-7-6)

B/F/TAF come optimization strategy

Real life data on persons living with hiv (PLWH) switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) while undetectable: 96 week data from the ICONA Cohort. *d'Arminio Monforte A, et al.*

Nel corso di un follow-up mediano di 155 settimane (IQR 127.8 – 175.3), 253 PLWH sono andate incontro a TF (20.5%; 27 VF, 226 TD); 244 hanno avuto TF2 (19.8%, 9 TD per gravidanza); 41 TDT (3.3%); 30 VF-OT (2.5%); 25 VF-ITT (2.0%). Le ragioni che hanno causato la TD sono riportate in **figura 1**.

Nei modelli di Cox aggiustati, le PLWH di età ≥50 anni non presentavano un rischio diverso di TF, mentre le donne avevano un rischio superiore del 43%. Gli HR e gli AHR dei diversi endpoint per età e sesso sono riportati nella **tabella 2**.

Dopo aver escluso 8 TDT per gravidanza, il fallimento nelle donne era paragonabile a quello degli uomini. Né l'età né il sesso erano associati al rischio di TDT. Nei modelli di regressione di Cox, le donne presentavano un rischio significativo di VF 2,78 volte superiore nell'ITT, e un HR di 2,38 (95%CI 0,91-6,2) nell'analisi OT. Nessuno dei 10 FV nelle donne si è verificato durante la gravidanza.

Lo switch a BIC/FTC/TAF ha dimostrato un'elevata efficacia a lungo termine, anche nelle PLWH ≥50 anni.

Il rischio di TF nelle donne è principalmente legato alle preoccupazioni legate alla gravidanza. Ulteriori studi sull'aderenza e/o sulla farmacocinetica in questa popolazione dovrebbero essere intrapresi per spiegare il rischio più elevato di VF nelle donne.

Figura 1 **Motivi di interruzione del trattamento**

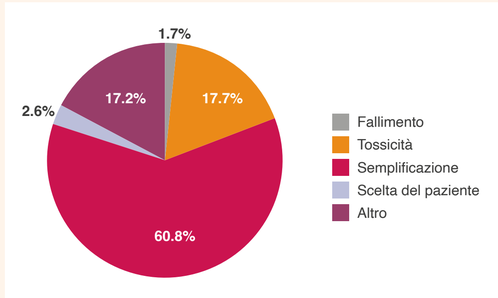


Tabella 2 **HR e AHR di TF, TF2, TFT e VF dall'adattamento dei modelli di regressione di Cox in base all'età e al sesso**

TF (VF o TD per qualsiasi motivo)	HR	IC 95%	p	AHR	IC 95%	p
Età, ≥50anni (vs <50)	0.80	0.63-1.04	0.098	0.84	0.64-1.09	0.198
	1.38	1.03-1.86	0.028	1.46	1.06-1.93	**0.018**
TF2 (TF esclusi TD per gravidanze)	**HR**	**95%CI**	**p**	**AHR**	**95%CI**	**p**
Età, ≥50anni (vs <50)	0.86	0.66-1.10	0.241	0.88	0.68-1.16	0.375
	1.17	0.86-1.61	0.316	1.21	0.88-1.65	0.248
TFT (TD tossicità/intolleranza)	**HR**	**95%CI**	**p**	**AHR**	**95%CI**	**p**
Età, ≥50anni (vs <50)	1.20	0.65-2.21	0.561	1.12	0.58-2.14	0.738
	0.93	0.41-2.09	0.853	0.86	0.38-1.96	0.723
VF ITT	**HR**	**95%CI**	**p**	**AHR**	**95%CI**	**p**
Età, ≥50anni (vs <50)	0.94	0.46-1.93	0.865	1.27	0.59-2.73	0.539
	3.50	1.69-7.28	0.001	2.86	1.35-6.08	**0.006**
VF OT	**HR**	**95%CI**	**p**	**AHR**	**95%CI**	**p**
Età, ≥50anni (vs <50)	1.13	0.52-2.48	0.760	1.43	0.63-3.27	0.390
	2.59	1.13-5.92	0.024	2.36	1.01-5.52	**0.047**

B/F/TAF come optimization strategy

Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide use significantly improves CD4/CD8 ratio in women living with HIV over a 48-week treatment, with good safety and effectiveness.

Ceccarelli M, et al. e P.A.010

Sebbene bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) sia disponibile da oltre cinque anni, i dati di sicurezza ed efficacia nelle donne che vivono con HIV (WLWH) sono piuttosto scarsi. Lo studio presentato ad EACS da *Ceccarelli e coll.* ha contribuito a colmare questa lacuna di conoscenze in un contesto di real life, raccogliendo in modo retrospettivo i dati relativi ai parametri viroimmunologici e metabolici al basale e dopo 48 settimane di WLWH in follow-up presso sei centri della Sicilia orientale e della Sardegna settentrionale. Tutti i trattamenti sono iniziati nel periodo compreso tra settembre 2019 e dicembre 2021.

Nel complesso sono stati raccolti i dati relativi a 87 WLWH, 12 delle quali naive (13,8%) e 75 experienced (86,2%). L'età mediana era di 50,63 anni (IQR 41,5-56,7), senza differenze significative tra le pazienti naive e le experienced (p = 0,087). Il 69,9% delle pazienti experienced era in terapia con un 3DR ed il 72,6% era già in terapia con INSTI. Il 63,0% ha effettuato uno switch per ragioni di semplificazione terapeutica, mentre nel 12,4% dei casi si è trattato di uno switch preventivo. La **tabella 1** riassume le caratteristiche della popolazione in studio.

Tabella 1 **Caratteristiche della popolazione**

	Conteggio	Percentuale
Abuso di sostanze		
Fumatore	28	32.1
Consumatore di sostanze per via iniettiva	8	9.2
Abuso d'alcol	12	13.8
Comorbidità		
Ipertensione	14	16.1
Dislipidemia	27	31.0
Cancro	5	5.7
Diabete	2	2.3
Osteoporosi	4	4.6
Ipotiroidismo	6	6.9
Disordini psichiatrici	18	20.7
Farmaci non ART		
Statine	12	13.8
Antipertensivi	10	11.5
Metformina	1	1.1
Vitamina D	16	18.4
Antidepressivi	14	16.7
Antipsicotici	4	4.6
Altro	21	24.1
Comorbidità AIDS-defining		
Candidosi esofagea	16	18.4
Cancro invasivo della cervice	5	5.7
Polmonite da Pneumocystis carinii	5	5.7
Linfoma	1	1.1
Mycobacterium avium complex	1	1.1
Leucoencefalopatia multifocale progressiva	2	2.3
Altro	12	13.8

B/F/TAF come optimization strategy

Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide use significantly improves CD4/CD8 ratio in women living with HIV over a 48-week treatment, with good safety and effectiveness. *Ceccarelli M, et al. e P.A.010*

Nelle pazienti naive B/F/TAF ha mostrato elevata efficacia a 48 settimane, portando ad una riduzione significativa della carica virale (p = 0,002) e ad un miglioramento della conta dei CD4+ (p = 0,004). Sia nelle pazienti naive che in quelle experienced è stato evidenziato un miglioramento significativo del rapporto CD4/CD8 (p = 0,002 e 0,007 rispettivamente) (**Tabella 2**).

A 48 settimane di trattamento B/F/TAF è risultato un regime efficace e potente nelle WLWH. È stato osservato un miglioramento significativo del rapporto CD4/CD8 sia nelle pazienti naive che nelle experienced, suggerendo un effetto positivo di B/F/TAF sull'infiammazione. Nelle pazienti naive, ma non nelle experienced, è stato rilevato un leggero aumento della creatinina sierica. Bictegravir viene metabolizzato attraverso il trasportatore di cationi organici 2 (OCT2), che media la secrezione tubulare di creatinina; pertanto, questo aumento è considerato cosmetico, senza alcuna rilevanza dal punto di vista clinico. Non sono stati osservati effetti significativi né sul peso né sul BMI.

Tabella 2 **Risultati nelle WLWH naive ed experienced**

	Basale (mediana, IQR)	48 settimane (mediana, IQR)	Differenza media (IC 95%)	p value
WLWH naive (n=12)				
Conta delle cellule T CD4+ (cell/μL)	203 (110-292)	414 (286-510)	226 (97-419)	**0.004***
Conta delle cellule T CD8+ (cell/μL)	731 (571-1105)	719 (557-983)	-79 (-463,268)	0.625
CD4/CD8 ratio	0.17 (0.12-0.42)	1.03 (0.54-1.34)	0.32 (0.21-0.46)	**0.002***
pVL (cps/mL)	74,800 (16,750-148,000)	15 (2-38)	-97,389 (-160,974,-19,050)	**0.002***
Trigliceridi	74 (71-79)	98 (71-130)	22 (-7, 70)	0.164
Colesterolo totale (mg/dL)	161 (147-176)	174 (154-185)	13 (-5, 28)	0.074
Colesterolo HDL (mg/dL)	45 (37-51)	51 (48-62)	6 (-6, 28)	0.360
Colesterolo LDL (mg/dL)	102 (88-115)	112 (88-115)	8 (-8, 16)	0.148
Creatinina (mg/dL)	0.70 (0.67-0.73)	0.80 (0.77-0.85)	0.12 (0.05-0.21)	**0.006***
eGFR (mL/min/1.73m^2)	117 (112-121)	99 (94-108)	-19 (-24, 7)	**0.010***
AST (IU/L)	25 (23-27)	20 (18-22)	-4 (-20,3)	0.176
ALT (IU/L)	16 (15-21)	16 (14-21)	1 (-12, 16)	0.866
Glicemia (mg/dL)	86 (84-89)	81 (79-84)	-7 (-34, 0)	0.345
Peso (kg)	60.2 (56.6-67.2)	60.5 (57.7-68.0)	5.5 (1, 8)	0.098
WLWH experienced (n=75)				
Conta delle cellule T CD4+ (cell/μL)	673 (418-73)	697 (441-915)	47 (-3, 97)	0.058
Conta delle cellule T CD8+ (cell/μL)	666 (506-985)	685 (508-995)	-3 (-91, 79)	0.891
CD4/CD8 ratio	0.82 (0.39-1.29)	1.03 (0.54-1.34)	0.09 (0.02, 0.15)	**0.007***
pVL (cps/mL)	< LoD (TND-53)	< LoD (TND-29)	-29 (-958, 19)	0.225
Trigliceridi	87 (66-164)	98 (71-130)	-17 (-40, 2)	0.091
Colesterolo totale (mg/dL)	215 (164-237)	187 (165-225)	-11 (-26, 4)	0.162
Colesterolo HDL (mg/dL)	53 (45-66)	56 (44-65)	-2 (-5, 3)	0.525
Colesterolo LDL (mg/dL)	122 (102-150)	122 (89-145)	-10 (-26, 8)	0.217
Creatinina (mg/dL)	0.74 (0.65-0.86)	0.80 (0.70-0.88)	0.04 (-0.01, 0.08)	0.103
eGFR (mL/min/1.73m2)	105 (80-114)	98 (80-107)	-3.9 (-8.15, 1.53)	0.138
AST (IU/L)	25 (19-30)	23 (18-29)	-1 (-4,2)	0.344
ALT (IU/L)	19 (14-27)	20 (14-31)	2 (-2,5)	0.326
Glicemia (mg/dL)	87 (81-96)	87 (77-93)	-1 (-7,5)	0.721
Peso (kg)	58.4 (53.6-67.0)	62.5 (53.9-69.3)	0.01 (-3.60, 6.45)	> 0.999
BMI (kg/m2)	22.7 (19.2-26.1)	24.0 (21.6-28.7)	1.08 (-1.54, 5.05)	0.441

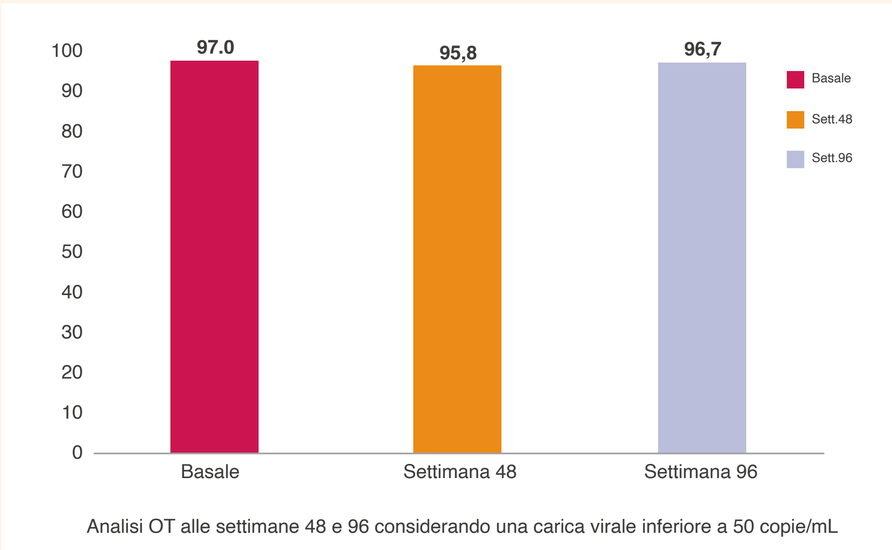
B/F/TAF come optimization strategy

Real-life data of Bictegravir /Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in virologically suppressed women with HIV-1. *Pousada G, et al. e P.A.010*

Anche il lavoro spagnolo presentato a Varsavia da *Pousada e coll.* si è focalizzato sui dati di efficacia e ripristino dello stato immunitario nelle donne con HIV (WLWH) dopo switch a bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF). Lo studio multicentrico, non controllato, retrospettivo è stato condotto su 376 WLWH virologicamente soppresse (HIV-RNA <50 copie/mL) passate a B/F/TAF tra giugno 2008 ed aprile 2022 e ne ha valutato l'efficacia e lo stato immunitario a 48 e 96 settimane dopo lo switch. Le pazienti, provenienti da 13 ospedali spagnoli, avevano un'età mediana di 53,0 (45,0-58,0) anni. La durata mediana dell'infezione da HIV era di 22,0 (13,3-29,0) anni. Il 27.8% delle WLWH aveva diagnosi di AIDS. L'efficacia è stata valutata attraverso l'analisi on-treatment (interruzione o missing= escluso) alle settimane 48 e 96. Il fallimento virologico è stato definito come una carica virale >50 copie/mL in due misurazioni consecutive o una carica virale >1000 copie/mL.

Il fallimento virologico è stato registrato in 3 (0,07%) pazienti [dati disponibili di soppressione virale a 48 settimane in 320 pazienti: 95,8% (<50 copie/ml) e a 96 settimane in 260 pazienti: 96,7% (<50 copie/ml)] (**Figura 1**).

Figura 1 **Controllo virologico di HIV-1<50 copie**



Analisi OT alle settimane 48 e 96 considerando una carica virale inferiore a 50 copie/mL

B/F/TAF come optimization strategy

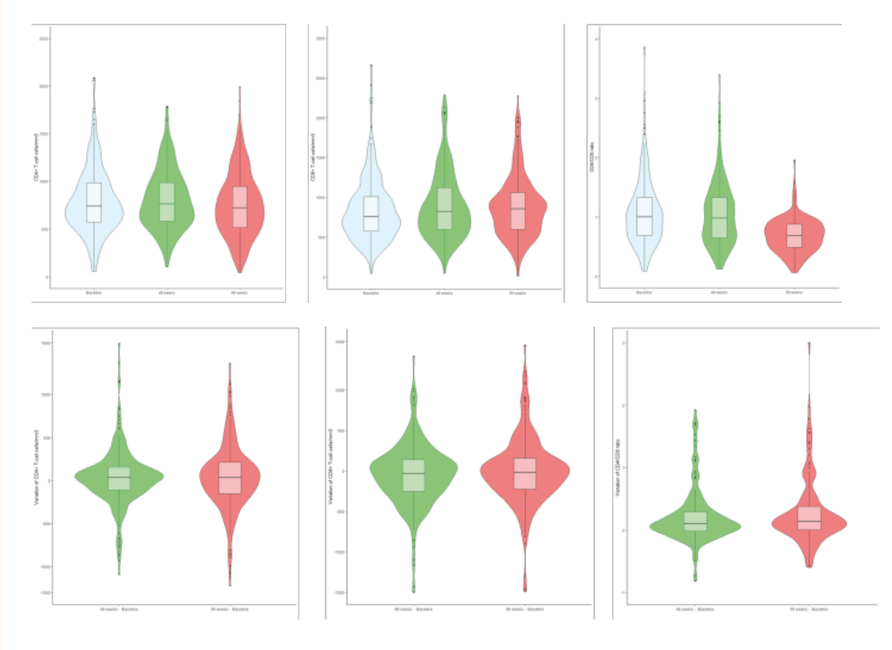
Real-life data of Bictegravir /Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in virologically suppressed women with HIV-1. *Pousada G, et al. e P.A.010*

Nei fallimenti virologici non sono state riscontrate mutazioni di resistenza. Le altre interruzioni comprendevano 23 semplificazioni (10,6%), 18 problemi di tossicità (8,7%), 6 drug-drug interaction (2,9%) e perdita al follow-up (1%).

I CD4 mediani al momento dello switch a B/F/TAF erano 725 [517-950]. Alla settimana 48 è stata riscontrata una diminuzione della conta dei CD8+ di -29 cellule/mm3 (-255-141) ed un aumento della conta dei CD4+ di 31 (-120-155); alla settimana 96, una diminuzione della conta dei CD8+ di -17 cellule/mm3 (-225-162) e un aumento della conta dei CD4+ di 31 (-158-213). Il rapporto CD4/CD8 è aumentato di 0,08 (-0,10- 0,15) alla settimana 48. Nelle pazienti con diagnosi di AIDS, alla settimana 48 e alla settimana 96 è stata riscontrata una diminuzione significativa della conta dei CD8+ di -25 (-257-131) cellule/mm, pari a -57 (-244-216) cellule/mm; p<0001 (**Figura 2**).

Questi dati mostrano che B/F/TAF ha raggiunto elevati tassi di efficacy a lungo termine nelle WLWH con controllo della viremia ed un miglioramento moderato del loro stato immunitario tra le settimane 48 e 96 dopo lo switch.

Figura 2 **Conta dei CD4+ e dei CD8+, Variazioni del rapporto CD4/CD8 dal basale alla settimana 96**



B/F/TAF come optimization strategy

Switch a B/F/TAF da altre classi di farmaci

Il commento di
Sergio Lo Caputo

Bikswitch study: effectiveness and safety of switching to a bictegravir-based antiretroviral therapy regimen from non-integrase inhibitor-based therapies.

Jover F, et al. e P.A.015

L'elevato profilo di sicurezza dei regimi basati su bictegravir, le poche interazioni, il fatto che non sia stata finora descritta l'emergenza di alcuna resistenza al trattamento e la comprovata efficacia virologica suggeriscono che i pazienti con HIV virosoppressi possono beneficiare dello switch a B/F/TAF.

Ad EACS è stato presentato uno studio osservazionale descrittivo e retrospettivo condotto su pazienti adulti con infezione da HIV che da un regime ART efficace non basato sugli inibitori dell'integrasi sono passati a un regime basato su bictegravir. L'analisi ha confrontato la carica virale, la concentrazione di linfociti CD4+, la velocità di filtrazione glomerulare ed il profilo lipidico di 79 pazienti prima dello switch e dopo 24 settimane di trattamento con bictegravir. È stata inoltre determinata l'esistenza di effetti avversi clinici e analitici.

A 24 settimane dallo switch, il 96,1% nell'analisi on treatment ed il 92,4% nell'analisi intention to treat è risultato avere una carica virale <50 copie/ml. La **tabella 1** mostra i valori analitici relativi agli endpoint primari e secondari di efficacia e sicurezza al basale e alla settimana 24 e la significatività statistica della variazione.

Tabella 1 Variazioni nelle caratteristiche analitiche

VARIABILI	BASALE		SETT. 24		P VALUE
CV (copie/mL); mediana (IQR)	n=79	19 (0-39)	n=76	0 (0-20,5)	***p<0,005***
Pazienti con QoL<50 copie/mL	n=79	64 (81%)	n=76	73 (96,1%)	***p<0,013***
Pazienti con QoL >50 all'inclusione	n=79	15 (19%)	n=15	0 (0%)	***p=0,000***
Pazienti con QoL >50 all'inclusione; mediana (IQR)	n=15	74 (54-102)	n=15	21 (19-26)	***p<0,001***
Linfociti CD4+ (cell/μL); mediana (IQR)	n=78	747,5 (497,5-1028,2)	n=74	747 (572-1039)	***p>0.06***
Colesterolo totale (mg/dL); mediana (IQR)	n=77	196 (163-215)	n=70	179 (157,7-214)	***p>0.1***
Colesterolo HDL (mg/dL); mediana (IQR)	n=74	46,5 (40,2-53,7)	n=60	45,5 (38,2-53)	***p>0.2***
Colesterolo LDL (mg/dL); mediana (IQR)	n=61	119 (93,5-134)	n=59	103 (91-123)	***p>0.1***
Indice aterogenico; mediana (IQR)	n=64	3,9 (3,1-4,6)	n=60	3,8 (3,1-4,5)	***p>0.6***
N° compresse ART; mediana (IQR)	n=79	1 (1-2)	n=79	1 (1-1)	***p=0,000***

CV, carica virale; IQR, range interquartile; N°, numero; ART, terapia antiretrovirale

B/F/TAF come optimization strategy

Bikswitch study: effectiveness and safety of switching to a bictegravir-based antiretroviral therapy regimen from non-integrase inhibitor-based therapies.

Jover F, et al. e P.A.015

I dati mostrano un aumento significativo del 15,1% rispetto alla percentuale di soppressione virologica al basale. Non sono stati rilevati cambiamenti significativi nella conta dei linfociti CD4+, nella velocità di filtrazione glomerulare o nel profilo lipidico. Il tasso di eventi avversi è stato del 5,1% e solo 3 pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

I risultati di questo studio dimostrano che i pazienti possono effettuare lo switch a B/F/TAF da terapie non basate sugli inibitori dell'integrasi senza compromettere l'efficacia o la sicurezza della ART. In una percentuale significativa di pazienti con viremia residua B/F/TAF ha contribuito al raggiungimento della soppressione virologica. Infine, i dati di sicurezza suggeriscono che B/F/TAF è ben tollerato, in grado di ridurre le interazioni farmaco-farmaco e di migliorare l'aderenza terapeutica.

B/F/TAF come optimization strategy

I dati sul recupero immunologico a lungo termine

Il commento di
Sergio Lo Caputo

Real-life data of bictegravir /emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults living with VIH 1. 48- 96 weeks results of RETROBIC study.

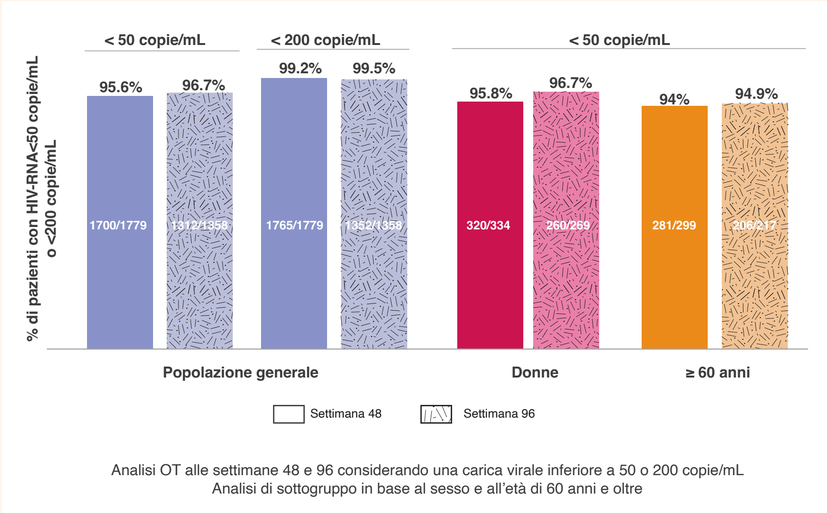
Troya J, et al. e P.A.064

Grazie agli alti tassi di efficacia e sicurezza ottenuti negli studi clinici a lungo termine, la strategia di switch a bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) rappresenta il gold standard per le persone che vivono con HIV (PLWH). Tuttavia, sono necessari maggiori dati di real life circa il ripristino dello stato immunitario nei pazienti pretrattati. Ad EACS 2023 *Troya e coll.* hanno presentato uno studio multicentrico, non controllato, retrospettivo condotto in PLWH virologicamente soppresse (HIV-RNA<50 copie/mL) di età superiore ai 18 anni che avevano effettuato lo switch a B/F/TAF. Sono stati valutati il recupero immunologico (cellule CD4+, CD8+ e rapporto CD4+/CD8+), l'efficacia e la sicurezza alle settimane 48 e 96 dopo lo switch.

L'efficacia è stata valutata con l'analisi on-treatment (interruzione o missing = escluso) alle settimane 48 e 96.

Il contrasto delle mediane tra i diversi gruppi analizzati è stato confrontato con test parametrici (test t di Student) e non parametrici (U-Mann-Whitney) basati sul risultato del normality test di Kolmogorov-Smirnov. Il confronto delle proporzioni è stato invece effettuato con i test del chi quadrato e di Fisher.

Figura 1 Analisi OT alle settimane 48 e 96 considerando una carica virale inferiore a 50 o 200 copie/mL



Analisi OT alle settimane 48 e 96 considerando una carica virale inferiore a 50 o 200 copie/mL
Analisi di sottogruppo in base al sesso e all'età di 60 anni e oltre

Nello studio sono state incluse 1966 PLWH provenienti da 13 ospedali spagnoli, l'80,0% delle quali erano uomini ed avevano un'età mediana di 51,0 [42,0-57,0] anni. Il tempo mediano della infezione da HIV era di 18,0 [10,0-27,0] anni. Il 22,2% dei casi presentava diagnosi di AIDS.

B/F/TAF come optimization strategy

Real-life data of bictegravir /emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults living with VIH 1. 48- 96 weeks results of RETROBIC study. *Troya J, et al. e P.A.064*

La dislipidemia era la comorbidità più frequente in 424 (21,6%) pazienti. L'età avanzata (≥60 anni) e una precedente diagnosi di AIDS sono risultate associate a un maggior numero di comorbidità, p<0,001. I soggetti di sesso maschile hanno presentato un numero più significativo di comorbilità, p=029.

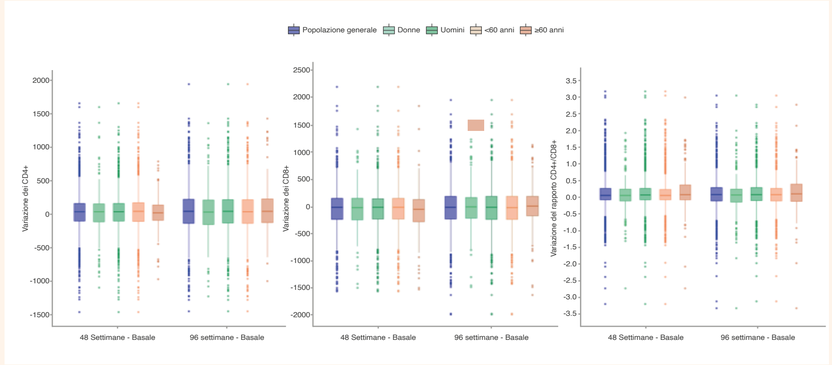
L'analisi on-treatment ha rilevato l'HIV-RNA <50 copie/mL nel 95,6% (1700/1779) e 96,7% (1312/1356) dei pazienti alle settimane 48 e 96 rispettivamente, e nel 99,2% (1765/1779) e nel 99,7% (1352/1356) dei pazienti se si considera <200 copie/mL (**Figura 1**). Il fallimento virologico è stato registrato in 13 (0,66%) pazienti senza mutazioni di resistenza.

Dopo 96 settimane non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nelle cellule T CD4+, CD8 o CD4+/CD8+ (**Figura 2**). Nelle donne, alle settimane 48 e 96, sono stati riscontrati un aumento significativo delle cellule T CD4+ di 30,7 (-116,0, 152,0) e 31,0 (-155,0, 209,0), p<0,001, rispettivamente, ed una diminuzione significativa delle cellule T CD8+ di -29,0 (-253,5, 140,5), p< 0,001, e -17,0 (-225,0, 156,0), p< 0,05, rispettivamente. Nelle PLWH di età ≥60 anni, alla settimana 96, le cellule T CD4 sono aumentate significativamente di 40,0 (-122,0, 232,5), p< 0,001, e le cellule T CD8+ sono diminuite significativamente di -60,0 (-286,5, 121,0), p< 0,01 alla settimana 48.

Il 10,4% (n=205) dei pazienti ha interrotto B/F/TAF. La semplificazione è stato il motivo più frequente di interruzione del trattamento per il 3,8% (n=74) dei pazienti, seguita dagli eventi avversi (2,3%, n=46), la perdita al follow-up (2,2%, n=43), le interazioni tra farmaci (1%, n=19) ed il fallimento virologico (0,66%, n=13).

La somministrazione del regime STR contenente B/F/TAF in PLWH long term experienced virologicamente controllate ha raggiunto elevati tassi di efficacia e sicurezza e ha migliorato in modo significativo lo stato immunitario durante le 96 settimane successive allo switch, non solo in termini di conta dei CD4+ ma anche dei CD8+ nei pazienti di sesso femminile ed in quelli di età ≥60 anni.

Figura 2 **Conta delle cellule T CD4+, CD8+, e del rapporto CD4/CD8 dal basale alla settimana 96**



Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

a cura di ***Antonio Di Biagio***

Resistance Analysis of Long-Acting Lenacapavir in Heavily Treatment-Experienced People with HIV after 104 Weeks of Treatment. *Margot N et al. Oral PS8 O4*

Gli obiettivi della terapia negli HTE

Intervista a **Antonio Di Biagio**

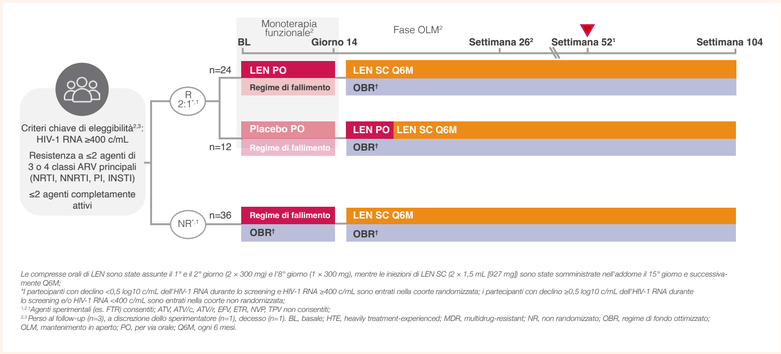
Lenacapavir (LEN) è il primo inibitore del capside (CA) dell'HIV-1 approvato per il trattamento dell'HIV-1 multiresistente, in combinazione con altri antiretrovirali, per le persone con HIV (PWH) fortemente pretrattate (HTE). Ad EACS è stata presentata un'analisi a 104 settimane sull'emergenza di resistenze a LEN basata sullo studio CAPELLA, un trial di Fase 2/3 che valuta la combinazione di LEN con un regime di fondo ottimizzato (OBR) in 72 PWH HTE (**Figura 1**).

Nello studio, ciascun partecipante ha ricevuto LEN insieme a un OBR. Purtroppo, in molti casi non è stato possibile aggiungere nuovi farmaci per l'HIV a causa della natura del virus estremamente resistente ("regime esistente non ottimizzato"). La maggior parte dei partecipanti (66/72; 92%) ha mantenuto il farmaco in studio oltre la settimana 52. Cinque pazienti hanno interrotto prima della settimana 52, mentre uno ha completato lo studio senza entrare nella fase successiva alla settimana 52. Lo studio ha previsto le analisi genotipiche e fenotipiche dell'HIV-1 CA, della trascrittasi inversa, della proteasi e dell'integrasi (Monogram), eseguite al momento del fallimento virologico (VF: rebound virologico confermato ≥50 copie/mL o declino <1 $\log_{10}$ dal basale alla settimana 4). Le concentrazioni plasmatiche dell'OBR (darunavir, tenofovir alafenamide, tenofovir, emtricitabina, dolutegravir) sono state quantificate con cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS). La popolazione di analisi comprendeva 27/72 partecipanti che soddisfacevano i criteri di analisi della resistenza (**Tabella 1**), compresi 10 partecipanti che hanno risoppresso l'HIV-1 RNA (<50 copie/mL) senza emergenza di resistenze. Le persone che presentavano una viremia >50 copie/mL sono state sottoposte a ulteriori test per cercare mutazioni di resistenza. La risoppressione virale è avvenuta quando i livelli di HIV nel sangue sono tornati nuovamente non rilevabili (<50 copie/mL).

I dati dello studio CAPELLA

Il commento di **Antonio Di Biagio**

Figura 1 **Efficacy e safety di LEN nei pazienti HTE**



B/F/TAF nei pazienti naive e nei difficult treat | **B/F/TAF come optimization strategy** | **Lenacapavir nei pazienti HTE** | **Focus su comorbidità e qualità della vita**

Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

Resistance Analysis of Long-Acting Lenacapavir in Heavily Treatment-Experienced People with HIV after 104 Weeks of Treatment.

Margot N et al. Oral PS8 O4

In totale, 14 pazienti su 72 (19%) hanno sviluppato mutazioni di resistenza (RAM) dopo il trattamento con LEN: 4 hanno sviluppato una singola RAM a LEN in Q67, K70 o N74; 6 hanno sviluppato la M66I con vari polimorfismi; 4 hanno sviluppato combinazioni di RAM a LEN in Q67 e K70 insieme ad altre. Tutti i 14 pazienti con emergenza di RAM a LEN presentavano un'aderenza inadeguata all'OBR (n=10; in base ai livelli plasmatici di farmaco) o l'assenza di un ARV completamente attivo nell'OBR (n=4) al momento dell'emergenza di resistenza. Sette dei 14 pazienti hanno ripreso il controllo virologico dopo l'emergenza di resistenza pur rimanendo in trattamento con LEN.

Coerentemente con le analisi precedenti, sono stati raggiunti aumenti clinicamente significativi della conta delle cellule CD4 dopo l'inizio di LEN e sono stati mantenuti fino alla settimana 104, con la maggior parte dei pazienti che ha raggiunto una conta dei CD4 ≥200 cellule/μL (**Figura 2**).

Il profilo di safety di LEN è risultato coerente con quanto emerso nelle analisi precedenti: nessuno ha interrotto LEN a causa del manifestarsi di eventi avversi dopo la settimana 52, e non sono stati registrati eventi avversi gravi correlati al trattamento.

Tabella 1 Popolazione di analisi della resistenza a LEN e RAM emergenti alla settimana 104

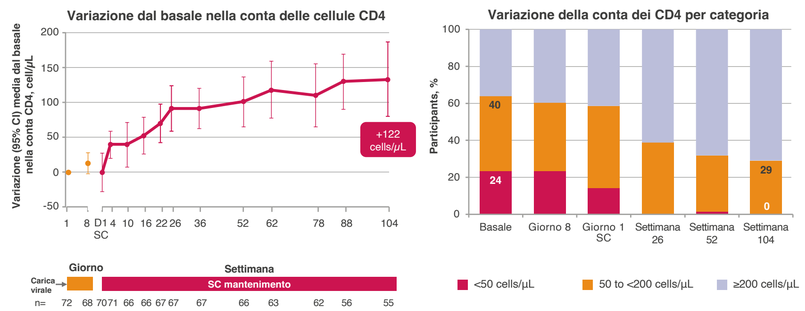
- Analisi genotipica/fenotipica (capside, proteasi, RT, integrasi) eseguita al fallimento virologico*

Categoria, n (%)	CAPELLA (N=72)
Popolazione di analisi della resistenza	27 (38)
Emergenza RAM a LEN	14 (19)
M66I	6 (8)
Q67H/K/N	8 (11)
K70H/N/R/S	7 (10)
N74D/H/K	3 (4)
A105T/S	4 (6)
T107A/C/N/S	3 (4)
Non emergenza RAM a LEN	13 (18)

- Quantificazione delle concentrazioni plasmatiche di farmaci OBR (metodi LC-MS/MS)
  - DRV, DTG, TAF/TFV, FTC

*Fallimento virologico definito come rebound confermato ≥50 copie/mL o declino <1 log_{10} alla settimana 4 dal basale. Saggi di resistenza condotti presso Monogram Biosciences.
DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; FTC emtricitabina; LC-MS/MS, cromatografia liquida-spettrometria di massa in tandem; LEN, lenacapavir; OBR, regime di fondo ottimizzato; RAM, mutazione associata alla resistenza; RT, trascrittasi inversa; TAF, tenofovir alafenamide; TFV, tenofovir.*

Figura 2 Variazioni della conta delle cellule CD4



Coerentemente con le analisi precedenti, sono stati raggiunti aumenti clinicamente significativi della conta delle cellule CD4 dopo l'inizio di LEN e sono stati mantenuti fino alla settimana 104, con la maggior parte dei pazienti che ha raggiunto una conta di CD4 ≥200 cellule/μL.

Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

I dati del follow-up post iniezione

Il commento di
Antonio Di Biagio

Follow-Up of Injection Site Reactions in Clinical Studies of People Using Lenacapavir Every 6 Months for HIV Treatment.

Castagna A et al. Poster: eP.A.104

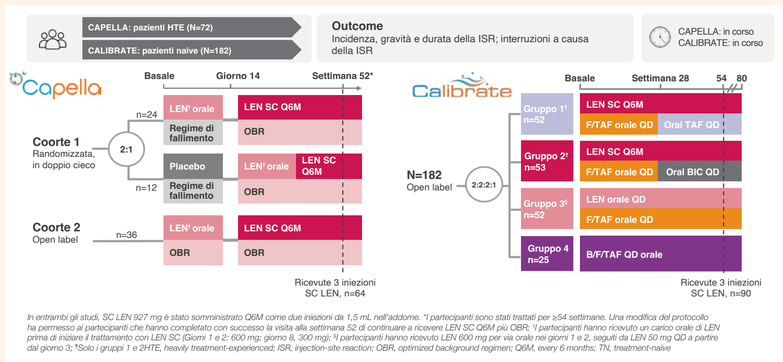
Ad EACS è stata presentata un'analisi delle reazioni nel sito di iniezione (ISR) correlate alla somministrazione sottocutanea (SC) di lenacapavir (LEN) basata sul follow-up a 6 mesi dei partecipanti agli studi CAPELLA e CALIBRATE (**Figura 1**).

In entrambi gli studi, LEN SC 927 mg è stato somministrato Q6M come due iniezioni da 1,5 mL nell'addome. L'analisi delle ISR ha incluso tutti i partecipanti a CAPELLA e CALIBRATE che hanno ricevuto ≥1 dose di SC LEN. Sono state raccolte tutte le ISR che si sono verificate dopo ciascuna delle prime tre iniezioni di SC LEN per garantire una durata sufficiente del follow-up post-iniezione.

Complessivamente, 175 partecipanti hanno ricevuto ≥1 dose di SC LEN: tutti i 72 partecipanti arruolati nello studio CAPELLA e 103/105 partecipanti allo studio CALIBRATE.

Le iniezioni di LEN SC effettuate in media (intervallo interquartile [IQR]) sono state 10 (8-10) nello studio CAPELLA e 6 (6-8) nello studio CALIBRATE. La durata mediana (IQR) dell'esposizione è stata di 125 (111-140) e 88 (83-107) settimane in CAPELLA e in CALIBRATE, rispettivamente. Dopo la prima, la seconda e la terza iniezione di LEN SC si sono verificate ISR nel 63%, 46% e 55% dei partecipanti allo studio CAPELLA e nel 42%, 52% e 43% dei partecipanti allo studio CALIBRATE, rispettivamente.

Figura 1 ISR negli HTE e nei naive



*In entrambi gli studi, SC LEN 927 mg è stato somministrato Q6M come due iniezioni da 1,5 mL nell'addome. *I partecipanti sono stati trattati per ≥54 settimane. Una modifica del protocollo ha permesso ai partecipanti che hanno completato con successo la visita alla settimana 52 di continuare a ricevere LEN SC Q6M più OBR; ‡I partecipanti hanno ricevuto un carico orale di LEN prima di iniziare il trattamento con LEN SC (Giorni 1 e 2: 600 mg; giorno 8, 300 mg); §I partecipanti hanno ricevuto LEN 600 mg per via orale nei giorni 1 e 2, seguiti da LEN 50 mg QD a partire dal giorno 3; †Solo i gruppi 1 e 2HTE, heavily treatment-experienced; ISR, injection-site reaction; OBR, optimized background regimen; Q6M, every 6 months; TN, treatment-naïve*

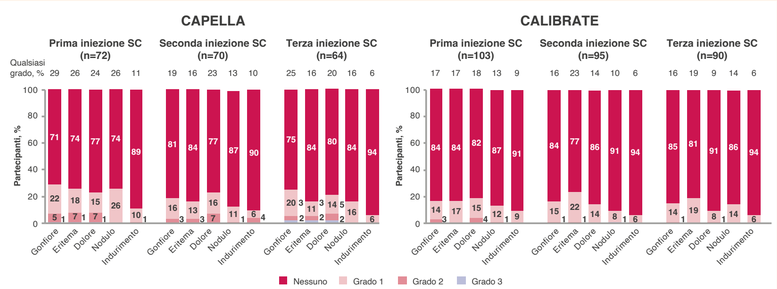
Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

Follow-Up of Injection Site Reactions in Clinical Studies of People Using Lenacapavir Every 6 Months for HIV Treatment.

Castagna A et al. Poster: eP.A.104

La **figura 2** mostra la frequenza e la gravità delle ISR più comuni. Le ISR erano prevalentemente di grado 1-2; non si sono verificate ISR di grado 4. Cinque pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di ISR, con un solo caso di ISR che ha portato all'interruzione dopo il primo anno di follow-up. Gonfiore, eritema e dolore nel punto di inoculo si sono tipicamente risolti nel giro di pochi giorni (durata mediana per entrambi gli studi: 10, 5 e 3 giorni, rispettivamente) (**Tabella 1**). I noduli e gli indurimenti hanno impiegato più tempo, con una durata mediana rispettivamente di 252 e 202 giorni (245 e 194 giorni per gli eventi risolti) per entrambi gli studi combinati. La valutazione dermatologica e/o la biopsia cutanea sono state eseguite per 6 pazienti con noduli o indurimento la cui durata è stata ≥6 mesi. È stata osservata un'infiammazione granulomatosa cronica coerente con una reazione da corpo estraneo al deposito del farmaco, coerentemente con i risultati pre-clinici. I noduli e gli indurimenti erano palpabili, ma non visibili ai pazienti o ai clinici. Raramente le ISR hanno portato all'interruzione del farmaco, con una sola interruzione verificatasi dopo il primo anno di follow-up. Gonfiore, eritema e dolore nel sito di iniezione si sono risolti nel giro di pochi giorni. I noduli e gli indurimenti si sono risolti nell'arco di settimane o mesi, probabilmente a causa della lenta dissoluzione di LEN nella circolazione sistemica.

Figura 2 Incidenza e gravità delle ISR più comuni correlate a LEN SC



Le ISR sono state prevalentemente di gravità lieve o moderata, con la maggior parte dei partecipanti (71-94%) che non ha manifestato ISR quali gonfiore, eritema, dolore, nodulo o indurimento.

I denominatori delle percentuali sono il numero di partecipanti che hanno ricevuto un'iniezione durante la visita. Le percentuali potrebbero non raggiungere il 100% a causa degli arrotondamenti.
HTE, heavily treatment-experienced; ISR, injection-site reaction; TN, treatment-naïve

Tabella 1 Durata delle ISR più comuni correlate a LEN SC

Mediana (IQR) durata, giorni	CAPELLA (N=72)	CALIBRATE (N=103)
Gonfiore	8 (4-15)	11 (6-15)
Eritema	5 (3-8)	5 (2-11)
Dolore	3 (1-4)	2 (1-6)
Nodulo	252 (113-524)	250 (100-369)
Indurimento	183 (63-498)	215 (144-415)

Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

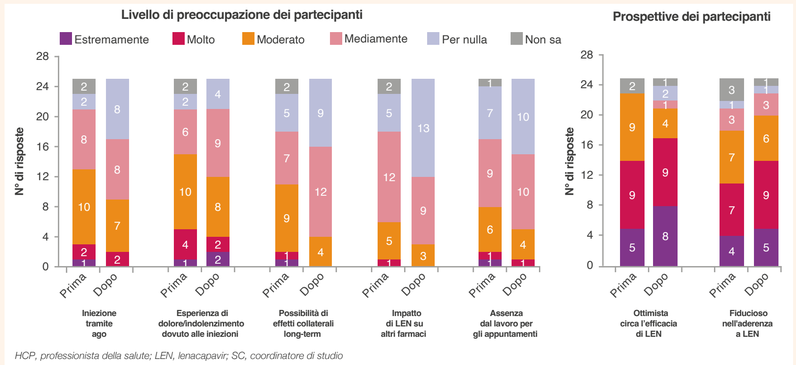
L'esperienza riferita dai professionisti sanitari

Il commento di
Antonio Di Biagio

Insights and Experiences from the CAPELLA Trial: Perspectives of Healthcare Professionals and Study Coordinators on Lenacapavir Use Amongst Heavily Treatment-Experienced People with HIV. *Fang J et al. Poster: eP.C1.060*

Comprendere le esperienze dei professionisti della sanità (HCP) e dei coordinatori di studi clinici (SC) in merito all'utilizzo di lenacapavir (LEN) e come questi percepiscono l'esperienza da parte dei pazienti rappresenta un passo importante per l'implementazione di LEN nella pratica clinica. Per questo, tra marzo e settembre 2023, negli Stati Uniti è stata condotta una survey tra gli HCP (n=11) ed i SC (n=14) nell'ambito del trial CAPELLA al fine di poter valutare l'esperienza percepita durante la somministrazione di LEN, le strategie utili per supportare l'aderenza a LEN e agli altri farmaci inclusi nel regime di fondo ottimizzato (OBR), interpretare le esperienze dei partecipanti in merito a LEN, raccogliere la percezione di HCP e SC sull'implementazione di LEN nella pratica clinica, e valutare i fattori che ne ostacolano o agevolano l'utilizzo.

Figura 1 Percezioni degli HCP e degli SC circa le aspettative dei partecipanti nei confronti di LEN



HCP, professionista della salute; LEN, lenacapavir; SC, coordinatore di studio

Per quanto riguarda l'esperienza di somministrazione, solo 1 (9%) HCP ha somministrato direttamente le iniezioni di LEN ai pazienti, mentre gli altri hanno fatto somministrare le iniezioni sottocutanee ad altri operatori presso il loro centro.

La maggior parte degli HCP e dei SC (19/25, 76%) ha riferito facilità nel sostenere l'aderenza dei pazienti a LEN e all'OBR. Mentre le risposte della maggior parte degli HCP e dei SC erano allineate, 6/14 (43%) SC hanno riportato difficoltà nel sostenere l'aderenza all'OBR prima dell'inizio di LEN, segnalando come ostacoli principali all'aderenza il pill burden, il doversi ricordare di assumere la terapia e lo stile di vita frenetico. Dopo l'inizio di LEN, 7/11 (64%) HCP hanno riferito un miglioramento dell'aderenza all'OBR, mentre i rimanenti HCP hanno percepito un'aderenza invariata.

Per quanto concerne l'interpretazione dell'esperienza dei pazienti, dopo l'avvio di LEN, la maggior parte degli intervistati ha percepito una diminuzione delle preoccupazioni tra i pazienti (**Figura 1**).

Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

Insights and Experiences from the CAPELLA Trial: Perspectives of Healthcare Professionals and Study Coordinators on Lenacapavir Use Amongst Heavily Treatment-Experienced People with HIV. *Fang J et al. Poster: eP.C1.060*

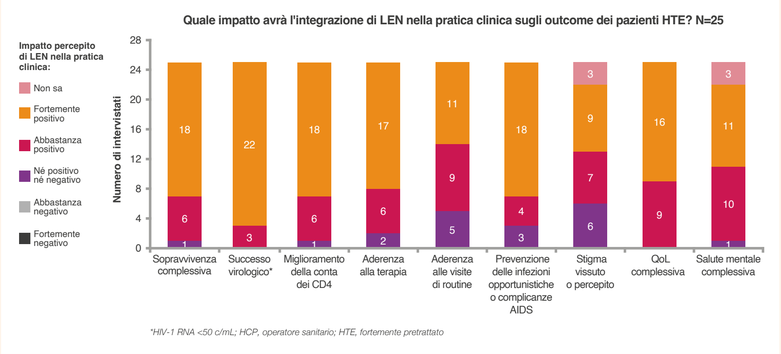
Gli HCP non hanno percepito da parte dei pazienti una preoccupazione di grado moderato-estremo circa gli effetti collaterali long term, la possibile interazione di LEN con altri farmaci o relativamente all'interruzione dell'attività lavorativa a causa degli appuntamenti necessari per effettuare l'iniezione. Gli SC hanno percepito nei pazienti una preoccupazione moderata legata agli effetti collaterali long term (4/14, 29%), alle interazioni tra farmaci (3/14, 21%) ed alle assenze dal posto di lavoro per effettuare le iniezioni (4/14 [29%] moderatamente preoccupati; 1/14 [7%] molto preoccupato).

Nel complesso, sia gli HCP che gli SC hanno riferito un miglioramento in termini di fiducia circa l'efficacia di LEN e di aderenza agli appuntamenti per le iniezioni di LEN dopo l'inizio della terapia. Solo un intervistato (4%) ha riferito la mancata disponibilità da parte dei pazienti a continuare LEN in seguito alla comparsa di gonfiore, eritema o nodulo, mentre nessuno ha rilevato riluttanza nel proseguire LEN a causa di dolore o indurimento. Tra i 21 intervistati che avevano avuto precedenti esperienze di somministrazione di cabotegravir/rilpivirina per via IM, 13 (62%) hanno percepito LEN come più semplice da somministrare e nessuno ha avvertito particolari difficoltà.

La maggior parte degli intervistati ritiene che l'integrazione di LEN nella pratica clinica sia più facile o altrettanto facile rispetto ad altre terapie disponibili per i pazienti HTE (13/25, 52%) e rispetto ad altri trattamenti iniettabili anti-HIV-1 (13/25, 52%).

Gli intervistati hanno inoltre riferito il forte potenziale di LEN in termini di miglioramento degli outcome complessivi e della qualità della vita (QoL) dei pazienti fortemente pretrattati (HTE), nessuno ha considerato come possibili eventuali impatti negativi (**Figura 2**). Prima dell'approvazione di LEN negli Stati Uniti, la maggior parte degli intervistati (21/25, 84%) riteneva che alcuni fattori legati al sistema (ad es. assicurazione, costi) potessero rappresentare il principale ostacolo all'utilizzo di LEN in real life. Gli intervistati hanno percepito come altre possibili barriere (8% ciascuna) all'utilizzo di LEN alcuni fattori individuali legati al paziente (ad es. mancanza di consapevolezza o difficoltà cognitive) o all'operatore sanitario (ad es. riluttanza o mancanza di conoscenze/competenze). Nessun HCP o SC ha considerato i fattori organizzativi/legati al team o logistici/operativi come possibili ostacoli. Nel complesso i risultati di questa analisi dimostrano il forte potenziale di LEN nel migliorare l'assistenza ai pazienti HTE soprattutto in termini di outcome e QoL.

Figura 2 **Frequenze di risposta delle percezioni di HCP e SC sull'integrazione di LEN nella pratica clinica**



Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

Efficacy and durability of fostemsavir, ibalizumab, or lenacapavir-including regimens in people living with multidrug-resistant HIV-1: results from the PRESTIGIO registry.

Spagnuolo V, et al. ePOSTER:eP.B1.031

La disponibilità di farmaci con nuovi meccanismi d'azione per i pazienti HTE è essenziale per ottenere la soppressione virologica, ripristinare la funzione immunitaria e prevenire la progressione clinica. Lo scopo dello studio presentato ad EACS da *Spagnuolo e coll.* è stato quello di descrivere efficacy e durability di regimi contenenti fostemsavir (FTR), ibalizumab (IBA) o lenacapavir (LEN) in persone che vivono con HIV resistente a 4 classi di farmaci (4DR-PLWH) in un contesto di real life.

Nell'analisi sono state incluse 4 PLWH della coorte PRESTIGIO trattate con un regime contenente la tripletta composta da FTR, IBA e LEN e con resistenza documentata a NRTI, NNRTI, PI o INSTI. L'interruzione di FTR, IBA o LEN è stata definita come interruzione del farmaco per qualsiasi motivo. Il follow-up è stato effettuato dalla data di inizio di FTR, LEN o IBA (basale, BL) fino all'interruzione o alla morte/freezing date (30 giugno 2023).

I dati della coorte PRESTIGIO

Il commento di
Antonio Di Biagio

Le descrizioni sono riportate come mediana (IQR) o frequenza (%). Il punteggio di suscettibilità genotipica per il regime di fondo ottimizzato (OBR) introdotto con FTR, LEN o IBA è stato stimato in base ai dati cumulativi dei test di resistenza genotipica disponibili registrati per ciascun paziente.

Tra le 35 4DR-PLWH, sono stati presi in considerazione 27, 11 e 10 regimi che includevano FTR, IBA e LEN, rispettivamente (**Tabella 1**).

Tabella 1 Caratteristiche delle PLWH al basale (A) e al termine del follow-up (B)

(A)

Caratteristiche	Categoria	Regimi che includono FTR (n=27)	Regimi che includono IBA (n=11)	Regimi che includono LEN (n=10)
Età (anni) al basale		54.3 (47.6 - 58.6)	55.1 (31.7 - 58.2)	52.1 (45.4 - 65.3)
Anni di infezione da HIV al basale		26.6 (21.4 - 33.1)	28.8 (25.9 - 33.3)	28.8 (22.8 - 30.7)
Anni di ART al basale		23.2 (19.2 - 25.9)	26.5 (23.9 - 31.6)	25.4 (22.6 - 28.7)
Sottotipo virale				
	B	21 (78.3%)	8 (72.7%)	8 (80%)
	Non-B	6 (21.7%)	3 (27.2%)	2 (20%)
Tropismo R5 al basale		11 (41%)	5 (45%)	4 (40%)
Nadir CD4+ (cell/mm3)		144.5 (29 - 204)	29 (5-137)	40.5 (3 - 137)
HIV-RNA al basale (log_{10} copie/mL)		3.86 (2.09 - 4.91)	4.43 (3.47 - 5.06)	3.46 (3.05 - 4.33)
CD4+ al basale (cell/mm3)		244 (141-641)	167 (9 - 324)	287 (173 - 593)
OBT-GSS		1.5 (1 - 2)	1.5 (1 - 2.5)	2 (1 - 2.5)

(B)

Caratteristiche	Categoria	Regimi che includono FTR (n=27)	Regimi che includono IBA (n=11)	Regimi che includono LEN (n=10)
HIV-RNA all'ultima visita (copie/mL)	<50 ≥50 - <200 ≥200	13 (48.2%) 5 (18.5%) 9 (33.3%)	5 (45.5%) 2 (18.2%) 131 (105 - 230)	7 (70%) 2 (20%) 282 (159 - 630)
CD4+ all'ultima visita (cell/mm3)		328.5 (208-616)	131 (105 - 230)	282 (159 - 630)
Variazione CD4+ durante il follow-up (cell/mm3)	Tra quelli ancora in terapia	97 (-38/+182)	63 (-38/122)	5 (-48/+101)
Durata dei regimi FTR, IBA o LEN (mesi)		18.7 (5.6 - 82.7)	14.1 (5.6 - 39.1)	30.3 (18.7 - 33.5)
Interruzione del regime FTR, IBA o LEN		8 (29.6%)	4 (36.4%)	2 (20%)
Motivo di interruzione				
	Fallimento virologico	5 (63%)	1 (25%)	0
	Tossicità/altro	3 (37%)	3 (75%)	2 (100%)

Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

Efficacy and durability of fostemsavir, ibalizumab, or lenacapavir-including regimens in people living with multidrug-resistant HIV-1: results from the PRESTIGIO registry. *Spagnuolo V, et al. ePOSTER:eP.B1.031*

Per quanto riguarda i regimi che includevano FTR, al termine del follow-up [durata mediana 18,7 (5,6-82,7) mesi], l'efficacia virologica (VE, HIV-RNA <200 copie/mL) era del 66,7% (18/27); 8/27 (29,6%) regimi erano stati interrotti. Tra coloro che erano ancora in un regime che includeva FTR, la variazione mediana dei CD4+ è stata di +97 (-38/+182) cellule/mm3 (p=0,064).

Relativamente ai regimi che includevano IBA, il follow-up mediano era di 14,1 (5,6 -39,1) mesi, la VE era 63,6% (7/11); 4/11 (36%) regimi sono stati interrotti. La variazione mediana dei CD4+ nei soggetti ancora in trattamento con IBA è stata di +63 (-38/+122) cellule/mm3 (p=0,109).

Per quanto riguarda i regimi contenenti LEN, il follow-up mediano era 30,3 (18,7-33,5) mesi, la VE era del 90% (9/10); 2/10 (20%) regimi sono stati interrotti. La variazione mediana dei CD4+ è stata di +5 (-48/+101) cellule/mm3 (p=0,742).

I regimi che includevano la somministrazione concomitante di FTR, IBA e LEN (n=4) sono descritti nella **tabella 2**.

In conclusione l'analisi mostra buoni dati di efficacy e durability dei regimi contenenti FTR, IBA e LEN, evidenziando la necessità di ulteriori dati clinici su regimi di combinazione basati su questi tre farmaci che potrebbero rappresentare il backbone terapeutico per i pazienti HTE.

Tabella 2 **Regimi comprendenti una somministrazione concomitante di fostemsavir, ibalizumab o lenacapavir**

ID PLWH	Combinazione di nuovi farmaci	Trattamento di fondo ottimizzato (OBT)	Genotipo cumulativo al basale	Data di inizio (copies/mL)	Data di stop (copies/mL)	OBT GSS (cells/µL)	HIV-RNA al basale (cells/µL)	Ultima HIV-RNA	CD4+ al basale (reason)	Ultima CD4+	Durata (mesi)	Discontinuation (motivo)
104-002	IBA+LEN	FTC, TAF, DOR, DRV/c, MVC	RT:41L, 74V, 138A, 181CIV, 184V, 190A, 210W, 215F, 215Y, 219E, 230L PRO: 32I, 33F 46I, 46L, 54A, 54L, 54T, 54V, 82F, 84V, 90M IN: 140S, 148H	26 ott. 2020	17 maggio 2022	1.0	26800	<1	42	159	18.7	Sì, solo LEN: decisione del paziente
108-0021	IBA+FTR+LEN	3TC, TDF, DOR, MVC	RT: 67N, 70R, 138K, 181C, 184V, 190A, 215F, 215Y, 219Q, 215F, 215Y, 219E, 230L PRO: 32I, 33F 46I, 46L, 54A, 54L, 54T, 54V, 82F, 84V, 90M IN: 140S, 148H	18 genn. 2021	in corso	1.5	2982	52	734	721	28.7	No
120-001	IBA+FTR	FTC, TAF, DRV/r, DTG, MVC	RT: 67N, 70R, 181CI, 184V, 190A, 219Q PRO: 47V, 50V, 54V IN: 140S, 148H	22 dic. 2022	in corso	2.5	396	23	324	286	5.6	No
134-005	IBA+FTR+LEN	FTC, TAF, DRV/r, DTG	RT: 41L, 74V, 103N,181C, 184V, 215Y PRO: 33F, 84V, 90M IN: 138K, 140S, 148H	12 sett. 2022	in corso	1.0	2400	20	296	230	8.9	No

GSS: score di suscettibilità; RT: trascrittasi inversa; IN:integrasi

Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

La riduzione del burden farmacologico

Il commento di
Antonio Di Biagio

Risk of virological failure after drug burden reduction in non-viremic people with 4-class drug-resistant HIV: data from the PRESTIGIO Registry.

Clemente T, et al. e R.A1.05

Lo studio del Registro PRESTIGIO presentato ad EACS da *Clemente e coll.* ha valutato il rischio di fallimento virologico (VF) dopo la riduzione del burden farmacologico (DBR) in persone con infezione da HIV resistente a 4 classi di farmaci (4DR-PLWH) in soppressione virologica stabile. In caso di switch terapeutico (definito come DBR quando il numero di farmaci o il dosaggio è stato ridotto per qualsiasi motivo), è stato considerato solo il primo switch.

Il follow-up è stato effettuato dalla seconda carica virale (VL) <50 copie/mL (basale) fino al VF [2 VL consecutive ≥200 (VF200) o 50 copie/mL (VF50)] o al secondo switch o all'ultima misurazione della VL disponibile. Il tempo al VF200/VF50 è stato stimato con il metodo Simon-Makuch. Il modello di regressione di Cox è stato applicato per valutare i predittori del rischio di VF200; il tipo di switch terapeutico è stato considerato come variabile tempo-dipendente. Le caratteristiche dei 166 pazienti al basale sono descritte nella **tabella 1**.

Tabella 1 **Caratteristiche al basale**

Caratteristiche al basale	Totale (n=166)	Nessun cambio ART (n=87)	Riduzione del burden farmacologico (n=51)	Altri switch (n=28)	p§
Età (anni), mediana (IQR)	51.3 (46.8 - 56.3)	52.7(47.1 - 57.2)	50.2 (46.1 - 56.5)	50.4 (47.8 - 54.8)	0.48
Donne, n (%)	47 (28.3%)	23 (26.4%)	17 (33.3%)	7 (25.0%)	0.63
Durata della ART (anni), mediana (IQR)	19.9 (16.0 - 23.0)	21.3 (16.5 - 23.9)	19.8 (15.7 - 21.8)	19.0 (16.2 - 21.1)	0.07
Conta delle cellule T CD4+ (cell/µL), mediana (IQR)	496 (326 - 728)	522 (396 - 744)	440 (266 - 656)	527 (336 - 780)	0.17
CD4+/CD8+ ratio, mediana (IQR)	0.48 (0.31 - 071)	0.49 (0.32 - 0.73)	0.48 (0.32 - 0.60)	0.54 (0.27 - 0.83)	0.52
CD4+ cellule T Nadir (cell/µL), mediana (IQR)	115 (27 - 201)	70 (23 - 174)	102 (15 - 199)	167 (77 - 237)	0.08
Numero degli antiretrovirali in corso, mediana (IQR)	3 (3 - 4)	3 (2 - 4)	3 (3 - 4.5)	3 (3 - 4)	0.01
Regimi contenenti NRTI, n (%)	78 (47.0%)	35 (40.2%)	28 (54.9%)	15 (53.6%)	0.19
Regimi contenenti NNRTI, n (%)	57 (34.3%)	29 (33.3%)	19 (37.3%)	9 (32.1%)	0.86
Regimi contenenti PI, n (%)	146 (88.0%)	76 (87.4%)	46 (90.2%)	24 (85.7%)	0.81
Regimi contenenti INSTI, n (%)	147 (88.6%)	79 (90.8%)	45 (88.2%)	23 (82.1%)	0.45
Regimi contenenti inibitori dell'entry (MVC/T20/FTR/IBA), n (%)	57 (34.3%)	24 (27.6%)	23 (45.1%)	10 (35.7%)	0.11
Score di suscettibilità genotipica, mediana (IQR)	2.0 (1.5 - 2.5)	2.0 (1.5 - 2.5)	2.0 (1.5 - 2.5)	2.0 (1.5 - 2.0)	0.48

§Per Kruskal-Wallis test (variabili continue) o test del chi-quadrato (variabili categoriali)

Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

Risk of virological failure after drug burden reduction in non-viremic people with 4-class drug-resistant HIV: data from the PRESTIGIO Registry.

Clemente T, et al. e R.A1.05

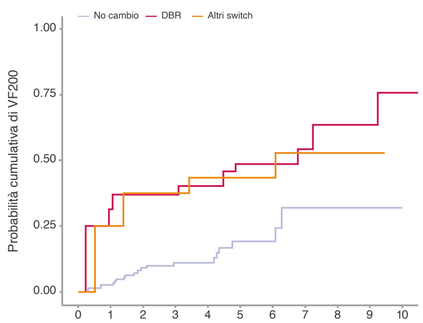
Dopo un follow-up mediano di 3,8 (IQR=2,3-5,6) anni, 34 (20,5%) pazienti erano in VF200. La DBR si è verificata in 51 (30,7%) PLWH dopo 1,98 (0,6-3,42) anni [10/51 (19,6%) sono andati incontro a VF200], altri switch sono stati effettuati in 28 (16,9%) pazienti dopo 1,82 (1,09-3,32) anni [4/28 (14,3%) sono andati incontro a VF200]. Il rischio di VF200 tendeva a essere più elevato dopo la DBR (**Figura 1**).

Cinquantuno (30,7%) PLWH sono andate incontro a VF50; la DBR si è verificata in 45 (27,1%) pazienti [8/45 (17,8%) sono andati incontro a VF50], altri cambi di ART sono stati effettuati in 27 pazienti (16,3%) [8/27 (29,6%) sono andati incontro a VF50]. Rispetto a nessun cambio di ART, la DBR non ha comportato un rischio maggiore di VF50, a differenza degli altri switch. All'analisi multivariata, un rischio più elevato di VF200 era significativamente associato a un valore basale più basso di CD4+/CD8+, ma non alla DBR né ad altri switch terapeutici (**Tabella 2**).

I risultati dello studio mostrano che la riduzione del burden farmacologico ha un potenziale impatto sul rischio di VF ≥200 copie/mL in 4DR-PLWH non viremici. Anche la compromissione immunologica potrebbe influenzare il rischio di VF. Risulta pertanto necessario studiare nuovi strumenti per identificare le PLWH a più alto rischio di FV dopo la semplificazione, considerata la necessità critica di DBR in questa popolazione fragile.

Figura 1 Tempo e rischio di VF200

Durante un follow-up mediano di 3.8 (IQR=2.3-5.6) anni, 34/166 (20.5%) individui hanno avuto VF 200



	Hazard ratio non aggiustato (95% CI)	P-value
DBR vs No cambio	2.20 (0,89 - 5.44)	0.08
DBR vs Altri switch	1.19 (0.37 - 3.81)	0.76
Altri switch vs No cambio	1.84 (0.54 - 6.24)	0.32

Tabella 2 Regressione multivariabile di Cox: fattori predittori di rischio di VF200 al basale

Caratteristiche	Categoria	Hazard ratio aggiustato di VF200 (95% CI)	p-value
Tipo di switch§	DBR vs No cambio	1.95 (0.74 - 5.15)	0.17
	Altro switch vs no cambio	1.95 (0.55 - 6.95)	0.30
Sesso biologico	Femmina vs Maschio	0.67 (0.27 - 1.67)	0.39
Età	Per 1 anno più vecchio	0.96 (0.91 - 1.01)	0.08
Durata ART	Per 1 anno in più	0.97 (0.92 - 1.02)	0.28
CD4+/CD8+ ratio	Per 0.1 unità in più	0.84 (0.71 - 0.99)	0.04
GSS	Per 1 unità in più	1.05 (0.64 - 1.73)	0.85

§ *variabile tempo-dipendente*

Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

La gestione delle DDI: dati dal Registro Prestigio

Il commento di
Antonio Di Biagio

Polypharmacy, anticholinergic burden, and drug-drug interaction assessment in people living with HIV harboring a 4-class resistance: data from the PRESTIGIO Registry. *Mazzitelli M, et al. e P.B1.005*

Le interazioni tra farmaci (DDI) ed il carico anticolinergico (ACB) rappresentano un problema clinico emergente, soprattutto nelle persone che vivono con l'HIV (PLWH) in politerapia. I pazienti con infezione da HIV resistente a tutte le 4 classi di farmaci antiretrovirali (4DR-PLWH) spesso richiedono regimi di trattamento complessi, potenzialmente in grado di causare DDI.

Ad EACS è stato presentato uno studio condotto su 4DR-PLWH del Registro PRESTIGIO che assumevano almeno un farmaco non antiretrovirale. La polifarmacia è stata definita come l'assunzione di ≥ 5 farmaci non antiretrovirali/persona. L'ACB cumulativo di uno o più farmaci con attività anticolinergica è stato calcolato utilizzando la scala ACB (0= nessun effetto AC; 1-2= rischio basso/moderato; ≥3= alto rischio anticolinergico). Le DDI sono state valutate utilizzando il Liverpool database. Le caratteristiche delle persone classificate in base al punteggio ACB sono state confrontate utilizzando il test di Kruskal-Wallis; il coefficiente di correlazione di Spearman è stato calcolato per valutare la relazione lineare.

Complessivamente, sono state valutate 172 4DR-PLWH: 62 (27,1%) in politerapia, 109 (63,4%) trattate con un regime basato su INSTI, 124 (72,1%) con booster e 72 (41,8%) con 4 o più farmaci antiretrovirali. Altre caratteristiche dei pazienti in studio sono riportate nella **tabella 1**.

Tabella 1 Caratteristiche demografiche, immunologiche e virologiche secondo l'ACB score

Variabile	Totale (N=172)	ACB score≥3 (N=11)	ACB score=1+2 (N=33)	ACB score=0 (N=128)	p-value
Età (anni), mediana (IQR)	49.95 (45.6 - 56)	51.25 (45.34 - 55.2)	49.87 (46.3 - 56)	49.82 (45.5 - 54)	0.726
Sesso maschile, n (%)	130 (75.6)	10 (90.9)	26 (78.8)	94 (73.4)	0.386
Durata della ART (anni), mediana (IQR)	25.76 (22.3 - 28.7)	26.16 (19.4 - 29)	26.25 (22.3 - 29)	25.72 (22.3 - 28.4)	0.744
Conta delle cellule CD4+ (cell/μL), mediana (IQR)	537 (331.5 - 818)	574 (372 - 628)	414 (326 - 740)	537 (338.5 - 843)	0.657
HIV-RNA <50 (copie/mL), mediana (IQR)	121 (70.3)	9 (81.8)	25 (75.8)	87 (68)	0.187
Anamnesi di MACE, n (%)	22 (12.9)	1 (9.1)	10 (30.2)	11 (8.7)	0.114
Anamnesi di neoplasie, n (%)	25 (14.5)	3 (27.3)	5 (15.2)	17 (13.3)	0.126
Anamnesi di ipertensione, n (%)	35 (20.3)	2 (18.2)	7 (21.2)	26 (20.3)	0.977
Anamnesi di malattie neuropsichiatriche, n (%)	39 (22.7)	9 (81.8)	7 (21.2)	23 (18)	0.0008

Lenacapavir nei pazienti HTE: l'update sui dati

Polypharmacy, anticholinergic burden, and drug-drug interaction assessment in people living with HIV harboring a 4-class resistance: data from the PRESTIGIO Registry. *Mazzitelli M, et al. e P.B1.005*

In base alla scala ACB, 33/172 (19,2%) pazienti presentavano un rischio di AC basso/moderato mentre 11/172 (6,4%) avevano un rischio elevato. I farmaci più comuni per ACB sono riportati nella **tabella 2**.

L'ACB elevato era significativamente correlato al numero di farmaci/persona (r=0,327, p=≤0001) e al numero di eventi clinici precedenti (r=0,222, p=0,004). Complessivamente sono state riscontrate 258 DDI tra ARV e co-medicinali in 115 (66,8%) PLWH, mentre 14 (8,1%) pazienti avevano ricevuto combinazioni controindicate di farmaci (**Tabella 3**). Nel complesso, polifarmacia e percentuale di pazienti con un carico anticolinergico moderato/alto sono risultati elevati, così come il numero delle DDI rilevate. Poiché l'utilizzo di booster spesso è inevitabile nei pazienti resistenti a più classi di farmaci, un approccio multidisciplinare tra i diversi specialisti coinvolti nel percorso terapeutico è fortemente raccomandato.

Tabella 2 **Polifarmacia/comedicazioni secondo lo score ACB**

Variabile	Totale (N=172)	ACB score≥3 (N=11)	ACB score=1+2 (N=33)	ACB score=0 (N=128)	p-value
Antidepressivi	26 (15.1%)	10 (90.9%)	5 (15.1%)	11 (8.6%)	<0.0001
Farmaci per la dislipidemia	68 (39.5%)	6 (54.5%)	12 (36.4%)	50 (39.1%)	0.552
Betabloccanti	51 (29.7%)	4 (36.4%)	17 (51.5%)	30 (23.4%)	0.006
Diuretici	23 (13.3%)	1 (9.1%)	14 (42.4%)	8 (6.3%)	<.0001
Altri farmaci ipolipemizzanti	26 (15.1%)	2 (18.2%)	6 (18.2%)	18 (14%)	0.924
Antipiastrinici	40 (23.4%)	3 (27.3%)	11 (33.3%)	26 (20.3)	0.053
Ace-inibitori	42 (24.4%)	2 (18.2%)	6 (18.2%)	34 (26.6%)	0.536
Sartani	17 (9.9%)	1 (9.1%)	4 (12.1%)	12 (9.4%)	0.891
Calcio-antagonisti	20 (11.6%)	0 (0%)	7 (21.2%)	13 (10.2%)	0.097

Tabella 3 **DDI all'interno del Registro PRESTIGIO**

	Totale N=258		Potenziale debole		Potenziale		Non co-somministrare	
Antiretrovirale causa di DDI	n	%	n	%	n	%	n	%
Ritonavir	115	44,6	42	16,5	65	25,2	8	3,1
Cobicistat	79	30,6	28	11,0	47	18,2	4	1,6
Etravirina	27	10,5	14	5,5	13	5,0	0	0,0
TAF/FTC o TDF/FTC	7	2,7	6	2,4	1	0,4	0	0,0
Dolutegravir	8	3,1	2	0,8	6	2,3	0	0,0
Bictegravir	3	1,2	0	0,0	3	1,2	0	0,0
Fostemsavir	7	2,7	2	0,8	5	1,9	0	0,0
Doravirina	1	0,4	1	0,4	0	0,0	0	0,0
Rilpivirina	4	1,6	2	0,8	2	0,8	0	0,0
Lamivudina	2	0,8	2	0,8	0	0,0	0	0,0
Atazanavir	3	1,2	0	0,0	1	0,4	2	0,8
Maraviroc	1	0,4	0	0,0	1	0,4	0	0,0
Zidovudina	1	0,4	0	0,0	1	0,4	0	0,0

Focus su comorbidità e Quality of Life

a cura di ***Giordano Madeddu*** *e* ***Andrea De Vito***

Cardiovascular disease prevalence in a cohort of HIV positive (PLWH) patients, over 50 years of age, in the era of the INSTI based regimen: a proof of concept retrospective analysis. *Di Gregorio M, et al. A.005*

Come raggiungere nuovi obiettivi di salute a lungo termine

Intervista a **Giordano Madeddu**

Gli inibitori dell'integrasi (INSTI) rappresentano la pietra miliare della moderna terapia antiretrovirale (ART). Tuttavia, diversi studi hanno associato la loro assunzione a un aumento del rischio di malattie cardiovascolari (CVD). Un'analisi presentata ad EACS ha valutato il rischio di CVD in una popolazione di persone che vivono con HIV (PLWH) di età ≥50 anni, residenti in un'area fortemente industrializzata e con una prevalenza maggiore di CVD nella popolazione generale.

Quali fattori impattano maggiormente sulle comorbidità cardiovascolari?

Il commento di **Andrea De Vito**

In questa analisi retrospettiva, monocentrica e proof of concept, sono state randomizzate 100 PLWH in follow-up presso l'Unità di Malattie Infettive e Tropicali dell'ASST Spedali Civili di Brescia. L'endpoint primario era rappresentato dalle CVD. La regressione logistica è stata utilizzata per analizzare le variabili correlate ai dati antropometrici, socio-demografici, clinici, immunovirologici e all'anamnesi del trattamento (INSTI e PI) delle CVD. Quattordici pazienti sono stati colpiti da CVD; il nadir mediano di CD4/CD8 era di 0.3 (IQR 0,1- 0,4), il nadir mediano di CD4% era 14,8% (IQR 9,2-21,7), lo zenit della carica virale era 99.000 cp/ml (IQR 32000-279524); 91 pazienti erano in terapia con INSTI, 88 avevano una storia di esposizione a PI; 10/14 pazienti stavano assumendo INSTI al momento dell'evento CVD (**Tabella 1**). I risultati di questa analisi preliminare mostrano l'elevato numero di eventi CVD. L'età [AOR 4,2 (IC 95% 1,2-14,0)] e la presenza di diabete [AOR 6,0 (IC 95% 1,0-34,3) p 0,004] sono apparse come le sole variabili con correlazione indipendente. La precedente esposizione agli INSTI è risultata frequente ma non correlata a un rischio maggiore di CVD. Sono al momento in corso analisi più approfondite su una coorte più ampia di pazienti.

Tabella 1 **Caratteristiche cliniche dei pazienti con CVD**

N°	SESSO	ETÀ	CVD	COMORBIDITÀ	CD4 NADIR	CD4/CD8 NADIR	VL ZENIT (cp/mL)	ASCVD SCORE	ART	PI
1	M	58	MI	Ipertensione, dislipidemia	8,7	0,2	390'000	14,7%	DTG+ETR+DRV+RTV	si
2	M	57	MI	Ipertensione, CKD	15,7	0,2	104'000	6,5%	DTG+DRV	sì
3	M	57	MI	Sindrome metabolica	4	0,3	202'000	4,8%	DTG/3TC	si
4	M	62	MI	Ipertensione, diabete	7,7	0,18	4'900	6,1%	DTG/RPV	sì
5	F	65	MI	Nessuna	9,7	0,2	53	3,2%	DTG/3TC	no
6	M	54	PE	Sindrome metabolica	22,3	0,6	21'000	5,2%	DTG+DRV/c	sì
7	M	84	MI	BMI>30	17,7	0,5	85'000	17,7%	BIC/FTC/TAF	sì
8	M	69	STROKE	Ipertensione, dislipidemia	13,8	0,22	121'878	23,3%	DTG/3TC	sì
9	M	51	STEMI	Ipertensione	9,8	0,16	81'000	4,5%	DTG/3TC	sì
10	M	50	MI	Nessuna	21,1	0,34	152'544	2,9%	BIC/FTC/TAF	si
11	F	66	NSTEMI	Ipertensione	27,7	0,43	93'400	14,9%	DTG/3TC	sì
12	F	72	NSTEMI	Ipertensione, BMI>30	29,3	0,93	105	10,2%	BIC/FTC/TAF	sì
13	M	65	MI	Ipertensione, dislipidemia, CKD	7,4	0,1	375'925	34,3%	DTG/3TC	sì
14	M	58	MI	Dislipidemia, CKD	15	0,1	512'649	10,6%	DTG+DRV/c	sì

Abbreviazioni: MI, infarto del miocardio; PE, embolia polmonare; STEMI, infarto miocardico con sopraslivelamento del tratto ST; NSTEMI, infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST; CKD, malattia renale cronica; BMI, indice di massa corporea; DTG, dolutegravir; ETR, etravirina; DRV, darunavir; RTV, ritonavir; 3TC, lamivudina; RPV,rilpivirina; DRV/c, darunavir/cobicistat; BIC, bictegravir; FTC, emtricitabina; TAF, tenofovir alafenamide.

B/F/TAF nei pazienti naive e nei difficult treat

B/F/TAF come optimization strategy

Lenacapavir nei pazienti HTE

Focus su comorbidità e qualità della vita

Focus su comorbidità e Quality of Life

Il burden delle comorbidità

Il commento di
Giordano Madeddu

Associations between multimorbidity burden and objective and patient-reported health outcomes among people living with HIV. *Sabin CA, et al. B2.038*

La gestione delle comorbidità rappresenta un aspetto sempre più rilevante nell'assistenza clinica alle persone che vivono con HIV (PLWH) e che assumono una terapia antiretrovirale (ART). Studi precedenti hanno riscontrato che nelle PLWH è più probabile che alcune patologie si presentino congiuntamente, con prevalenze superiori rispetto a quelle previste dal caso singolo, e secondo schemi specifici. Tuttavia, l'onere dei modelli specifici di morbilità sugli outcome di salute rimane poco conosciuto in questa popolazione di pazienti.

Un'analisi presentata ad EACS ha valutato l'associazione tra le misurazioni del burden of disease e gli outcome di salute riferiti dai pazienti dello studio POPPY (*Pharmacokinetic and clinical Observations in PeoPle over fiftY*), che raccoglie i dati sulle caratteristiche sociodemografiche, di stile di vita e cliniche di tre coorti: 699 PLWH di età >50 anni, 374 PLWH di età <50 anni e 304 persone senza HIV di età >50 anni.

Tabella 1 **Sei categorie di morbilità identificate tra i partecipanti allo studio POPPY**

Categoria	Morbidità con carico ≥5
CVD	CABG/PTCA (0.68), insufficienza cardiaca (0.62), ipertensione (0.70), IHD (0.72), infarto del miocardio (0.69), arteriopatia periferica (0.45), problemi renali (0.40), dislipidemia (0.34)
STD	Gonorrea (0.78), clamidia (0.68), LVG (0.64), sifilide (0.64), HSV (0.48), epatite C (0.36), epatite A (0.35)
Metaboliche	Neuropatia periferica (0.57), diabete tipo 2 (0.57), ipotiroidismo (0.46), dislipidemia (0.45), prurito (0.41), disfunzione prostatica (0.31), KS (0.30), PCP (0.30), CMV (0.28), problemi oculari (0.26), epatite B (0.26), cancro della pelle (0.26), incontinenza urinaria (0.25)
Mentali/articolari	Depressione clinica (0.75), Ansia/attacchi di panico (0.50), infiammazione articolare/artrite (0.45), sostituzione articolare (0.45), problemi del sonno (0.39), disturbi intestinali (0.39), asma (0.34), lipodistofia (0.34), eczema (0.28), reflusso gastrointestinale (0.27), ipogonadismo (0.25)
Neurologiche	Vertigini (0.61), encefalite (0.60), perdita di coscienza (0.39), prurito (0.32), altro AIDS (0.28), emicrania (0.28), psicosi (0.27), dolore (0.27)
Cancro/altro	Tumori ematologici (0.54), ernia (0.45), osteopenia/osteoporosi (0.44), cancro AIDS-relato (0.43), PCP (0.32), cMV (0.29), PVD (0.28), DVT (0.27), HSV (0.26), altro AIDS (0.25)

Abbreviazioni: CVD, malattia cardiovascolare; CABG/PTCA, bypass aorto-coronarico/angioplastica coronarica transluminale percutanea; MI, infarto miocardico; IHD, cardiopatia ischemica; STD, malattia a trasmissione sessuale; LGV, linfogranuloma venereo; HSV, herpes simplex virus; PCP, Pneumocystis pneumonia; KS, sarcoma di Kaposi; CMV, citomegalovirus; PVD, malattia vascolare periferica; DVT, trombosi venosa profonda.

Utilizzando i dati al basale, raccolti tra aprile 2013 e gennaio 2016, è stata effettuata l'analisi delle componenti principali (PCA) per identificare sei categorie di morbilità in tutti i partecipanti con HIV (**Tabella 1**).

Focus su comorbidità e Quality of Life

Associations between multimorbidity burden and objective and patient-reported health outcomes among people living with HIV.

Sabin CA, et al. B2.038

Per ogni partecipante e categoria di morbilità, è stato calcolato un burden z-score utilizzando i dati sulla presenza/assenza di comorbidità e i carichi >0,25 restituiti dalla PCA. Gli z-score erano proporzionali al numero di patologie incluse nella categoria di ciascun un individuo, con punteggi z >0 che riflettevano un carico di morbilità più elevato rispetto alla media del campione di studio. Le associazioni con i seguenti risultati sono state valutate utilizzando la regressione logistica/lineare:

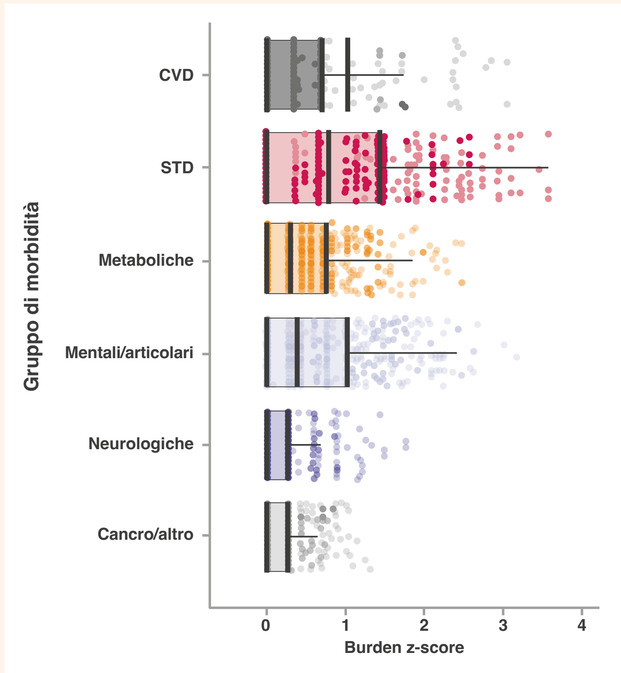
- sintomi depressivi: CES-D e PHQ-9 score (regressione lineare)
- funzione cognitiva: CogState Global T-score (regressione lineare)
- compromissione funzionale: attività strumentali di vita quotidiana, IADL-Lawton <8 (regressione logistica).

I modelli sono stati aggiustati per età, sesso, etnia, obesità (BMI>30kg/m^2), sesso maschile, stato di fumatore, uso di alcol, precedente uso di droghe a scopo ricreativo per via iniettiva.

Le analisi hanno incluso 657 persone con HIV (età mediana [intervallo interquartile; IQR] 53 [48-59] anni; 87% maschi; 98% in trattamento ART).

Gli z-score mediani [IQR] erano: -0,30 [-0,89, 0,56], -0,09 [-0,99, 0,69], -0,38 [-0,97, 0,68], -0,56 [-0,56, 0,32], -0,62 [-0,62, 0,62], -0,62 [-0,62, 0,32]. 0,62 [-0,62, 0,56] e -0,62 [-0,62, 0,29] per le categorie metaboliche, malattie a trasmissione sessuale, mentali/articolari, neurologiche, cardiovascolari (CVD) e cancro/altro, rispettivamente (**Figura 1**).

Figura 1 **Distribuzione dei burden z-score**



B/F/TAF come optimization strategy

Associations between multimorbidity burden and objective and patient-reported health outcomes among people living with HIV.

Sabin CA, et al. B2.038

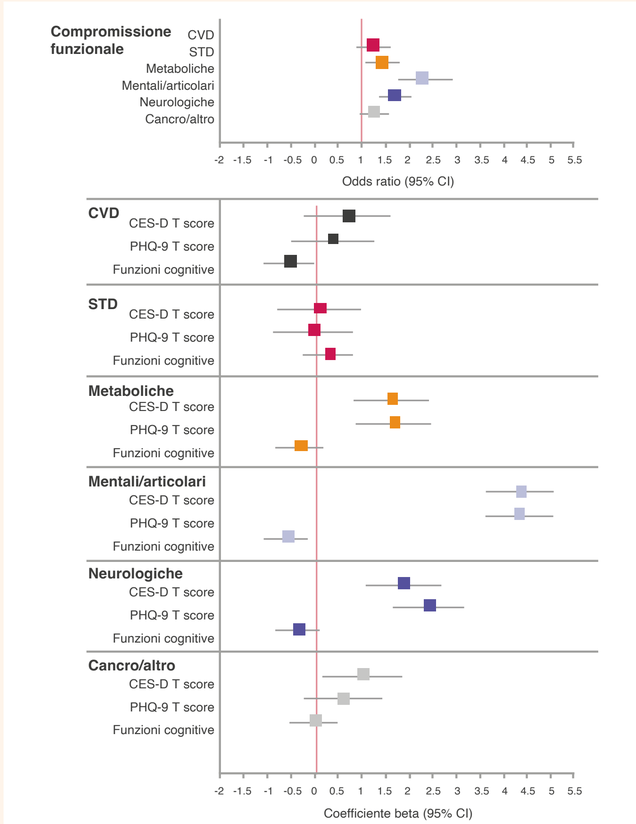
Un maggior carico di morbilità correlato a condizioni metaboliche, mentali/articolari e neurologiche è risultato associato a probabilità più elevate di compromissione funzionale e a T-score dei sintomi depressivi più elevati sia per il CES-D che per il PHQ-9 score (**Figura 2**).

Sono state riscontrate alcune associazioni tra gli score CVD e cancro/altro e la compromissione funzionale, ma le associazioni di questi punteggi con i T-score dei sintomi depressivi erano deboli e/o incoerenti. Poche sono risultate le associazioni tra il punteggio del burden delle malattie a trasmissione sessuale e qualsiasi outcome di salute.

I punteggi del burden di morbilità specifico sono stati significativamente associati a sintomi depressivi e compromissione funzionale, evidenziando l'importanza dello screening per individuare tali sintomi nelle persone con HIV e comorbilità.

Per una migliore valutazione dei trend temporali è necessario che le analisi future includano l'esame degli outcome dell'utilizzo dell'assistenza sanitaria e l'utilizzo di dati longitudinali.

Figura 2 **Associazioni tra i burden z-score al basale e gli outcome di salute**



Le stime riportate sono espresse come odds ratio aggiustati (aOR) o stime beta aggiustate con intervalli di confidenza del 95% (95%CI).

Focus su comorbidità e Quality of Life

Switch a B/F/TAF: impatto metabolico e renale

Il commento di **Andrea De Vito**

Real-world data on metabolic profile and renal function in a Latin American cohort of people living with HIV starting or switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed dose combination: 48 week follow-up.

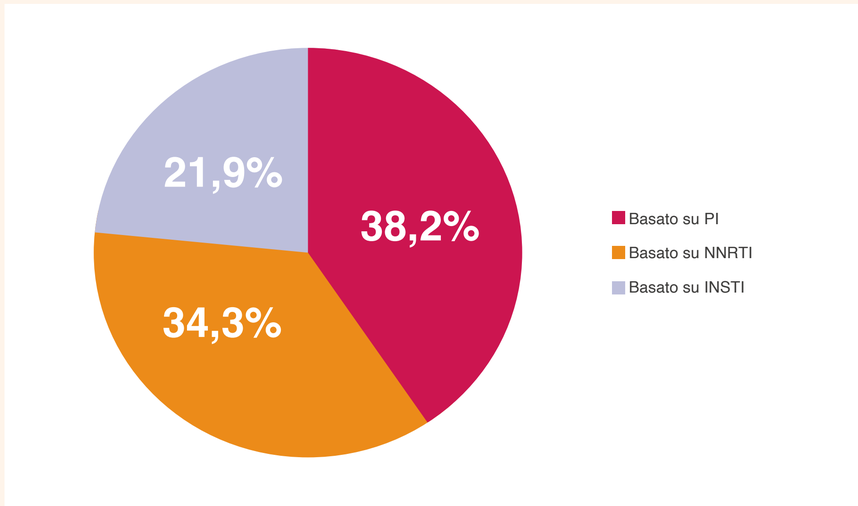
Cecchini D, et al. A.060

Secondo gli studi pivotali e i dati di real life, il regime bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) è altamente efficace nel sopprimere la carica virale dell'HIV-1 nei pazienti naive e nel mantenerla undetectable nelle persone che vivono con HIV (PLWH) ART-experienced che effettuano lo switch. Nell'ambito della coorte argentina BICTARG, B/F/TAF ha mostrato alti tassi di persistenza a 48 settimane ed alti tassi di soppressione virale, tuttavia non sono disponibili dati circa il suo impatto sul profilo metabolico e sulla funzione renale.

Nell'analisi retrospettiva osservazionale presentata ad EACS dal gruppo di *Cecchini e coll.* e condotta in un centro di riferimento di Buenos Aires tra ottobre 2019 e dicembre 2021, sono state incluse 2.356 PLWH ART-experienced e 315 naive in trattamento con B/F/TAF. Sono stati confrontati la glicemia a digiuno, il colesterolo totale (TC), il colesterolo HDL (HDL-c), il colesterolo LDL (LDL-c) ed il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) al basale ed a 24 e 48 settimane di follow-up.

I regimi antiretrovirali di provenienza dei pazienti ART-experienced sono riportati nella **figura 1**.

Figura 1 Studio BICTARG: ultimo regime antiretrovirale precedente all'inizio di B/F/TAF



Focus su comorbidità e Quality of Life

Real-world data on metabolic profile and renal function in a Latin American cohort of people living with HIV starting or switching to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed dose combination: 48 week follow-up. *Cecchini D, et al. A.060*

Il 63,9% degli ART-experienced presentava comorbidità con prevalenza di dislipidemia, ipertensione ed obesità. I parametri metabolici al basale erano disponibili per 1.542 pazienti. A 24 e 48 settimane non sono state osservate differenze statistiche in termini di glicemia mediana, TC, HDL-c e LDL-c, mentre i trigliceridi erano diminuiti (136 vs 123 mg/dL, p<0,001) (**Figura 2**).

Nei naive (n =87 con dati disponibili), sono stati osservati lievi aumenti di TC, HDL-c e LDL-c mediani a 24 settimane (158 vs 175; 38 vs 42; 95 vs 106 mg/dL, rispettivamente; p<0,05) e di TC e HDL-c a 48 settimane (158 vs 169,5; 38 vs 41 mg/dL, rispettivamente, p<0,05), senza variazioni della glicemia a digiuno o dei trigliceridi (**Figura 3**).

Lo switch a B/F/TAF ha avuto un impatto neutro sui valori del colesterolo e una riduzione dei trigliceridi. Nei naive è stato osservato un lieve aumento del colesterolo, ma senza variazioni dei livelli glicemici o dei trigliceridi. La diminuzione dell'e-GFR è coerente con l'inibizione della secrezione tubulare di creatinina da parte di bictegravir. Nel loro insieme questi dati di real-life confermano il profilo metabolico favorevole di B/F/TAF.

Figura 2 **Evoluzione dei parametri metabolici delle 1542 PLWH che hanno switchato a B/F/TAF**

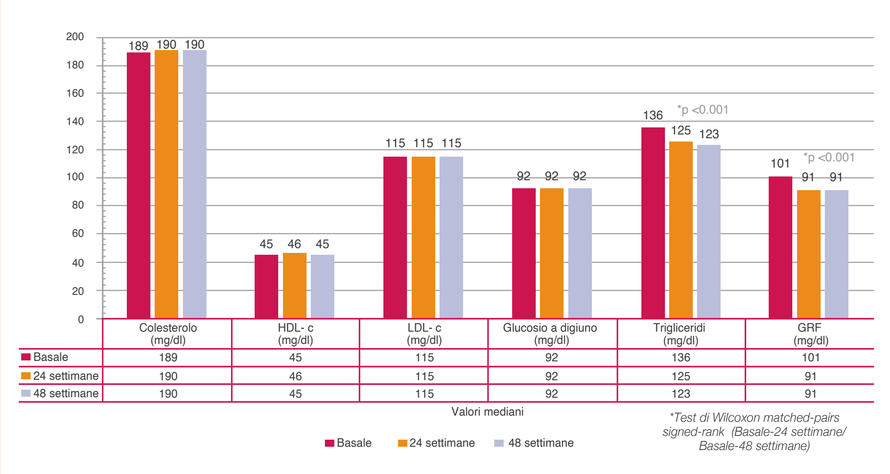
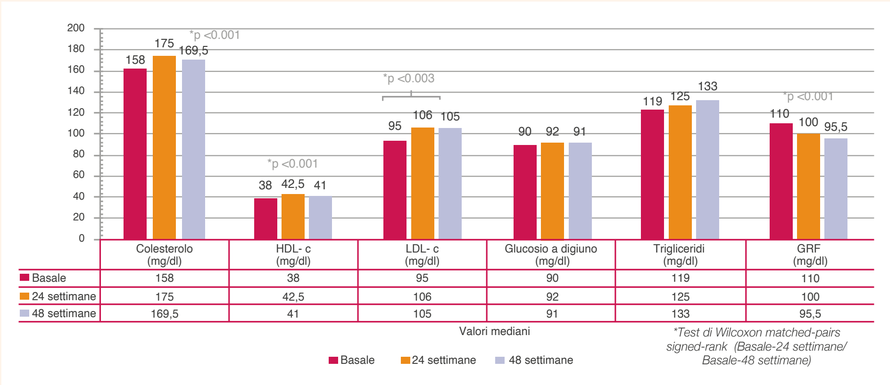


Figura 3 **Evoluzione dei parametri metabolici (mediani) nelle PLWH che iniziano B/F/TAF (n=87)**



Focus su comorbidità e Quality of Life

B/F/TAF vs DOR/ISL: safety renale

Il commento di
Giordano Madeddu

Renal safety parameters of doravirine/islatravir (100/0.75 mg) vs bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide once-daily as initial HIV-1 treatment: week 48 results from a randomized, double-blind phase 3 trial. *Pisculli M, et al. A.096*

Islatravir (ISL) è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTTI) in fase di sperimentazione, attivo contro le varianti clinicamente rilevanti NRTI-resistenti *in vitro*, presenta un rischio minimo di interazioni con altri farmaci, nessuna restrizione alimentare e per il 30-60% viene escreto per via renale. Lo studio MK8591A-020 è un trial di Fase 3 che valuta la combinazione di doravirina (DOR) con ISL vs bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in pazienti adulti che assumono la ART per la prima volta. L'analisi post-hoc presentata ad EACS da *Pisculli e coll.* ha valutato il profilo di safety renale a 48 settimane di DOR/ISL (100/0,75 mg) vs B/F/TAF once a day come ART iniziale.

Cinquecentonovantasette pazienti sono stati randomizzati 1:1 a DOR/ISL (n=298) o B/F/TAF (n=299) per os once a day, stratificati allo screening in base alla conta delle cellule T CD4+ (</≥200 cells/mm3) e all'HIV-1 RNA (≤/>100.000 copie/mL). Le persone con una clearance della creatinina ≤30 mL/min sono state escluse.

Tabella 1 Variazione media di creatinina sierica, cistatina C e ACR

	n	DOR/ISL (100/0.75 mg)	n	B/F/TAF	Differenza (IC 95%)
Creatinina sierica (mg/dL), media (IC 95%)					
Basale	297	0.74	299	0.75	—
Variazione alla settimana 24 rispetto al basale	286	0.05 (0.02, 0.07)	280	0.11 (0.09, 0.12)	-0.06 (-0.09, -0.04)
Variazione alla settimana 48 rispetto al basale	266	0.03 (0.01, 0.04)	262	0.10 (0.08, 0.12)	-0.08 (-0.10, -0.05)
Cistatina C sierica (mg/dL), media (IC 95%)					
Basale	293	1.00	297	1.03	—
Variazione alla settimana 24 rispetto al basale	281	-0.11 (-0.23, -0.09)	274	-0.10 (-0.12, -0.09)	-0.02 (-0.03, -0.00)
Variazione alla settimana 48 rispetto al basale	258	-0.15 (-0.17, -0.13)	261	-0.14 (-0.16, -0.13)	-0.02 (-0.04, -0.01)
ACR (mg/g), media (IC 95%)					
Basale	289	0.03	289	0.02	—
Variazione alla settimana 24 rispetto al basale	273	0.00 (-0.01, 0.01)	262	-0.01 (-0.02, -0.00)	0.01 (-0.00, 0.02)
Variazione alla settimana 48 rispetto al basale	252	0.01 (-0.01, 0.02)	251	-0.00 (-0.01, 0.01)	0.01 (-0.01, 0.03)

Gli IC 95% all'interno del gruppo sono basati sulla distribuzione t. Gli IC 95% per la differenza di trattamento sono stati calcolati da modelli ANCOVA con termini per la misura al basale e per il trattamento.

Focus su comorbidità e Quality of Life

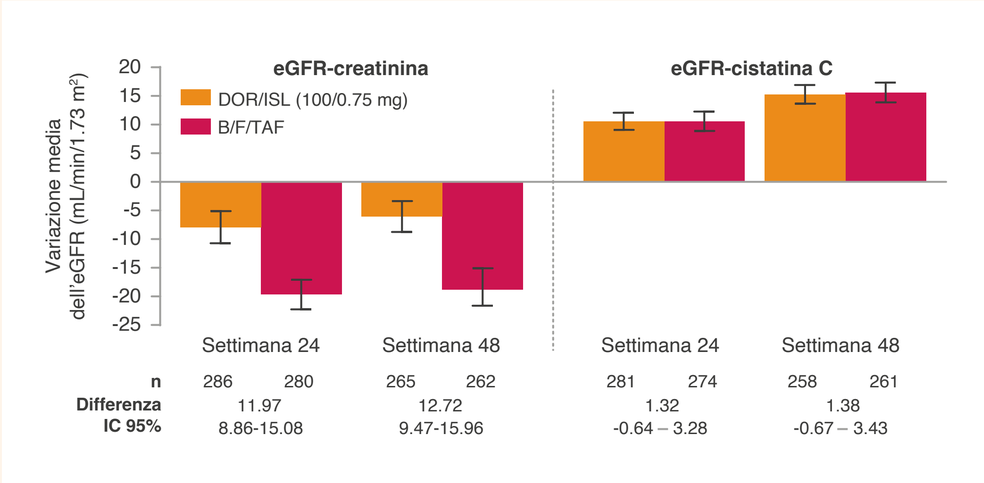
Renal safety parameters of doravirine/islatravir (100/0.75 mg) vs bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide once-daily as initial HIV-1 treatment: week 48 results from a randomized, double-blind phase 3 trial. *Pisculli M, et al. A.096*

Gli endpoint renali alla settimana 48 erano:

- Variazione media di:
  - creatinina sierica e eGFR-creatinina (MDRD)
  - cistatina C sierica e cistatina C eGFR (CKD-Epi)
  - rapporto albumina/creatinina nelle urine (ACR)
  - rapporto proteina legante il retinolo/creatinina nelle urine (RBPCR)
- Partecipanti con variazioni della creatinina sierica e dell'eGFR
- Eventi avversi renali e urinari (RUAE).

A 24 e 48 settimane dal basale sono state osservate variazioni medie maggiori per la creatinina sierica nel gruppo di pazienti in trattamento con B/F/TAF rispetto a quelli trattati con DOR/ISL. A 48 settimane la variazione media tra i due gruppi di trattamento per la cistatina C sierica è stata minima. Nessuna differenza è stata rilevata nella variazione media tra i gruppi di trattamento per l'ACR a 24 e 48 settimane (**Tabella 1**).

Figura 1 **Variazione media dell'eGFR-creatinina vs cistatina C**



Una maggiore riduzione dell'eGFR-creatinina è stata osservata nel gruppo B/F/TAF rispetto a DOR/ISL, e miglioramenti comparabili nell'eGFR-cistatina C alle settimane 24 e 48 (**Figura 1**).

Non sono state osservate differenze nella variazione media del RBPCR tra i gruppi di trattamento a 24 e 48 settimane. DOR/ISL non è risultato associato a un aumento del rischio di danno renale acuto o di declino dell'eGFR rispetto a B/F/TAF alla settimana 48. Nel gruppo DOR/ISL nessun partecipante ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi renali e dell'apparato urinario, mentre un partecipante del gruppo B/F/TAF ha interrotto per l'insorgenza di danno renale acuto.

Questi dati mostrano che a 48 settimane il trattamento con DOR/ISL (100/0,75 mg) non ha avuto un impatto negativo sulla funzione renale rispetto a B/F/TAF. La maggiore riduzione dell'eGFR-creatinina ottenuta con B/F/TAF rispetto a DOR/ISL è coerente con l'effetto inibitorio di bictegravir sulla secrezione di creatinina, mentre i miglioramenti dell'eGFR-cistatina sono risultati paragonabili nei due bracci di trattamento.

Focus su comorbidità e Quality of Life

B/F/TAF: l'esperienza riferita dai pazienti

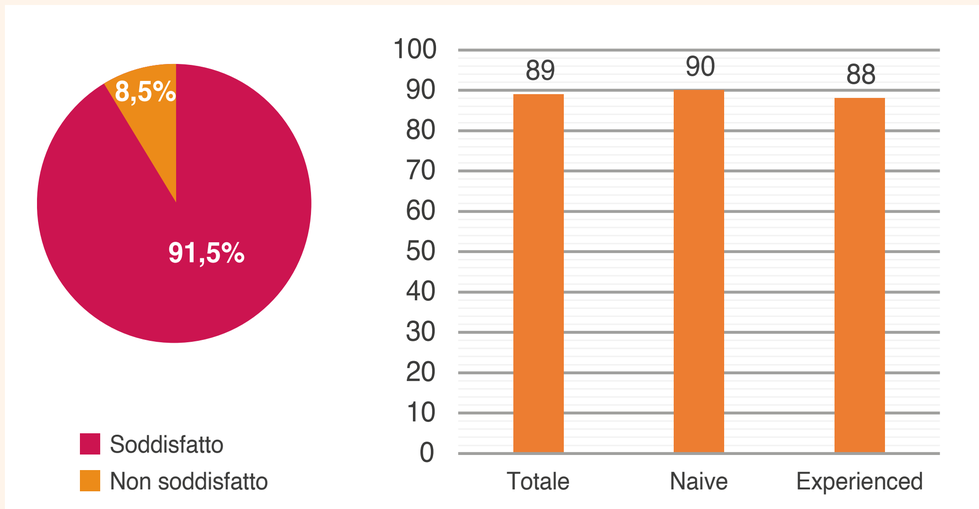
Il commento di
Andrea De Vito

Patient-reported outcomes among people living with HIV on bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed-dose combination: Real-world data from Latin America. *Cecchini DM, et al. B2.078*

Questo studio cross-sectional condotto in Argentina tra novembre 2022 e febbraio 2023 ha valutato i patient reported outcomes (PRO) espressi in termini di qualità della vita (QoL), soddisfazione per il trattamento, percezione dei sintomi e fattori psicosociali da parte di pazienti in terapia con bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF). Per la valutazione dei PRO sono stati utilizzati l'HIV Symptom Distress Module (HIV-SDM), l'EuroQol five-dimension questionnaire (EQ-5D-5L), e l'HIV/AIDS-targeted quality of life (HAT-QoL short form).

La survey è stata somministrata per via elettronica a 1.500 persone che vivono con HIV (PLWH), ottenendo un tasso di risposta del 35,7% (n= 536). Ottantuno intervistati (15,1%) hanno ricevuto B/F/TAF come terapia di prima linea e 455 (84,9%) come switch. Il 72% erano maschi ed il 53,8% aveva dichiarato di essere non-eterosessuale. L'età mediana (range interquartile, IQR) era 48 (40-56) anni. Il 91,9% presentava HIV-1 RNA <50 copie/mL ed il 69,5% una conta delle cellule T CD4+ >350. Il 65% ha ricevuto B/F/TAF per ≥1 anno.

Figura 1 Soddisfazione per il trattamento
Punteggio mediano (IQR) della QoL



Riguardo al grado di soddisfazione espresso per il trattamento, il 91,5% delle PLWH ha riferito di non avere avuto problemi con i farmaci. Il punteggio mediano (IQR) della QoL è stato di 89 (77-100) per i pazienti naive e di 88 (75-98) per gli ART experienced (**Figura 1**).

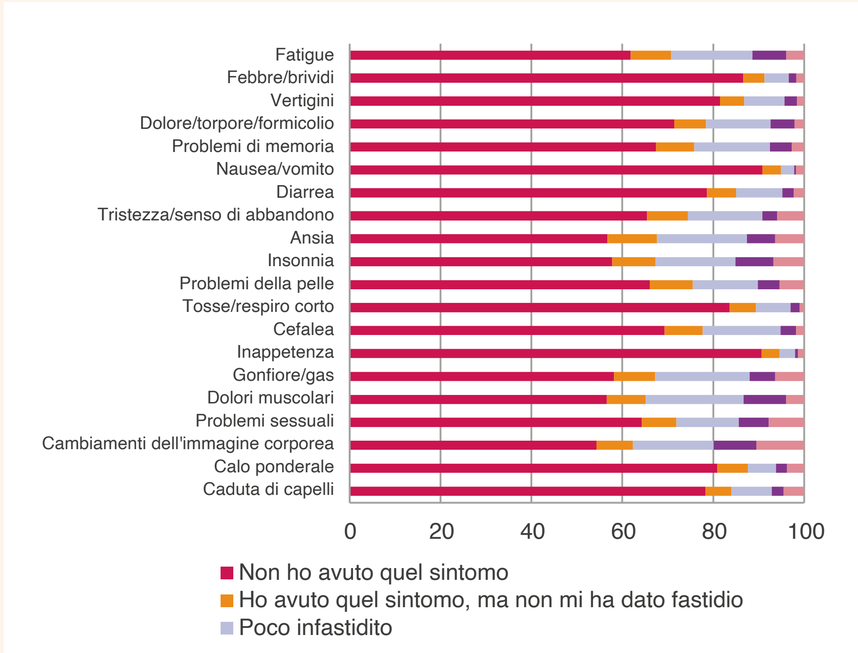
Focus su comorbidità e Quality of Life

Patient-reported outcomes among people living with HIV on bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed-dose combination: Real-world data from Latin America. *Cecchini DM, et al. B2.078*

L'assenza di dolore/disagio è stata riportata dal 74% dei pazienti e l'assenza di ansia/depressione dal 56,4%. Per quanto riguarda la percezione delle alterazioni corporee, l'88% ha descritto l'assenza o la non preoccupazione riguardo al calo ponderale o di massa muscolare, mentre il 62% ha riferito l'assenza o la non preoccupazione per l'aumento di peso/accumulo di grasso corporeo (**Figura 2**).

I risultati di questa prima survey condotta in real world in America Latina indicano un elevato grado di soddisfazione per il trattamento e per la QoL nelle PLWH che ricevono B/F/TAF. La maggior parte dei pazienti che hanno preso parte alla survey ha riferito l'assenza di sintomi fisici o psicologici come pure di cambiamenti nella gestione delle attività della vita quotidiana.

Figura 2 **Sintomi di disagio nelle ultime 4 settimane**



Focus su comorbidità e Quality of Life

INSTI: l'impatto sulla glicemia

Il commento di **Giordano Madeddu**

BICTEGRAVIR and DOLUTEGRAVIR have no impact on glucose levels 12 months after initiation. *Squillace N, et al. B2.039*

Modelli *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato un rischio aumentato di insulino-resistenza associato agli inibitori dell'integrasi (INSTI). L'obiettivo di questo studio presentato ad EACS era valutare l'impatto di dolutegravir (DTG) e bictegravir (BIC) sui livelli di glucosio in una coorte di persone che vivono con HIV (PLWH), naive ed ART experienced. Il T0 ed il T1 sono stati definiti come basale e follow-up a 12 mesi, rispettivamente. L'analisi ha incluso 2.272 PLWH arruolate nel progetto SCOLTA (*Surveillance Cohort Long-Term Toxicity Antiretrovirals*) del gruppo di studio CISAI (*Coordinamento Italiano Studio Allergie e Infezione da HIV*): 880 pazienti hanno iniziato BIC e 1.392 DTG (**Tabella 1**).

Al T0 i fattori di rischio associati al diabete erano l'età (OR 1,09, 95% CI 1,07, 1-11) e l'assunzione di un regime INSTI (OR 1,56, 95% CI 1,01, 2,47). Escludendo 111 PLWH con diabete al basale, non sono state rilevate differenze nei livelli di glicemia (BG) al T1 rispetto al T0, sia nei pazienti in terapia con BIC che in quelli con DTG (**Tabella 2**).

Tabella 1 **Caratteristiche principali delle PLWH**

Variabili all'arruolamento	N o media o mediana	% o SD o IQR	N o media o mediana	% o SD o IQR
	BIC (N=880)	BIC	DTG (N=1392)	DTG
Età, anni	48.0	SD 12.5	47.9	SD 12.1
Maschi	681	77.4%	1066	76.6%
Caucasici	774	88%	1254	90.1%
BMI, Kg/m²	**25.4**	**SD 4.6**	**24.3**	**SD 4.0**
Circonferenza vita	**92.6**	**15.8**	**90.0**	**12.8**
Coinfezione HCV	141	16.0%	265	19.0%
Naive	214	24.3%	353	25.4%
CD4, cell/mm3	531	IQR 318-781	573.5	IQR 348-820
Naive: CD4, cell/mm3	304	IQR 88-494	355	IQR 340-569
Experienced: HIV-RNA>50 copie/ml	118	17.7%	174	16.8%
Colesterolo totale, mg/dL	185.7	SD 47	186.9	SD 45
Colesterolo HDL, mg/dL	**51**	**SD 18**	**47.2**	**SD 16**
Colesterolo LDL, mg/dL	108	SD 38	111	SD 37
Trigliceridi, mg/dL	112	IQR 83-160	117	IQR 87-170
Diabete	50	5.7%	61	4.4%
Glicemia, mg/dL	**91**	**SD 16**	**90**	**SD 14**

Grassetto, *differenza statisticamente significativa tra BIC e DTG (p<0.05); PLWH, persona che vive con HIV; SD, deviazione standard; IQR, range interquartile; BMI, indice di massa corporea; HCV, virus dell'epatite C; HDL, lipoproteina ad alta densità; LDL, lipoproteina a bassa densità*

Focus su comorbidità e Quality of Life

BICTEGRAVIR and DOLUTEGRAVIR have no impact on glucose levels 12 months after initiation. *Squillace N, et al. B2.039*

Considerando i soggetti con livelli di glucosio al basale >100 mg/dl, è stata osservata una lieve diminuzione della variazione media sia nei pazienti experienced (BIC -8,0 mg/dL IC 95% -14,0, -2,8 e DTG -5,4 mg/dL IC 95% -8,2, -2,5; p=0,33) che nei naive (BIC -12,9 mg/dL, IC 95% -18,7, -7,1; DTG -22,1 mg/dL IC 95% -30,3, -13,9; p=0.06).

Non è stata osservata alcuna differenza nello sviluppo di diabete di nuova insorgenza tra i gruppi BIC e DTG (12 [1,4%] vs 16 [1,2%], p=0,63) al T1 rispetto al T0. Confrontando experienced e naive indipendentemente dal regime, non è stata rilevata alcuna differenza nella variazione della glicemia.

Nel follow-up a 12 mesi DTG e BIC hanno mostrato un buon impatto sui livelli glicemici. I risultati dell'analisi mostrano che in questa coorte l'essere naive o experienced non ha avuto un impatto significativo sulla variazione della glicemia (**Tabella 3**).

Tabella 2 **Variazione dal T0 al T1 (BIC vs DTG)**

Variabili	T1-T0 Media (IC 95%)		
	BIC N=571	**DTG** N=1176	P
Peso, Kg	**0.9 (0.2, 1.6)**	**1.3(1.0, 1.7)**	0.30
BMI, Kg/m²	**0.2 (0.0, 0.5)**	**0.4 (0.3, 0.6)**	0.18
WC, cm (n=341/468)	1.5 (-0.7, 3.7)	**1.4 (0.6, 2.2)**	0.94
Colesterolo totale, mg/dL	-2 (-5, 1)	0 (-3, 3)	0.30
LDL-C, mg/dL	1 (-2, 4)	-1 (-3, 2)	0.48
HDL-C, mg/dL	**-2 (-3, -0)**	**2 (1, 3)**	<0.0001
TGL, mg/dL	-5 (-13, 2)	**-9 (-15, -3)**	0.46
BG, mg/dL	0 (-1, 2)	**1 (0, 2)**	0.56

***Grassetto**: p<0.05 per cambiamento rispetto al basale.*
BMI, indice di massa corporea; WC, circonferenza vita; HDL-C, colesterolo HDL; LDL-C, colesterolo LDL; TGL, trigliceridi; BG glicemia

Tabella 3 **Variazione dal T0 al T1 (Experienced vs Naive)**

	T0 Media ± SD o mediana (IQR) o no (%)			T1-T0 Media (IC 95%)		
	E no=1705	N no=567	P	E diff N=1265	N diff N=378	P
Età, anni	50.0 ± 11.6	41.8 ± 12.3	<0.0001	-	-	-
Peso, Kg	73.5 ± 14.3	70.0 ± 13.3	<0.0001	**0.6 (0.3, 1.0)**	**3.3 (2.6 - 4.0)**	<0.0001
BMI, Kg/m²	25.1 ± 4.3	23.4 ± 3.8	<0.0001	**0.2 (0.1, 0.3)**	**1.1 (0.9, 1.3)**	<0.0001
WC, cm (n=618/191)	92.4 ± 114.4	87.0 ± 12.9	<0.0001	**1.2 (0.1, 2.3)**	**2.3 (0.9, 3.7)**	0.21
BG	91 ± 15	87 ± 14	<0.0001	1 (0, 2)	0 (-2, 1)	0.11

***Grassetto**: p<0.05 per cambiamento rispetto al basale; BMI, indice di massa corporea; WC, circonferenza vita; E, experienced; N, naive; BG, glicemia*

Focus su comorbidità e Quality of Life

L'importanza di un approccio multidisciplinare

Il commento di
Andrea De Vito

An hospital-based integrated Healthy Life Programme among PLWH: preliminary data from a service including infectious disease specialist , nutritionist , personal trainer and psychologist at "D. Cotugno" hospital, Naples, Italy. *Fusco FM, et al. C3.001*

Una buona qualità della vita correlata alla salute, il cosiddetto quarto 90, rappresenta un obiettivo perseguibile dalle persone che vivono con HIV (PLWH) a patto che venga condotto uno stile di vita sano e mantenuto un profilo psicologico equilibrato. Infatti, anche tra le PLWH virosoppresse, uno stile di vita non salutare e la presenza di condizioni come ansia e depressione contribuiscono all'insorgenza di disturbi metabolici ed ostacolano la retention in care. Al contrario, una dieta appropriata, l'esercizio fisico e una condizione di benessere psicologico possono contribuire ad un deciso miglioramento della qualità della vita. Ad EACS Fusco e coll. hanno presentato i risultati a medio termine di un intervento multidisciplinare che prevede un team composto da infettivologo, nutrizionista, personal trainer e psicologo per migliorare lo stile di vita delle PLWH. I partecipanti sono stati selezionati sulla base di criteri clinici in corso di follow-up. Alla prima visita, 103 pazienti (**Tabella 1**) sono stati sottoposti a un'anamnesi sullo stile di vita, a una valutazione biometrica comprendente la bioimpedenziometria e ad un colloquio psicologico con la compilazione di questionari HADS (*Hospital Anxiety/Depression Scores*). Ad ogni paziente è stato proposto un piano personalizzato di dieta e di attività fisica. È stata inoltre utilizzata una web app per il mantenimento del contatto con gli specialisti durante il progetto. Il servizio, avviato a luglio 2022, prevedeva un programma di visite di follow-up a uno, 3, 6, e 12 mesi. Per questa valutazione intermedia, sono stati presentati i dati dei pazienti che hanno raggiunto il follow-up a 3 mesi. Gli endpoint erano: ≤2 punti di BMI per coloro che avevano come obiettivo il dimagrimento; BMI entro ±2 punti per i pazienti che avevano l'obiettivo di mantenimento del peso; BMI ≥2 punti per i pazienti che avevano come obiettivo l'aumento ponderale.

Tabella 1 Dati demografici, biometrici e clinici dei 103 pazienti

	Totale	Obiettivo: dimagrimento	Obiettivo: mantenimento/ aumento del peso
N° pazienti	103	80	23
Età (mediana; IQR)	46; 14	47; 14	40; 16
Genere: maschile (n;%)	75; 78	60; 74	21; 87
Orientamento sessuale (n;%):			
Eterosessuale	44; 43	38; 47	6; 26
Omosessuale	56; 54	39; 48	17; 74
Altro/sconosciuto	3; 3	5; 6	0; 0
Istruzione (n;%):			
Primaria	5; 4	5; 6	0; 0
Media	14; 13	10; 12	4; 17
Superiore	27; 25	18; 22	9; 39
Laurea/post-laurea	15; 15	11; 14	4; 17
Sconosciuta	44; 43	38; 47	8; 35
Origine: italiana (n;%)	95; 92	72; 89	25,8; 100
Peso iniziale (mediana; IQR)	84,5; 27,1	90,1; 21,9	67; 14,2
Iniziale BMI (mediana; IQR)	27,8; 8,7	30,4; 8,2	23; 1,7
Circonferenza vita iniziale (mediana; IQR)	95; 20	100; 19,5	83,5; 6
% di massa grassa (mediana; IQR)	24,2; 12,4	26,7; 9,1	16; 5,8
% di massa grassa libera (mediana; IQR)	75,6; 12,7	72,3; 9,4	83,2; 6,9
% di acqua corporea totale (mediana; IQR)	55,5; 8,7	54; 6,7	61,8; 4,5
% di acqua corporea extracellulare (mediana; IQR)	45,3; 3	45; 2,7	45,7; 4,2
Attività fisica al basale: si (n,%)	34; 33	21; 26	13; 56
In ART (n;%):	103; 100	81; 100	23; 100
Triplice ART (n;%)	74; 72	56; 69	18; 78
INI-based ART (n;%)	76; 74	58; 72	18; 78
Valutazione psicologica (HADS)*:			
Ansia, normale (n; %)	28; 38,3	21; 35,6	7; 50,0
Ansia, borderline (n; %)	23; 31,5	21; 35,6	2; 14,3
Ansia, clinica (n; %)	22; 30,2	17; 28,8	5; 35,7
Depressione, normale (n; %)	44; 60,3	35; 59,3	9; 64,2
Depressione, borderline (n; %)	18; 24,6	15; 25,4	3; 21,4
Depressione, clinica (n; %)	11; 15,1	9; 15,3	2; 14,2

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, disponibile solo per 73 PLWH

Focus su comorbidità e Quality of Life

An hospital-based integrated Healthy Life Programme among PLWH: preliminary data from a service including infectious disease specialist, nutritionist , personal trainer and psychologist at "D. Cotugno" hospital, Naples, Italy. *Fusco FM, et al. C3.001*

Cinquantaquattro pazienti (52%) hanno abbandonato il progetto dopo la prima valutazione. Tra i rimanenti, 35 hanno raggiunto almeno una visita di follow-up a 3 mesi. Tutti i parametri biometrici sono migliorati significativamente tra i soggetti che avevano come obiettivo il dimagrimento e sono rimasti stabili tra quelli che avevano come obiettivo il mantenimento o l'aumento del peso corporeo. Allo stesso modo, i parametri biochimici sono generalmente migliorati (**Tabella 2**).

Diciotto PLWH su 35 (51%) hanno raggiunto l'obiettivo al follow-up intermedio. I questionari HADS sono disponibili per 25 PLWH: ansia e depressione sono diminuite in modo significativo (**Tabella 3**). Nel loro insieme questi dati preliminari suggeriscono che l'utilizzo di un servizio integrato, hospital based, per la promozione di uno stile di vita salutare mostra un elevato potenziale nel miglioramento del benessere e della qualità della vita delle PLWH.

Tabella 2 **Cambiamenti nei parametri biochimici delle PLWH (n=35) a 3 mesi di follow-up (n.v.: valori normali)**

Parametro	Basale	Follow-up a 3 mesi
Creatinina (mediana; IQR,n.v. 0,5-1,2 mg/dL)	0,9; 0,2	0,9; 0,2
AST (mediana; IQR, n.v. inferiore a 40UI/dL)	23; 9,7	21; 9
ALT (mediana; IQR, n.v. inferiore a 40UI/dL)	26; 16,5	21; 14
Colesterolo totale (mediana; IQR, n.v. inferiore a 200 mg/dL)	181; 46	167; 36
Colesterolo HDL (mediana; IQR, n.v. 40-60 mg/dL)	45; 45	43; 19
Colesterolo LDL (mediana; IQR, n.v. 50-130 mg/dL)	102; 88	104; 36
Trigliceridi (mediana; IQR, n.v. 50-150 mg/dL)	95; 62	93; 39

Tabella 3 **Cambiamenti nella valutazione HADS per ansia e depressione tra le PLWH (n=25) a 3 mesi di follow-up**

	Basale	Follow-up a 3 mesi	Significatività <0.05
HADS per ansia:			
Normale (n; %)	12; 48	15; 60	p 0.011
Borderline (n; %)	8; 32	7; 28	
Clinica (n; %)	5; 20	3; 12	
HADS per depressione:			
Normale (n; %)	18; 72	20; 80	p 0.000
Borderline (n; %)	6; 24	5; 20	
Clinica (n; %)	1; 4	0; 0	

Focus su comorbidità e Quality of Life

Gli insights sull'esperienza di malattia

Il commento di
Giordano Madeddu

Unveiling Patient Profiles: Insights into Functionality and Switching Perspectives of HIV Patients. *Caldera R, et al. C1.027*

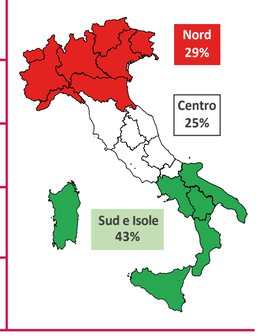
Dati UNAIDS riferiti al 2022 mostrano che l'86% delle persone che vivono con HIV (PLWH) in tutto il mondo è a conoscenza del proprio stato immunovirologico, il 76% è in terapia antiretrovirale (ART) ed il 71% ha raggiunto la soppressione virologica. In Italia, nel 2021 sono state effettuate 1.770 diagnosi di HIV (3,0 per 100.000) e 382 diagnosi di AIDS (0,6 per 100.000). L'efficacia della ART ha migliorato l'aspettativa di vita di milioni di PLWH, ma questa popolazione deve ancora affrontare sfide importanti.

I patient-reported outcomes (PRO) forniscono informazioni preziose per un'assistenza sanitaria dedicata alle PLWH ed alle persone con AIDS basata sulla centralità del paziente. Attualmente, la maggior parte della trasmissione dell'HIV è dovuta ad infezioni diagnosticate ma non efficacemente trattate, piuttosto che ad infezioni non diagnosticate. Pertanto, per gli individui a rischio di esposizione, ottenere ed aderire alla ART e mantenere una carica virale stabilmente non rilevabile sono strategie fondamentali per evitare la trasmissione del virus.

Questo studio condotto in Italia ha analizzato i comportamenti, gli atteggiamenti ed il vissuto di malattia delle PLWH e le loro aspettative sulla ART, al fine di tracciare un profilo di consapevolezza di malattia, dei suoi fattori determinanti e del suo impatto sull'esperienza di malattia. Un gruppo composto da 18 infettivologi e da varie associazioni di pazienti ha reclutato 500 PLWH: il 67% erano maschi alla nascita, l'età media era ± SD 48,1 ± 12,7 anni, la durata media ± SD dell'infezione diagnosticata era di 14,2 ± 10,5 anni. Ulteriori dati demografici sono riportati nella **tabella 1**.

Tabella 1 **Dati demografici**

					Distribuzione geografica
ETÀ, ANNI	≤ 40 29%	41-50 20%	51-60 31%	>60 14%	
LIVELLO DI ISTRUZIONE	< Scuola superiore 26%	Scuola superiore 46%	Università 26%	Altro 2%	
ORIENTAMENTO SESSUALE	Eterosessuale 48%	Omosessuale 36%	Bisessuale 10%	Altro 1%	
DURATA DELLA DIAGNOSI	<5 anni 25%	6-10 anni 17%	11-20 anni 23%	>20 anni 27%	
DURATA DELLA TERAPIA (N=356)	<5 anni 21%	5-10 anni 30%	11-20 anni 25%	>20 anni 24%	



Focus su comorbidità e Quality of Life

Unveiling Patient Profiles: Insights into Functionality and Switching Perspectives of HIV Patients. *Caldera R, et al. C1.027*

Sono stati raccolti i dati demografici e sono state somministrate interviste via web o attraverso questionari cartacei. La regressione logistica (livello di significatività $p < 0,05$) è stata utilizzata per esplorare le relazioni tra le caratteristiche dei pazienti e le loro risposte. La soddisfazione per il trattamento è stata valutata utilizzando l'HIV *Treatment Satisfaction Questionnaire* (HIVTSQs).

Il 31% degli intervistati non conosceva né il proprio stato viremico né i livelli di CD4+ (**Figura 1**). La mancata conoscenza dei propri livelli di CD4+ è risultata associata a un grado inferiore di istruzione (OR 0,11, $p = 0,021$). Al contrario, l'essere omosessuale era associato a una maggiore probabilità di conoscere sia la viremia (OR 3,57, $p = 0,016$) che i livelli di CD4+ (OR 3,19, $p = 0,030$). Anche i soggetti che ricevevano una ART orale avevano una maggiore consapevolezza di entrambi i valori.

La maggior parte delle PLWH presentava una storia di switch terapeutico (**Figura 2**): il numero medio era di 2,9 switch, nel 90% dei casi determinati da raccomandazioni cliniche, per esigenze di semplificazione o di miglioramento in termini di tollerabilità.

Figura 1 **Percentuale di PLWH consapevoli del proprio status immunovirologico**

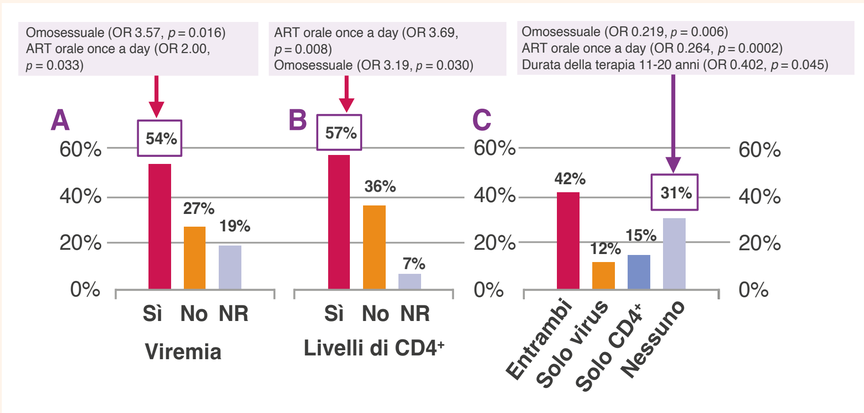
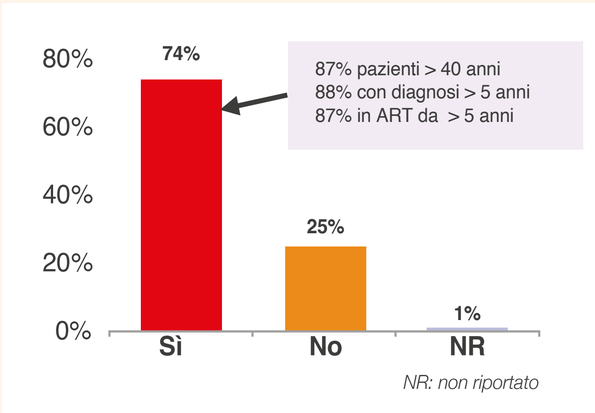


Figura 2 **Switch precedente**



Focus su comorbidità e Quality of Life

Unveiling Patient Profiles: Insights into Functionality and Switching Perspectives of HIV Patients. *Caldera R, et al. C1.027*

Solo il 65% delle PLWH era aderente alla ART (**Figura 3**). Gli intervistati hanno dichiarato che il grado di compliance potrebbe migliorare se le confezioni contenessero un numero maggiore di pillole, se la dispensazione venisse resa più semplice, se ci fossero meno effetti collaterali, e se anche il dosaggio venisse semplificato.

Il livello di soddisfazione dei pazienti nei confronti della ART è risultato elevato (**Figura 4**): l'80% degli intervistati ha assegnato un punteggio >50 su 66 punti nei questionari HIVTSQ. Tra questi pazienti soddisfatti, il 43% riceveva una terapia orale ed il 65% una terapia iniettabile long acting.

Lo studio evidenzia che tra le PLWH è presente un profilo specifico che risulta essere all'oscuro del proprio stato di malattia ed è caratterizzato dall'essere eterosessuale, con livelli di istruzione più bassi, e dal non ricevere la ART orale.

Figura 3 Aderenza autoriferita alla ART nell'ultimo mese

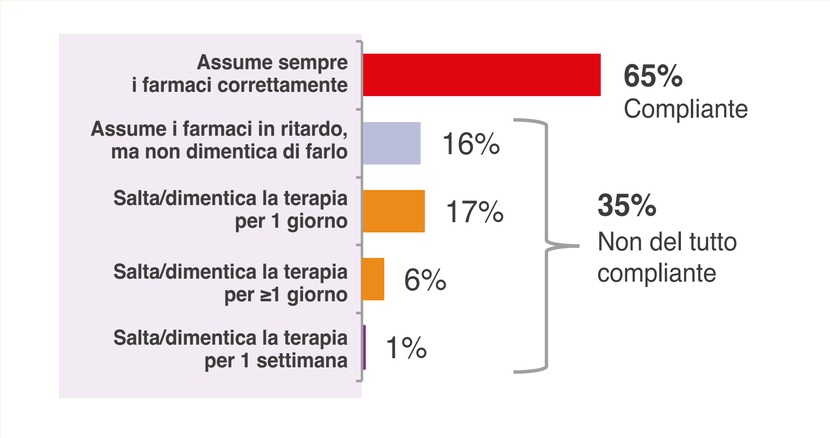
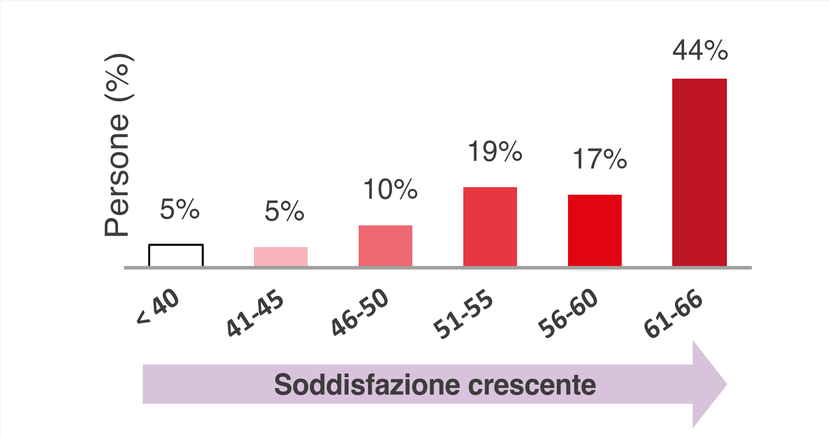


Figura 4 Soddisfazione per la ART



Con la sponsorizzazione non condizionante di

GILEAD
Creating Possible

Editore: **Effetti srl** - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it - tel. 02 3343281 - fax 02 38002105
Direttore Responsabile: **F. Tacconi**
Coordinamento Scientifico: **A. Lazzarin**
Coordinamento Redazionale: **L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani**
Direzione grafica e impaginazione: **Effetti srl**
Segreteria di Redazione: **A. Nespolon, E. Valli**

© Effetti srl 2023
Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Supplemento n° 1 alla rivista **ReadFiles** n° 4 dicembre 2023. Anno 24
Trimestrale di aggiornamento medico
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 7 febbraio 2006.

B/F/TAF nei pazienti naive e nei difficult treat

B/F/TAF come optimization strategy

Lenacapavir nei pazienti HTE

Focus su comorbidità e qualità della vita

Figura 1 **Triplice terapia contenente BIC o DTG in base all'anno di avvio della rapid ART**

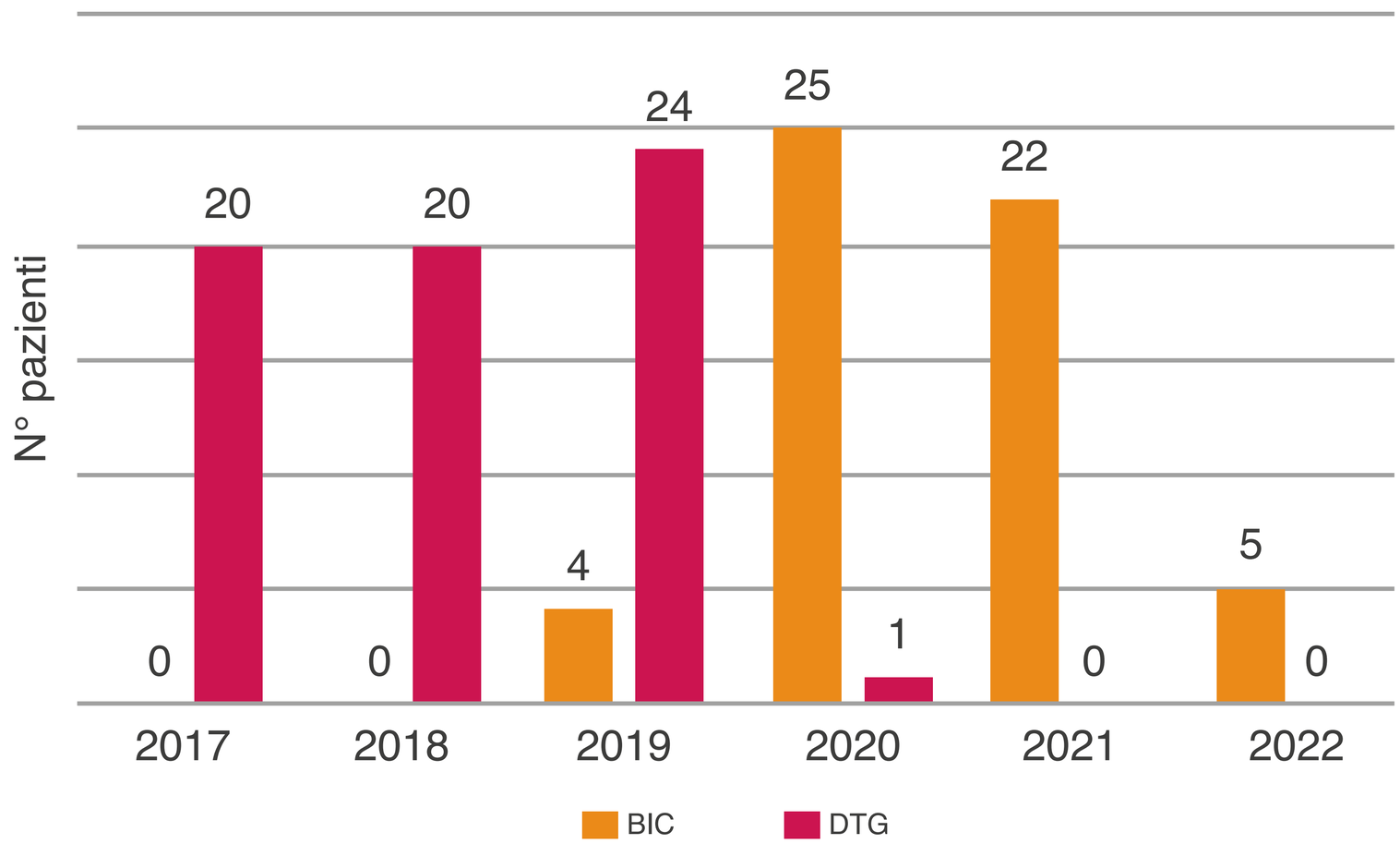


Figura 2 **Tempo al fallimento del trattamento in base al farmaco anchor**

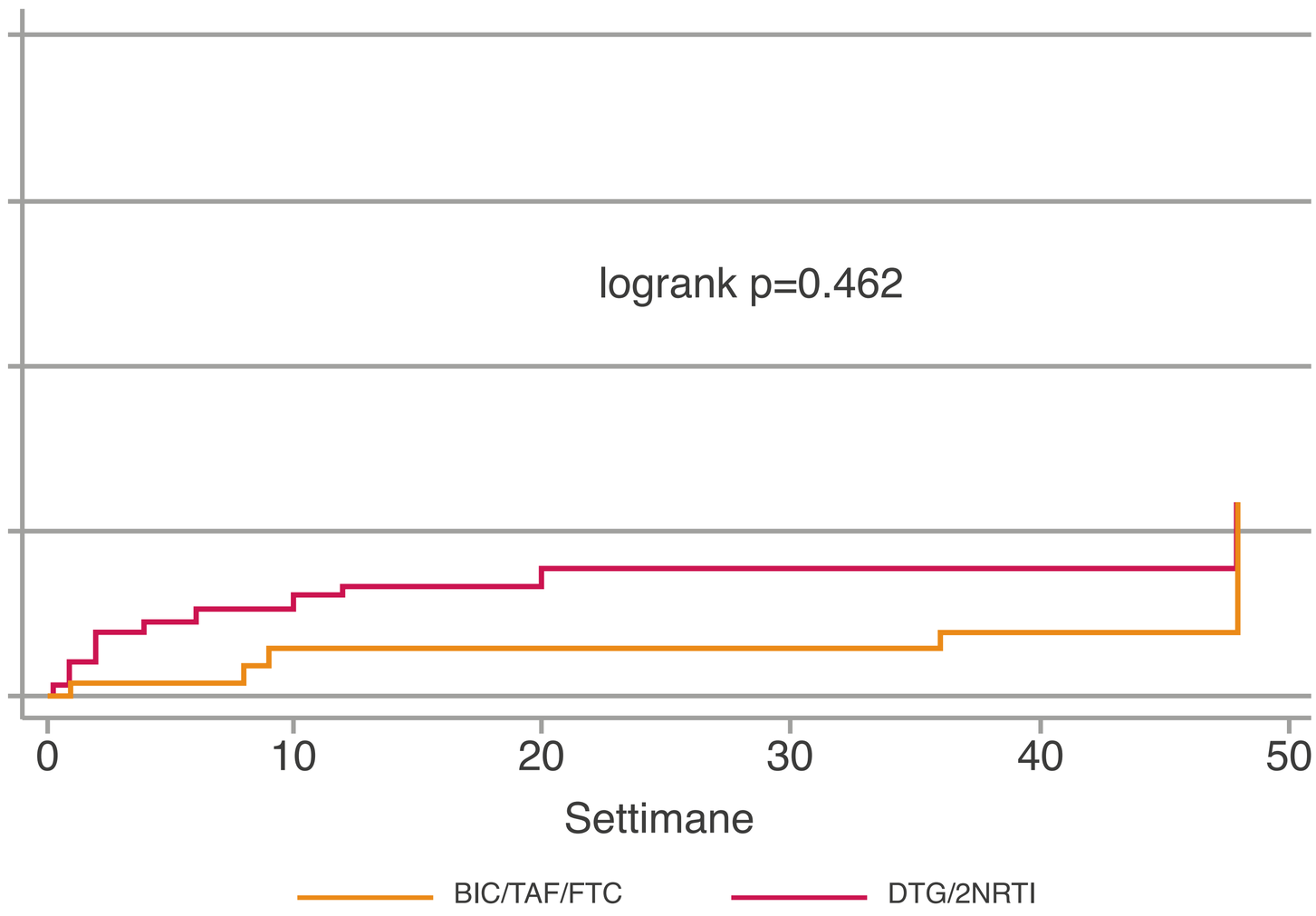


Tabella 1 **Predittori di fallimento terapeutico valutati mediante regressione logistica e regressione di Cox**

	Analisi univariata			Regressione logistica			Regressione di Cox		
	OR	IC 95%	P	aOR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
DTG vs BIC	0.90	0.35-2.27	0.824	1.00	0.38-2.06	0.999	1.45	0.63-3.35	0.386
DTG RNA >1000000	3.41	1.12-10.60	0.030	3.41	1.12-10.38	0.031	2.37	0.97-5.78	0.055

Tabella 1 Caratteristiche di 329 PLWH naive, in base al trattamento

Caratteristiche basali	Totale (329)	TAC/FTC/ BIC (152)	TAC/FTC+ DTG (95)	TDF/FTC+ DTG (82)	valore p
Età, anni, media DS	42.5±12.3	42.6±12.4	43.0±12.7	41.6±11.8	0.73
Uomini, n (%)	264 (80.2)	118 (77.6)	76 (80.0)	70 (85.4)	0.36
Etnia caucasica, n (%)	284 (86.3)	130 (85.5)	79 (83.2)	75 (91.5)	0.25
Fattori di rischio per HIV, n (%)					0.011
Eterosessuale	129 (39.2)	62 (40.8)	45 (47.4)	22 (26.8)	
MSM	137 (41.6)	68 (44.7)	36 (37.9)	33 (40.2)	
PWID	24 (7.3)	8 (5.3)	6 (6.3)	10 (12.2)	
Altro	39 (11.9)	14 (9.2)	8 (8.4)	17 (20.7)	
Fumo, n (%)	112 (34.0)	51 (33.6)	32 (33.7)	29 (35.4)	0.21
Stadio CDC, n (%)					0.012
A	193 (58.7)	102 (67.1)	52 (54.7)	39 (47.6)	
B	62 (18.8)	20 (13.2)	18 (18.9)	24 (29.3)	
C	72 (21.9)	28 (18.4)	25 (26.3)	19 (23.2)	
HCV-Ab positivi*, n (%)	28 (8.4)	9 (5.8)	10 (10.5)	9 (10.8)	0.28
HBsAg positivi**, n (%)	12 (3.6)	5 (3.2)	2 (2.1)	5 (6.0)	0.32
HIV-RNA, n (%)					
<100’000	169 (50.9)	86 (55.8)	43 (45.3)	40 (48.2)	0.42
100’000-500’000	98 (29.5)	41 (26.6)	29 (30.5)	28 (33.7)	
>500’000	65 (19.6)	27 (17.6)	23 (24.2)	15 (18.1)	
Conta CD4 cell/mm^3, n(%)					
<200	136 (41.0)	57 (37.0)	45 (47.4)	34 (41.0)	0.58
200-350	51 (15.4)	25 (16.2)	12 (12.6)	14 (16.9)	
>350	145 (43.6)	72 (46.8)	38 (40.0)	35 (42.1)	
Mediana (IQR)	273 (93-497)	315 (88.5-500)	223 (78-435)	268.5 (100-559)	0.50
Conta CD8 cell/mm^3, n(%)	818.5 (558-1181)	812 (568.5-1189.5)	873 (552-1167.5)	837 (559-1227)	0.88
CD4/CD8, Mediana (IQR)	0.3 (0.1-0.6)	0.3 (0.2-0.6)	0.2 (0.1-0.6)	0.3 (0.2-0.5)	0.37

**14, mancanti; **21, mancanti; TAF, tenofovir alafenamide fumarato; FTC emtricitabina; BIC, bictegravir; TDF, tenofovi disoproxil fumarato; DTG, dolutegravir; DS, deviazione standard; MSM, uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (men who have sex with men); PWID, persone che usano sostanze per via iniettiva (people who inject drugs); CDC, Centers for Disease and Control and Prevention; IQR, scarto interquartile.*

Figura 1 **Causa di interruzione in 329 pazienti PLWH naive che hanno iniziato il trattamento antiretrovirale. Eventi avversi di grado 3 e 4**

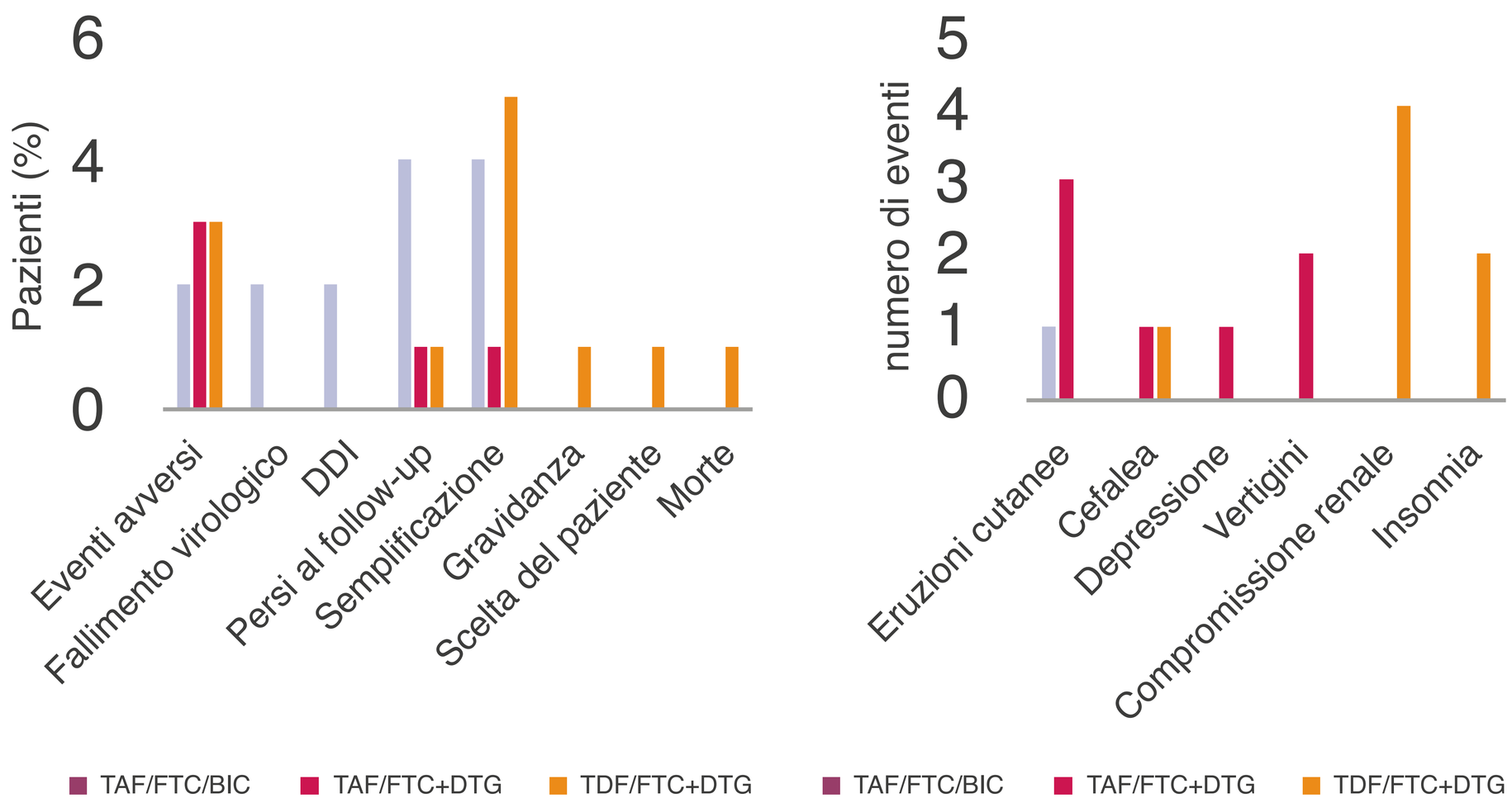


Tabella 1 Caratteristiche della popolazione

Dati al basale	n=208
Età (anni), media (± DS)	35.8 (10.9)
Uomini, n (%)	182 (87.5)
Test & Treat • ARV dal 1° giorno, n (%) • ARV 1° settimana, n (5%)	208 (100) 205 (98.6) 208 (100)
Nadir CD4 (DS) media (±DS)	579.4 (266.3)
Carica virale HIV, log10, mediana (IQR) • CV> 100.000 cop/mL	5.6 (6.2) 90 (43.3)
Rapporto CD4, (cel/uL), media (± DS) • CD4< 200 cel/uL, n(%)	393.5 (252.3) 46 (22.1)
Rapporto CD4/CD8, media (± DS) **Storia di AIDS (A3, B3, C), n (%)**	0.43 (0.29) 47 (22.6)
Coinfezione da HBV, n (%) **HCV IgG positività, n (%)** **Fumo, N (%)**	9 (4.3) 5 (2.4) 88 (42.3)
Fattori di rischio per HIV, n (%) • Eterosessuali • MSM • Ex-PWID • Altro	 55 (26.4) 146 (70.2) 2 (0.9) 5 (2.4)

Tabella 2 Risultati a 48 settimane

Persi al follow-up, n (%)	30 (14.4)
Analisi intention-to-treat (ITT)	N = 208
• Carica virale <50 copie/mL, n (%)	175 (84.1)
Per-Protocol	N = 178
• Carica virale <50 copie/mL, n (%)	175 (98.3)
• Carica virale <100 copie/mL, n (%)	178 (100)
Carica virale HIV, log10, mediana (IQR)	5.6 (6.2)
Blip durante il follow-up, n (%)	19 (10.7)
Fallimento virologico	3 (1.7)
Aderenza (%), mediana (IQR)	100 (90-100)
Soddisfazione (%), mediana (IQR)	90 (80-95)
Eventi avversi, n (%)	
• **Grado 3-4,** n (%)	0
• **EA causa di interruzione del farmaco**, n (%)	0

Tabella 3 Dati analitici e antropometrici (basale e 48 settimane)

Dati al basale	n=208	48 settimane	P*
CD4 (copie/mL), media ± DS	579±266.4	707±424.8	0.0001
Rapporto CD4/CD8, media ± DS	0.43±0.29	0.84±0.57	0.0001
Clearance della creatinina (mL/h), media ± DS	111±15.3	97.7±16.4	0.0001
Colesterolo totale (mg/dL), media ± DS	157.6±35.7	172.8±35.1	0.0001
Colesterolo HDL (mg/dL), media ± DS	41.6±10.9	47.9±13.8	0.0001
Colesterolo LDL (mg/dL), media ± DS	102.1±47.9	106±32.5	0.09
Rapporto TC/HDL, media ± DS	4.4±4.9	3.9±1.08	0.061
Trigliceridi (mg/dL), media ± DS	105.2±49.2	120.8±79.3	0.03
Bilirubina (mg/dL), media ± DS	0.6±0.3	1.1±6.7	0.1
GPT (UI/dL), media ± DS	43.2±76.8	24±14	0.0001
GGT (UI/dL), media ± DS	42.7±63.7	34.5±53	0.035
FA (UI/dL), media ± DS	79.9±43.5	81±25.6	0.006
Peso (kg), mediana (IQR)	76(69-81)	77.3 (67-88)	0.0001
Indice di massa corporea, mediana (IQR)	25 (23.1-26.5)	25 (22.9-28.5)	0.0001
Circonferenza addominale (cm), mediana (IQR)	78 (74-89)	87 (80-97)	0.0001

Tabella 1 Dati demografici al basale dei 36 pazienti

Età (anni) (media, range)	35 (22-76) y
Genere (uomini:donne)	34:2
Etnia bianca (n, %)	19 (53%)
HIV-RNA (media ± DS)	4.79 (± 0.87) log_{10} copie/mL
CD4 (media ± DS)	505 (±253) cellule/mm^3
Resistenza trasmessa*	
Qualsiasi principale	12
NNRTI	7
NRTI	5
PI	1

**Presenza di mutazioni importanti della trascrittasi inversa o della proteasi coerente con la resistenza ai farmaci trasmessi, determinata utilizzando la banca dati sulla resistenza all' HIV di Stanford. 1 campione non è riuscito ad amplificare.*

Figura 1 Log_{10} medio dell'HIV-RNA alla settimana 48

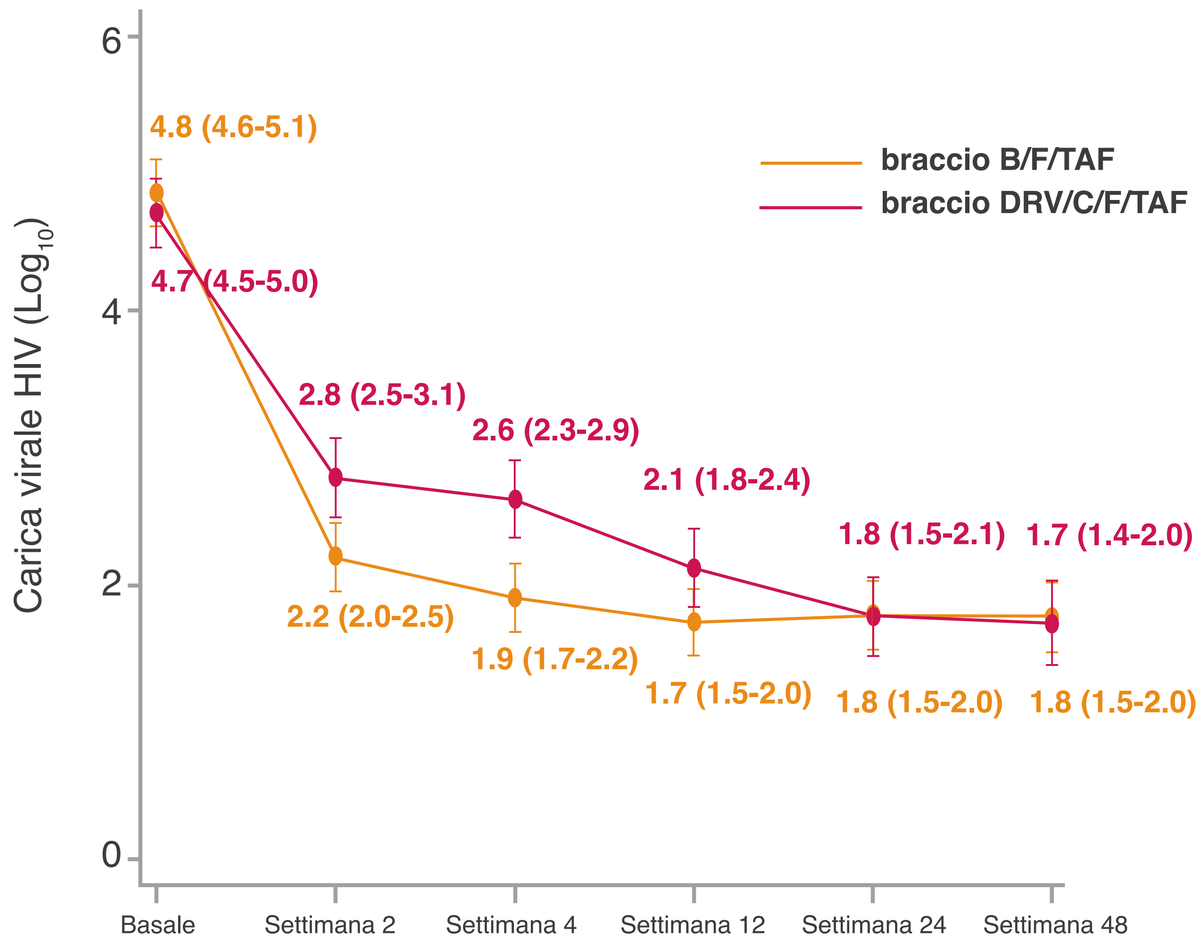
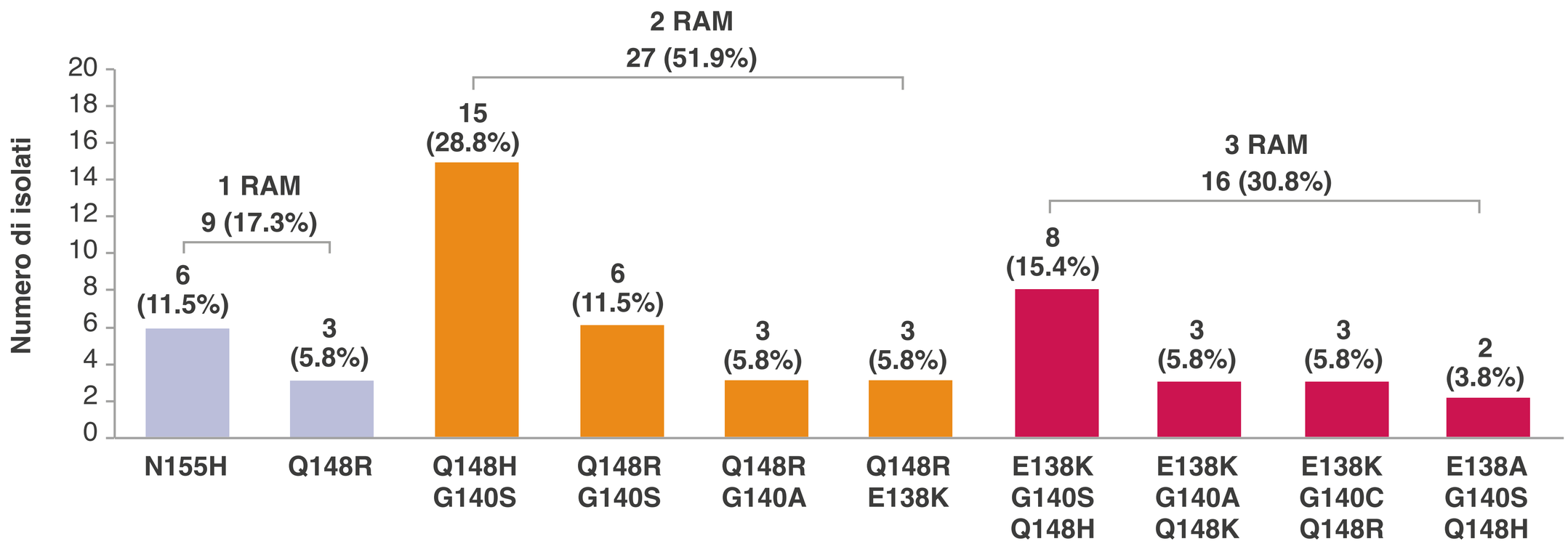
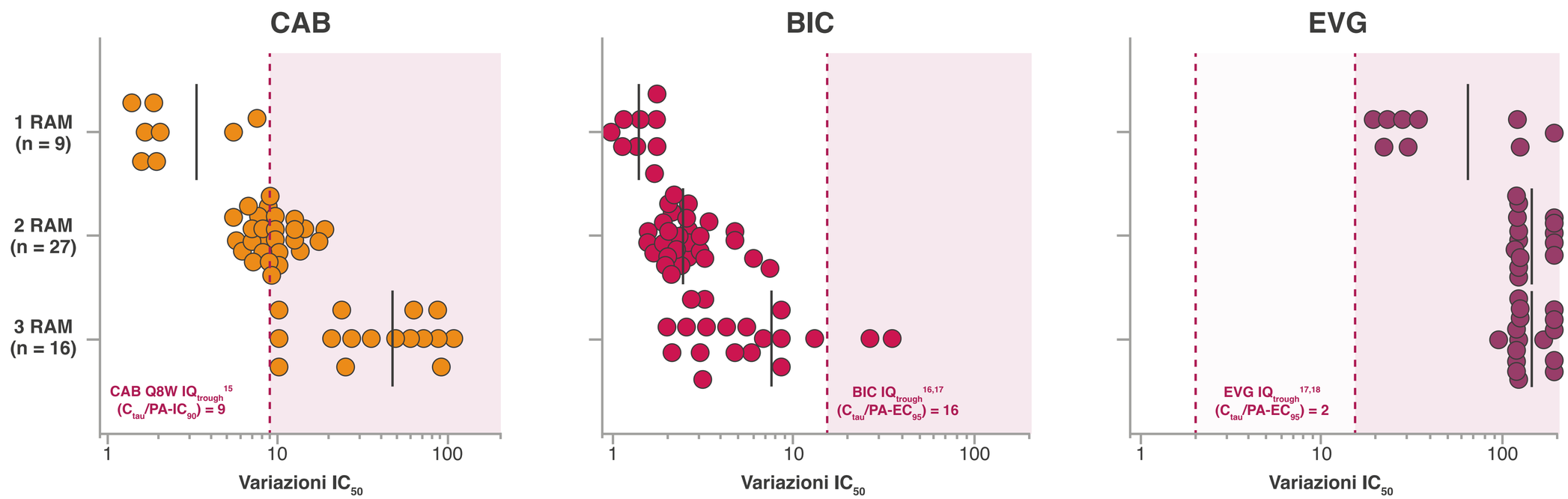


Figura 1 Mutazioni associate a resistenza agli INSTI da isolati clinici* (N = 52)



*Le informazioni sui campioni da biobanca sono limitate e non sono disponibili dati clinici

Figura 2 Variazioni dell'IC_{50} per isolati clinici* con pattern di RAM associate al fallimento di CAB



** Pattern di sostituzione degli isolati: Q148K/H/R + E138A/K + G140A/C/S (n = 16); Q148R + E138K (n = 3); Q148H/R + G140A/S (n = 24); N155H (n = 6); Q148R (n = 3).*

Figura 3 Valutazione della sensibilità degli isolati a bictegravir e elvitegravir

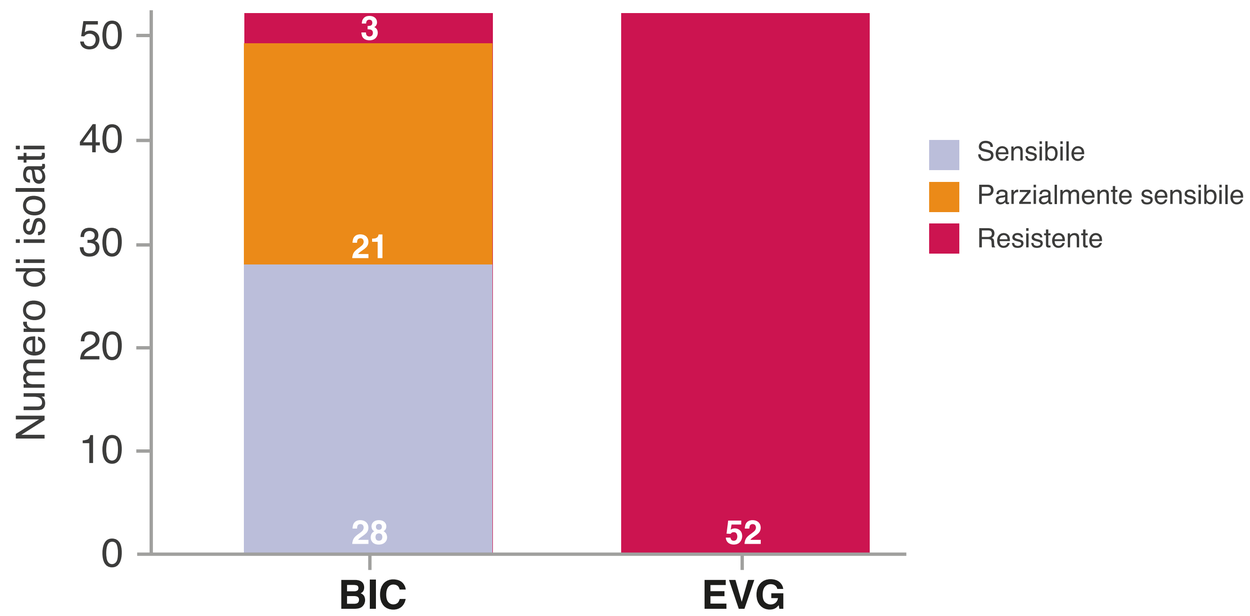


Tabella 1 Caratteristiche demografiche e cliniche al basale

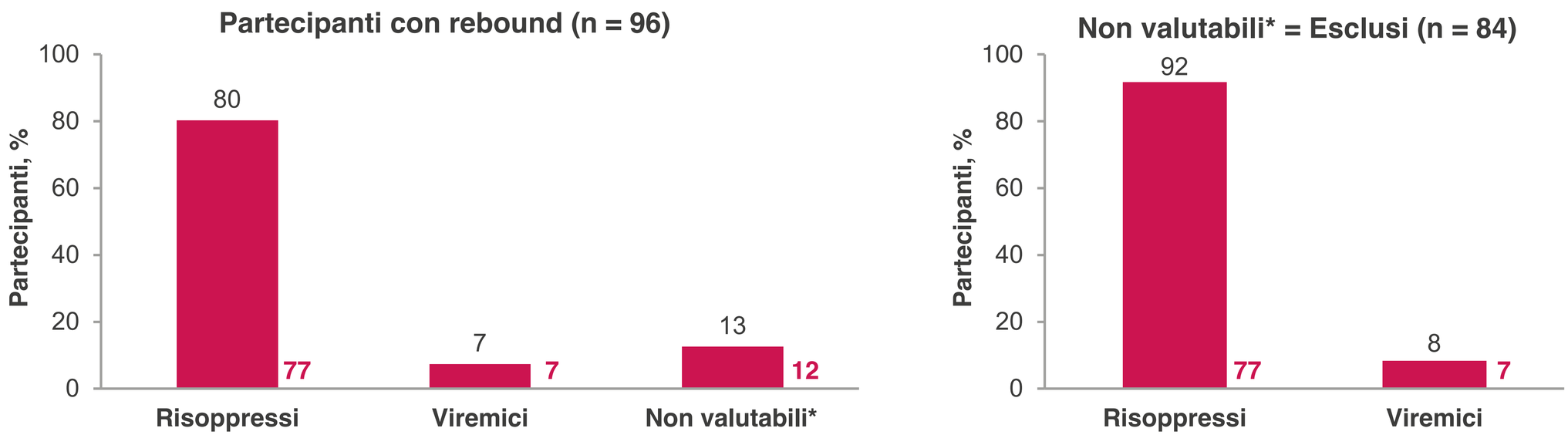
Caratteristiche	Partecipanti con qualsiasi rebound virale n = 96	Partecipanti senza alcun rebound virale n= 3,672	P-value* (con o senza rebound virale)
Naive al trattamento, n (%)†	53 (55.2)	689 (18.8)	< 0.0001‡
In soppressione virologica, n (%)†	43 (44.8)	2983 (81.2)	
Età, anni, IQR mediana§	36 (26-46)	44 (33-53)	0.0029
Sesso alla nascita Maschile/Femminile	78 (81.3) / 18 (18.8)	2,724 (74.2) / 948 (25.8)	0.9915
Razza, n (%)¶ Indiani americani, nativi Alaska Nativi Hawaii o isole del Pacifico Asiatici Neri Bianchi Altri o non dichiarato	 2 (2.0) 5 (5.2) 51 (53.1) 34 (35.4) 4 (4.2)	 23 (0.6) 263 (7.2) 1,287 (35.1) 1,870 (51.1) 229 (6.2)	< 0.0001‖
Ispanici o Latini, n (%)¶	21 (21.9)	660 (18.0)	0.5881
HIV1.RNA <50 copie/mL, n (%)§	40 (41.7)	2,937 (80.0)	0.0051
Conta CD4, cellule/μL, mediana (IQR)	487 (324-738)	645 (463-855)	0.1095
Conta CD4 <200 cellule μL, n (%)§	17 (17.7)	145 (3.9)	0.0040

*Totale N = 3.772; tuttavia, sono stati esclusi quattro partecipanti di studi di prima linea (1489, 1490, 4458) che non hanno mai raggiunto un HIV-1 RNA < 50 c/mL con B/F/TAF. *Il valore P è stato ricavato dal test CMH (dati categorici) o dal test van Elteren a due facce (dati continui), stratificato per tipo di popolazione partecipante (naive al trattamento vs virologicamente soppresso); †Gli studi 1489, 1490 e 4458 hanno randomizzato gruppi B/F/TAF. Per gli studi 1489 e 1490, i partecipanti al gruppo ABC/DTG/3TC (n = 252) e i partecipanti al gruppo DTG + F/TAF (n = 264) che sono passati a B/F/TAF nella fase di estensione in aperto sono stati inclusi nel gruppo virologicamente soppresso; ‡Per lo stato di rebound per tipo di popolazione di partecipanti, il p value è stato ricavato dal test esatto di Fisher; §Definito alla data della prima dose di B/F/TAF; ¶I partecipanti che hanno riferito "non consentito" sono stati esclusi dal calcolo della percentuale e del P value; ‖Il P value deriva dal test CMH per il confronto della percentuale di razza nera tra i gruppi.*

Tabella 2 Resistenza genotipica al basale nei partecipanti con rebound virologico

	INSTI-R n = 89	NRTI-R n = 95	PI-R n = 95	NNRTI-R n = 95
Partecipanti con pre-esistente resistenza primaria, % (n)	1 (1)	6 (6)	2 (2)	20 (19)
Lista delle sostituzioni di resistenza primaria, (n)	E92G (1)	M41L (2) D67N (1) L74V (1) K219N/Q (2) K70R (2) M184V (2)	M46I (1) I84V (1) T74P (1)	K103N/S (12) E138A/G/K (5) G190A/Q (2) L100I (1) Y181C (1) M230I (1)

Figura 1 Mutazioni associate a resistenza a INSTI da isolati clinici* (N = 52)



*I valori in rosso denotano il numero di partecipanti. *rebound virologico all'ultima valutazione effettuata*

Tabella 3 Caratteristiche degli eventi di rebound virologico

	Giorni, mediana (IQR)	Numero di eventi
Tempo al rebound virologico	273 (148-503)	110
Tempo dal rebound virologico alla ri-soppressione	23 (19-38)	91
Durata della viremia prima dell'interruzione di B/F/TAF	30 (14-87)	7*

***Dei sette partecipanti con viremia persistente, uno ha switchato a DRV + RTV + F/TDF e uno a DRV/COBI + RPV; entrambi hanno poi raggiunto la ri-soppressione. I dati di follow-up non erano disponibili per gli altri cinque partecipanti.*

Tabella 1 Tasso di RAM emergenti rispetto al regime in studio

Regime	BIC/FTC/TAF, N = 2767		DTG/3TC7ABC; N=1709		DTG/3TC, N=644		DTG/RPV, N=866	
Pazienti con VF	N=189 (6.8%)		N=128 (7.5%)		N=33 (5.1%)		N=18 (2.1%)	
Pazienti con qualsiasi RAM emergente in FL o SL	**N=8 (4%)**		**N=11 (8.5%)**		**N=6 (18%)**		**N=7 (39%)**	
RAM emergenti	FL	SL	FL	SL	FL	SL	FL	SL
RAM emergenti a INSTI	N=0	N=2 - E138K - Y143C	N=1 - E92K	N=1 - G140S + Q148H	N=0	N=1 - N155H	N=0	N=0
RAM emergenti a NRTI	N=2 - 2 M184V	N=4 - 4 M184V	N=5 - 4 M184V - 1 M18I	N=4 - 4 M184V	N=2 - 2 M184V	N=3 - 3 M184V	N/A	N/A
RAM emergenti a NNRTI	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N=0	N=7 - 3 E138A - 1 M230L - 1 K101E - 1 Y181C - 1 V179L

Figura 1 Percentuale dei partecipanti in soppressione virologica

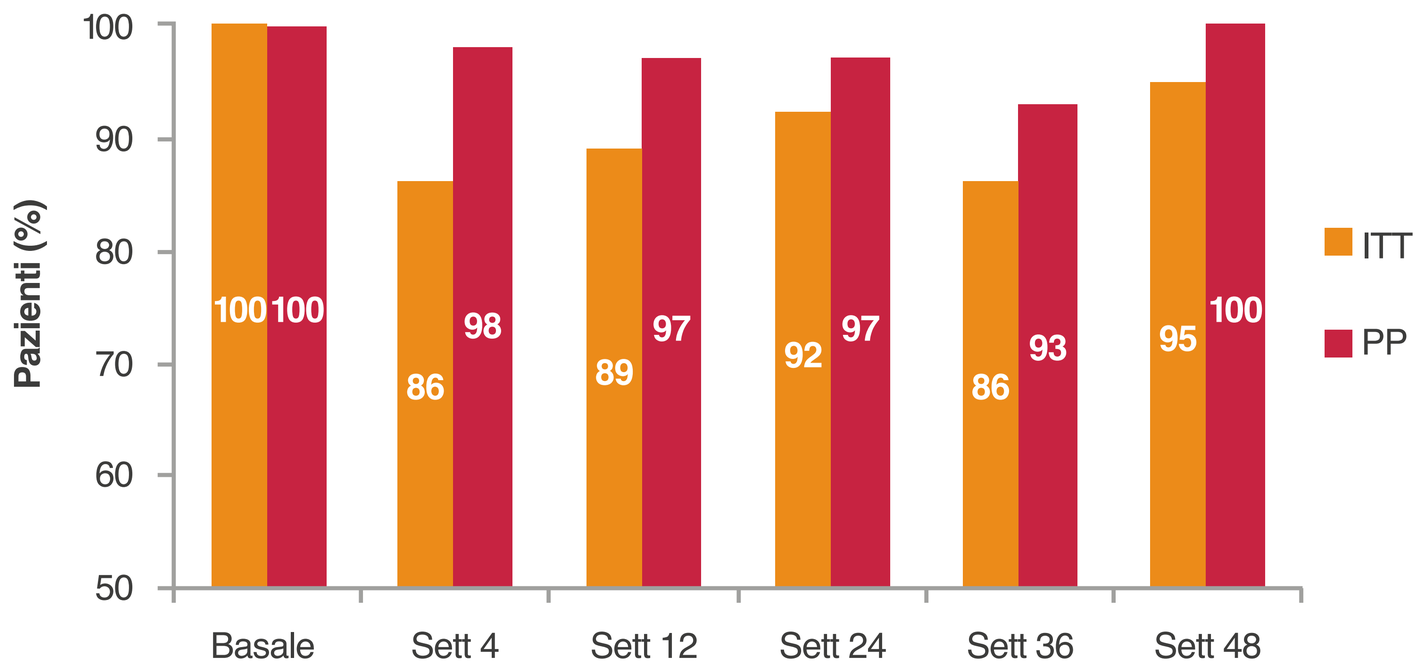


Figura 2 eGFR e valori di creatinina dal basale alla settimana 48

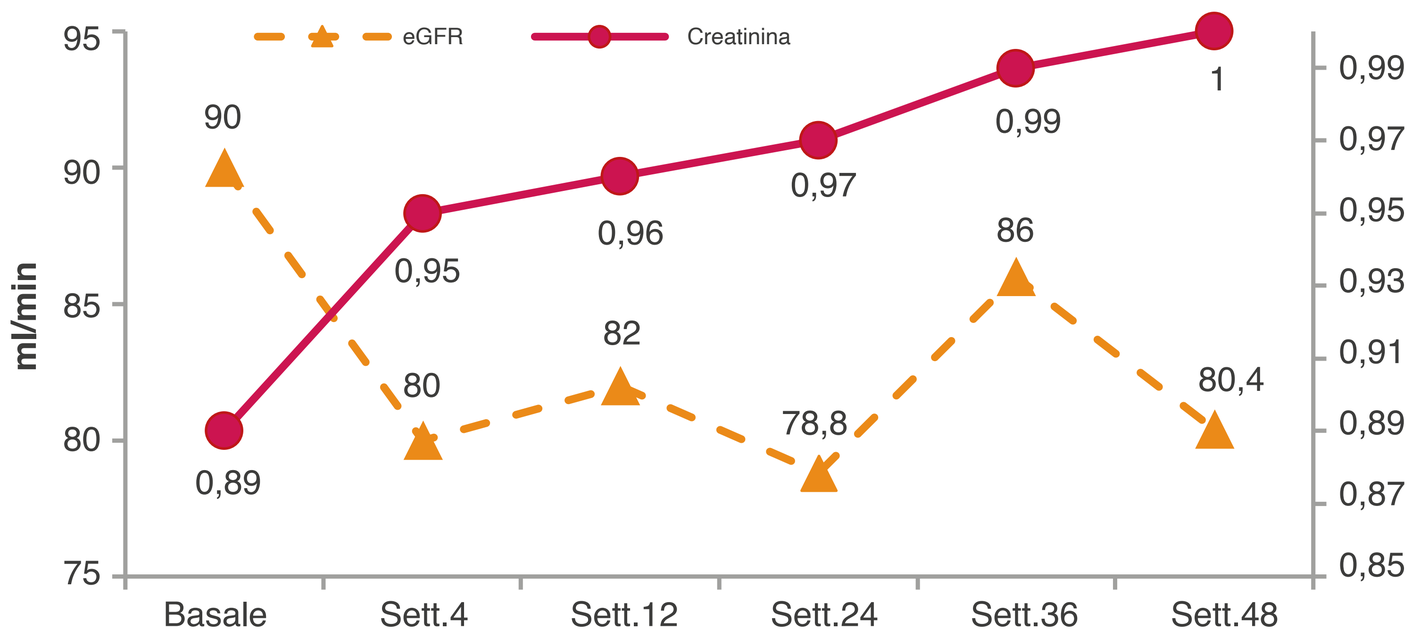


Tabella 1 Caratteristiche basali

	D/C/F/T N: 36	B/F/T N: 61	P
Età, anni (DS)	38.03 (9.48)	39.64 (10.09)	0.43
Genere, maschile, n (%)	27 (75)	51 (87.6)	0.30
Follow-up, settimane mediana (IQR)	149 (88-233)	129 (84-157)	0.11
HIV-RNA, mediana (IQR)	110145 (28451-261104)	90043 (3123-362572)	0.87
Conta cellule CD4, mediana (IQR)	242 (68-380)	286 (139-435)	0.46
Fattori di rischio per HIV, PLWH, n (%)	19 (52.8)	26 (42.6)	0.62
Precedentemente trattati, n (%)	14 (38.9)	15 (24.6)	0.13
Consumo di alcol, n (%)	15 (41.7)	20 (32.8)	0.38
Uso corrente di sostanze, n (%)	26 (72.2)	44 (72.1)	0.99
Disturbi psichiatrici, n (%)	22 (61.1)	36 (59)	0.84
Impiego di metadone, n (%)	15 (41.7)	30 (49.2)	0.47
Barriere linguistico-culturali, n (%)	5 (13.9)	18 (29.5)	0.09
Fragilità sociale, n (%)	30 (83.3)	43 (70.5)	0.16
Pregiudizi sul trattamento, n (%)	6 (16.7)	11 (23)	0.46
Precedenti appuntamenti mancati, n (%)	22 (62.9)	26 (42.6)	0.05

Tabella 2 Aderenza, efficacia e sicurezza: risultati

	D/C/F/T N: 36	B/F/T N: 61	P
Aderenza subottimale[a], n (%)	24 (66.7)	31 (50.08)	0.13
Interruzione terapeutica breve-moderata[b], n (%)	26 (72.2)	32 (52.5)	0.05
Interruzione terapeutica prolungata[c], n(%)	22 (61.1)	26 (42.6)	0.08
Non aderenti[d], n(%)	26 (72.2)	34 (55.7)	0.11
HIV-RNA <200 copie/mL (ITT[e]), n (%)	18 (50)	42 (68.9)	0.07
HIV-RNA <50 copie/mL (OD[f]), n (%)	15 (57.7)	39 (88.6)	0.003
HIV-RNA >200 copie/mL (ITT[f]), n (%)	3 (8.3)	7 (11.5)	0.62
Persi al follow-up, n (%)	6 (16.7)	10 (16.4)	0.97
Deceduti, n (%)	6 (16.7)	0 (0)	0.000
Eventi avversi causa di interruzione, n (%)	1 (2.8)	2 (3.3)	0.89
DDI causa di sospensione, n (%)	2 (5.6)	0 (0)	0.07

Assunzione <90% delle dosi prescritte nell'ultimo mese e per qualsiasi valutazione
Interruzione completa della ART >3 settimane e <3 mesi
Interruzione completa della ART >3 mesi
Se qualsiasi delle 3 situazioni descritte sopra si sono verificate nel follow-up
ITT, intention-to-treat
OD, dati osservati N: D/C/T: 26; N: B/F/T: 44

Figura 1 Pazienti in controllo virologico (HIV-1 <50 copie/mL)

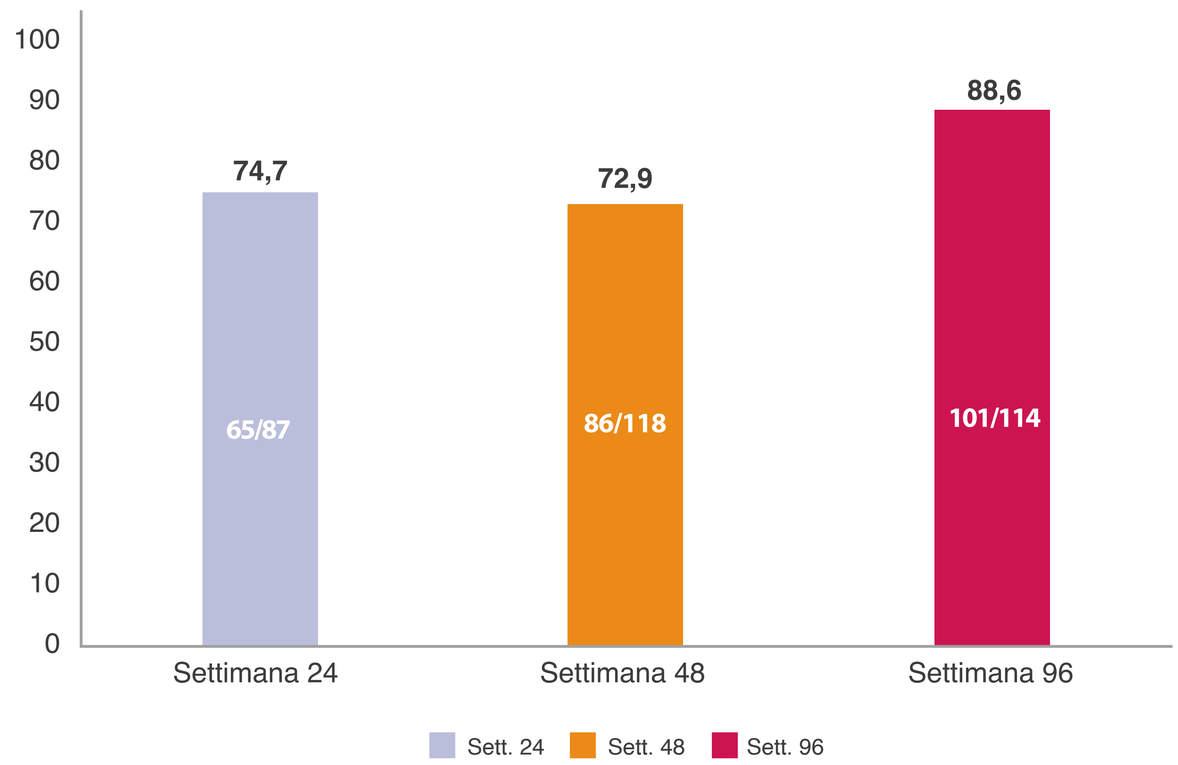


Figura 2 Variazioni dei livelli di CD4+ dal basale alla settimana 96

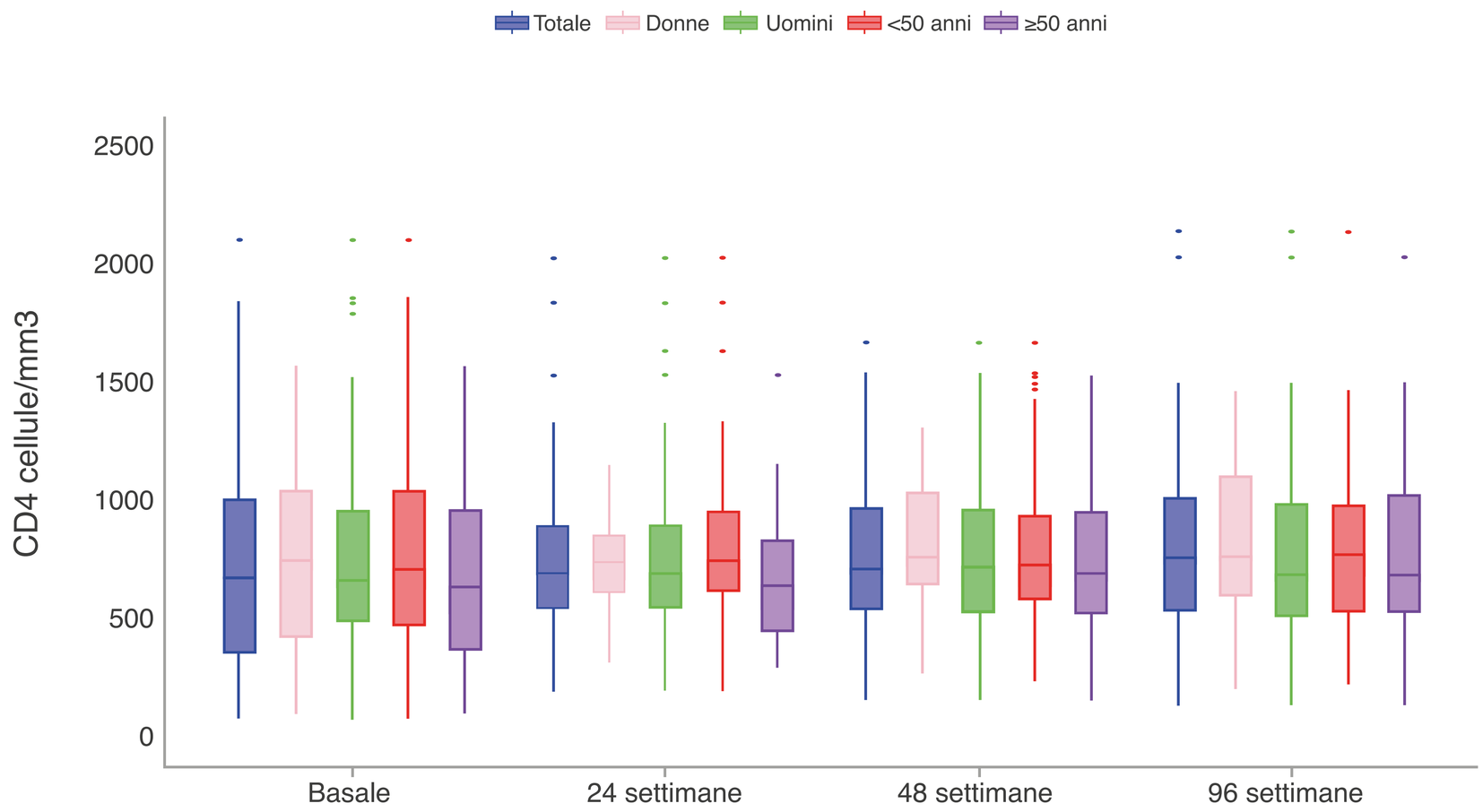
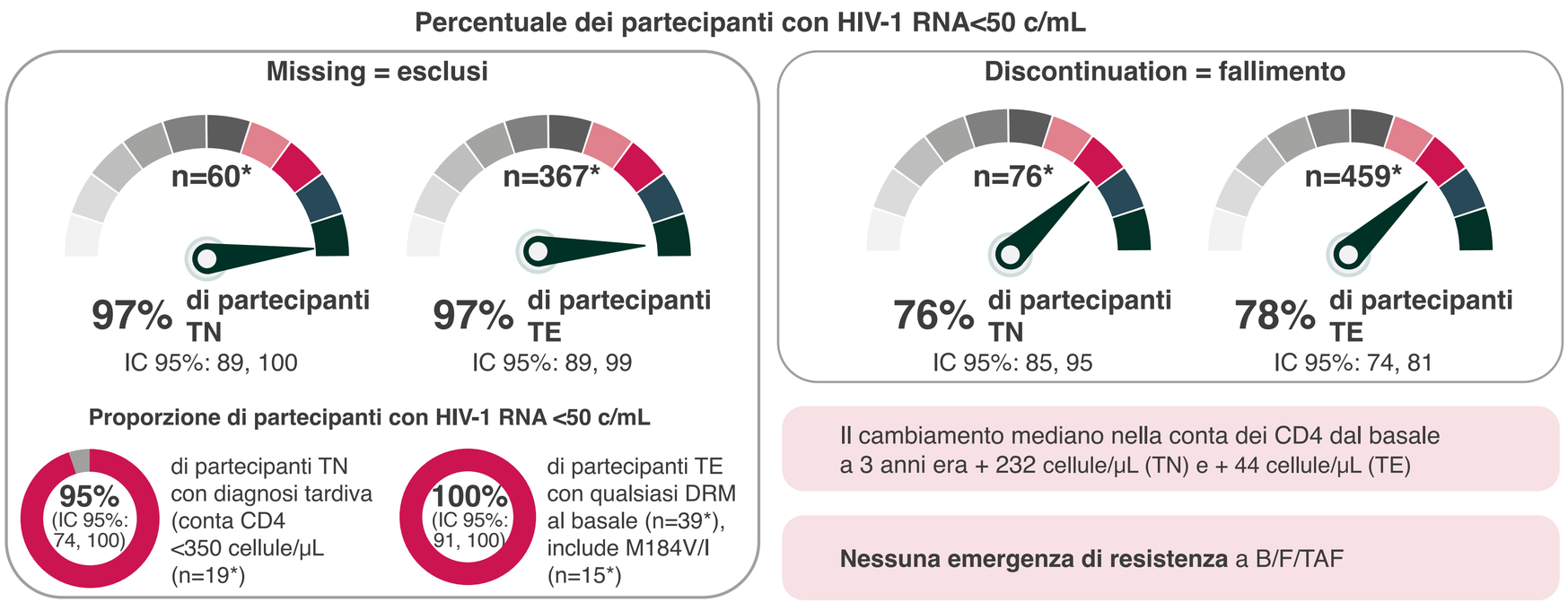


Tabella 1 Caratteristiche al basale dei partecipanti che hanno avuto accesso alla fase di estensione

TN n=67		TE n=382
93% / 7%	Maschi/Femmine	88% / 12%
40 (32, 50)	Età,† anni	50 (41, 56)
72 (67, 83)	Peso,† Kg	78 (67, 87)
24 (22, 27)	BMI,† Kg/m2	25 (22, 28)
91% / 6%	Etnia: Bianca/Nera	84% / 9%
45%	Riceventi ≥1 farmaco concomitante	64%
54%	**Qualsiasi comorbidità**	81%
24%	Condizioni Neurofisiatriche	34%
19%	Disordini metabolici	37%
6%	Ipertensione	20%
0%	eGFR:§ <60 mL/min/1.73 m^2	7%
439 (302, 281)	Conta CD4, ¶ cellule/µL	670 (464, 891)
0.42 (0.20, 0.59)	CD4/CD8 ratio†,¶	0.88 (0.60, 1.26)
13%	**Mutazioni farmaco resistenza al basale**	23%
2% / 0%	NRTI totale/ M184V/I	12% / 8%
0% / 0%	INSTI totale/ T97A	1% / 1%
	Late presenter:	
38%	Conta CD4 <350 cell/µL e/o ≥1 AIDS-defining event	N/A
25%	Conta CD4 <200 cell/µL e/o ≥1 AIDS-defining event	N/A
	Regime ART precedente:	
N/A	INSTI/NNRTI/PI‖	68% / 18% / 14%
N/A	TAF-/TDF-/ABC-based‖	50% / 34% / 14%

Le caratteristiche al basale dei 332 individui (TN: n=55; TE: n=277) non idonei alla fase di estensione erano simili a quelle dei partecipanti idonei; †media (Q1, Q3); §TN: n=59, TE: n=305; ¶dati presentati per la popolazione con valori disponibili sia al basale che a 3 anni (conta dei CD4: n=52 TN, n=302 TE; rapporto CD4/CD8: n=51 TN, n=268 TE); ‖dati presentati per l'intera popolazione TE (n=659)

Figura 1 Outcome a 3 anni



Il cambiamento mediano nella conta dei CD4 dal basale a 3 anni era + 232 cellule/µL (TN) e + 44 cellule/µL (TE)

Nessuna emergenza di resistenza a B/F/TAF

Tabella 2 Eventi avversi farmaco relati (DRAE) registrati nel corso di 3 anni

DRAE, n (%)	Totali (N = 781)	TN (n = 122)	TE (n = 659)
DRAE	108 (14)	19 (16)	89 (14)
DRAE maggiormente riferiti (in qualsiasi gruppo)			
Aumento ponderale	31(4)	9 (7)	22 (3)
Depressione†	12 (2)	1 (1)	11 (2)
Nausea	8 (1)	1 (1)	7 (1)
Fatigue	8 (1)	1 (1)	7 (1)
Dolore addominale	3 (<1)	2 (2)	1 (<1)
DRAE gravi	2 (<1)	0	2 (<1)
Depressione	2 (<1)	0	2 (<1)
DRAE che hanno portato all'interruzione di B/F/TAF	54 (7)	6 (5)	48 (7)
DRAE maggiormente riferiti (in qualsiasi gruppo) (≤1% in qualsiasi gruppo)			
Aumento ponderale	19 (2)	4 (3)	15 (2)
Depressione	7 (1)	0	7 (1)
DRAE tra i mesi 24 e 36 che hanno portato all'interruzione di B/F/TAF	0	0	0

ART precedenti nei TE: nevirapina stavudina
Al basale otto pazienti con depressione sono andati incontro a un disturbo neuropsichiatico

Tabella 3 Variazioni di peso corporeo a 3 anni

Variazione dal basale	n	TN (n = 122)	n	TE (n = 659
Variazione ponderale dal basale, kg, mediana				
6 mesi	77	3.0 (0.4, 6.0)	430	0.7 (-1.0, 2.5)
12 mesi	69	4.0 (1.0, 7.6)	385	0.9 (-1.2, 3.0)
24 mesi	67	4.0 (0.0, 8.6)	343	1.0 (-1.0, 4.0)
36 mesi	40	4.3 (-0.5, 7.3), *P* = 0.003*	265	1.7 (-1.0,4.3), *P* <0.001*
Pazienti con DRAE di aumento ponderale	9		22	
Variazione nel BMI dal basale				
12 mesi	8	8.8 (6.6, 14.2)	12	6.0 (3.7, 8.8)
24 mesi	5	0	5	10.0 (2.0, 11.0)
36 mesi	3	6 (5)	1	13.0 (13.0, 13.0)
Variazione ponderale dal basale, kg, mediana				
12 mesi	8	3.2 (2.0, 5.2)	12	2.0 (1.4, 2.9)
24 mesi	5	4.8 (3.7, 8.4)	5	3.2 (0.9, 3.9)
36 mesi	3	22.7 (1.1, 7.2)	1	4.6 (4.6, 4.6)

P-value per la comparazione dal basale, calcolato attraverso il Sign test; Per i pazienti con peso valutato al basale ed alla visita di follow-up; Per i pazienti con peso valutato al basale e a 3 anni.

Figura 2 Parametri lipidici

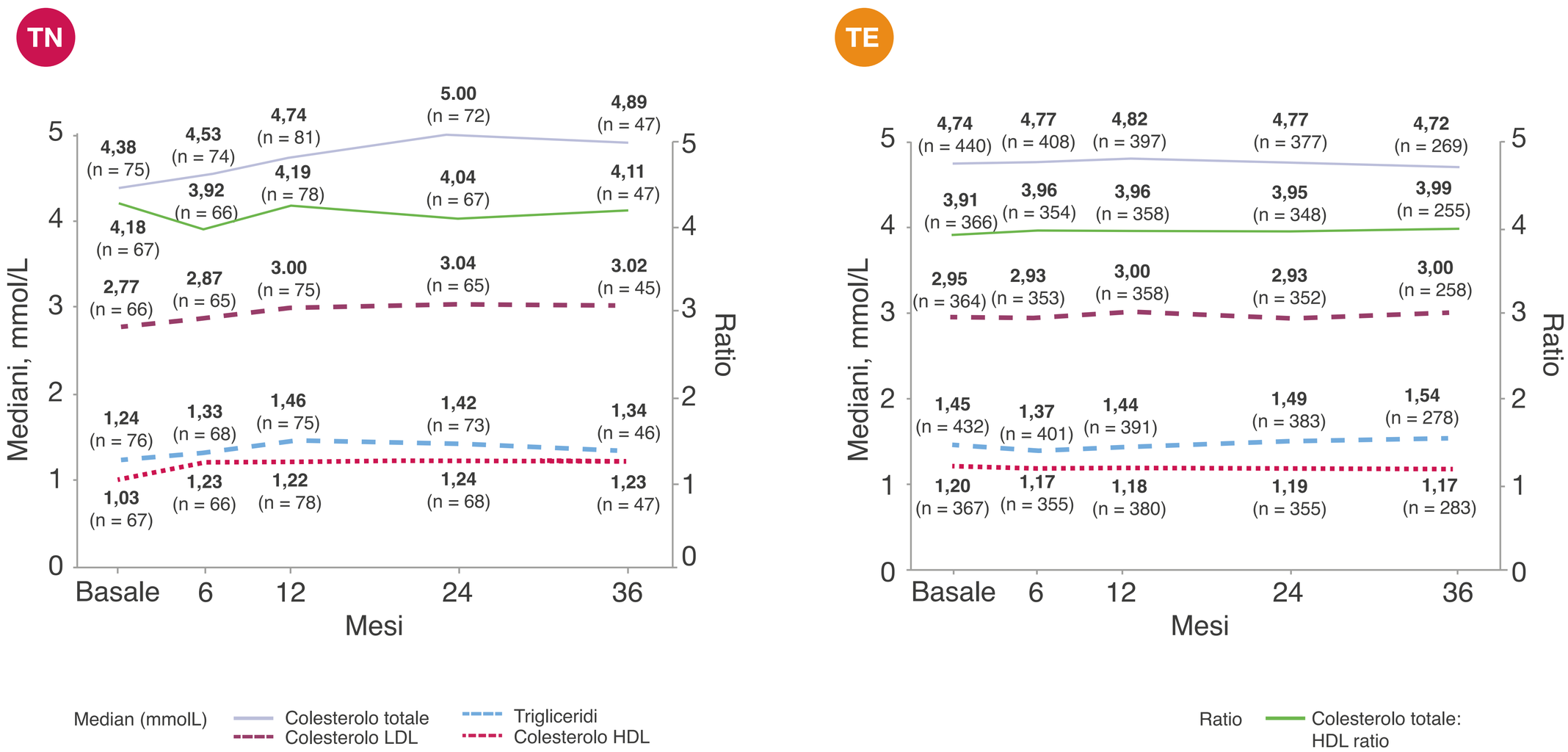
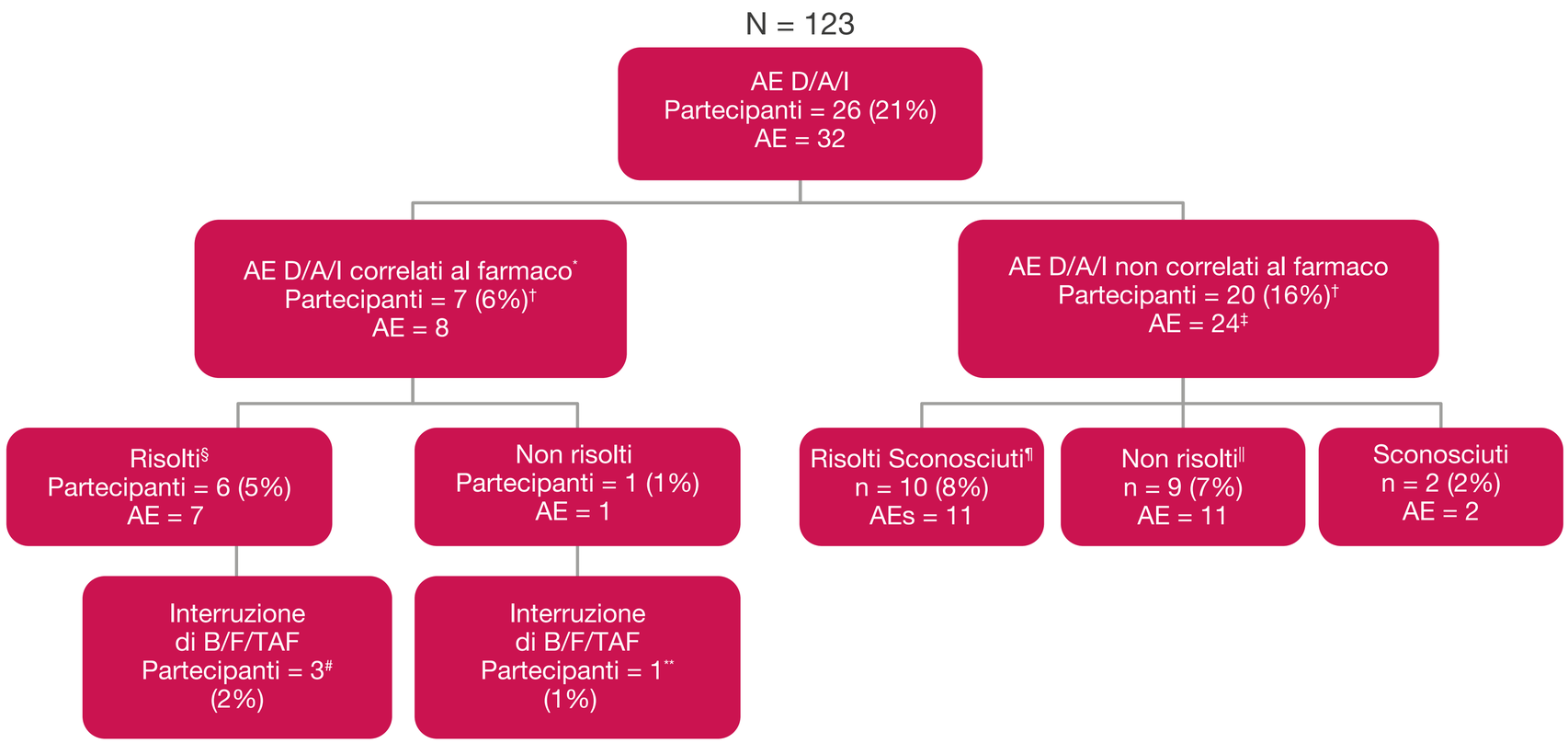


Tabella 1 Caratteristiche al basale

Caratteristiche	Con D/A/I al basale (n=123)
Sesso, n (%)	
Maschile	104 (85)
Femminile	19 (15)
Etnia, n (%)	
Caucasica	104 (85)
Nera	7 (6)
Asiatica	4 (3)
Altra	6 (5)
Età	
Mediana (Q1, Q3), anni	52 (43, 59)
≥ 50 anni, n (%)	69 (56)
Qualsiasi altra comorbidità, n (%)	123 (100)
Iperlipidemia	36 (29)
Ipertensione	30 (24)
HIV-1 RNA, n (%)	
n	108
< 50 c/mL	101 (94)
< 200 c/mL	5 (5)
> 100,000 c/mL	1 (< 1)
Tempo dalla diagnosi di HIV all'avvio di B/F/TAF, anni, mediano (Q1, Q3)	12 (7, 18)
CD4, n	107
Mediana (Q1, Q3), cell/μL	650 (407, 854)
CD4/CD8 ratio, n	96
Mediana (Q1, Q3)	0.8 (0.6, 1.1)
CD4 nadir, n	112
Mediana (Q1, Q3), cell/μL	245 (118, 383)
Condizioni neuropsichiatriche in corso, n (%)	
Depressione/ansia	93 (76)
Insonnia	41 (33)
Depressione/ansia associate a insonnia	11 (9)
Numero di farmaci neuropsichiatrici in corso di trattamento, n (%)	123 (99[†])
1	83 (67)
2	30 (24)
≥ 3	10 (8)
ART precedente, n (%)	
INSTI	84 (68)
DTG	43 (35)
EVG	21 (16)
RAL	20 (16)
PI	21 (17)
NNRTI	24 (20)

Figura 1 D/A/I riportati in 24 mesi



**Non sono stati riportati AE D/A/I gravi correlati al farmaco. Un paziente ha riportato sia AE correlati al farmaco che AE non correlati al farmaco. Nessuno era dovuto all'infezione da HIV, sei erano dovute a una condizione di base, 14 a una malattia intercorrente, una a co-medicazione, due allo stress ed una al jetlag; §Un partecipante ha avuto due AE che si sono risolti con sequele; ¶Un partecipante ha avuto un AE che si è risolto con sequele; ‖Quattro sono stati descritti come "risolutivi"; #Un partecipante è passato a DTG/RPV, un partecipante è passato a RAL e F/TAF e un partecipante è passato a F/RPV/TAF; **Passato a DOR/lamivudina/TDF.*

Tabella 2 Misurazioni dei PRO al basale e variazione dello score a 12 e 24 mesi

Misurazioni dei PRO	Basale*	Variazione a 12 mesi*	Basale†	Variazione a 24 mesi†
HIV-SI score‡				
Si sente triste, giù di morale o depresso, mediana (Q1, Q3) /N	2.0 (0.0,3.0) / 82	0.0 (-1.0, 0.0) / 82	1.0 (0.0, 2.0) / 77	0.0 (-1.0, 1.0) / 77
Min, max	0.0, 4.0	-4.0, 4.0	0.0, 4.0	-4.0, 3.0
Si sente nervoso o ansioso, mediana (Q1, Q3) /N	1.0 (0.0, 3.0) / 79	0.0 (-1.0, 0.0) / 79	1.0 (0.0, 2.0) / 73	0.0 (-1.0, 0.0) / 73
Min, max	0.0, 4.0	-3.0, 3.0	0.0, 4.0	-3.0, 3.0
Prova difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno, mediana (Q1, Q3) /N	2.0 (0.0, 3.0) / 82	0.0 (-1.0, 0.0) / 82	2.0 (0.0, 3.0) / 76	0.0 (-1.0.0.0) / 76
Min, max	0.0, 4.0	-4.0, 4.0	0.0, 4.0	-4.0, 4.0
SF-36 score§				
MCS score, mediana (Q1, Q3) /N	44.1 (33.8, 51.4) / 77	-1.7 (-3.7, 7.3) / 77	44.0 (35.2, 51.4) / 75	+0.7 (-2.9, 7.9) / 75
Min, max	15.1. 61.2	-28.3, 38.4	15.1, 61.2	-33.6, 34.2
PCS score (Q1, Q3) /N	53.1 (46.4, 57.2) / 77	+0.8 (-3.3, 4.1) / 77	53.1 (47.0, 57.5) / 75	-0.9 (-4.3, 2.4) / 75
Min, max	31.1, 65.0	-20.4, 19.3	31.1, 65.0	-18.6, 15.6
HIVTSQ score¶				
Mediana (Q1, Q3) / N	NA	NA	53.0 (49.5, 59.5) / 35	+3.0 (0.0, 7.5) / 35
Min, max	NA	NA	8.0, 60.0	-26.0, 46.0

**Per i partecipanti con dati disponibili sia al basale che a 12 mesi; †Per i partecipanti con dati disponibili sia al basale che a 24 mesi; ‡Sintomi individuali dell'HIV-SI con punteggio 0 (non ho sintomi), 1 (ho sintomi, ma non mi danno fastidio), 2 (ho sintomi, poco fastidio), 3 (ho sintomi, mi danno fastidio), 4 (ho sintomi, mi danno molto fastidio); §SF-36 misurato su una scala da 0 a 100, dove > 50 rappresenta una funzionalità migliore della media; ¶HIVTSQ misurato su una scala da 0 a 60, con 60 che rappresenta la massima soddisfazione per il trattamento.*

Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti

Caratteristiche dei pazienti che hanno switchato a BIC/FTC/TAF	N = 1232
Italiani, n (%)	1039 (84.3%)
Etnia, Caucasica, n (%)	1098 (89.1%)
Genere, Donne, n (%)	229 (18.6%)
Anno inizio BIC, media (IQR)	2019 (2019-2020)
Anno diagnosi HIV, media (IQR)	2013 (2008-2016)
1° anno inizio cART, media (IQR)	2015 (2011-2017)
Età, anni, media (IQR)	47 (39-55)
>50 anni, n (%)	541 (43.9%)

Caratteristiche dei pazienti che hanno switchato a BIC/FTC/TAF	N = 1232
Modalità di trasmissione dell'HIV	
Eterosessuale	454 (36.8%)
IVDU	99 (8.1%)
MSM	621 (50.4%)
Altro	58 (4.7%)
HCVAb positivo, n (%)	129 (10.5%)
HCVAg positivo, n (%)	48 (3.9%)
Fumatore, n (%)	530 (43%)
CDC C-stage, n (%)	204 (16.6%)
CD4 cellule/mmc, mediana (IQR)	703 (505-933)
Nadir CD4 cellule/mmc, mediana (IQR)	289 (146-425)
Colesterolo totale	194 (170-218)
Colesterolo LDL	122 (101-145)
Colesterolo HDL	49 (41-59)
eGFR, CKD-EPI	89.2 (77.3-101.8)
Peso	74 (66-82)
BMI	24.2 (22.2-26.9)
Diagnosi di diabete	68 (5.5%)
Diagnosi di CVD	21 (1.7%)
Diagnosi di NADM	42 (3.4%)
Diagnosi di CKD	168 (13.6%)
Anni di follow-up dopo lo switch a BIC, mediana (IQR)	2.97 (2.45-3.36)
≥96 settimane di follow-up	1079 (87.6%)
ART precedente	
INSTI-based	1059 (85.9%)
NNRTI-based	94 (7.6%)
PI-based	61 (4.9%)
Altro	18 (1.5%)
Anni dal primo fallimento virologico	4.4 (2.5-7-6)

Figura 1 Motivi di interruzione del trattamento

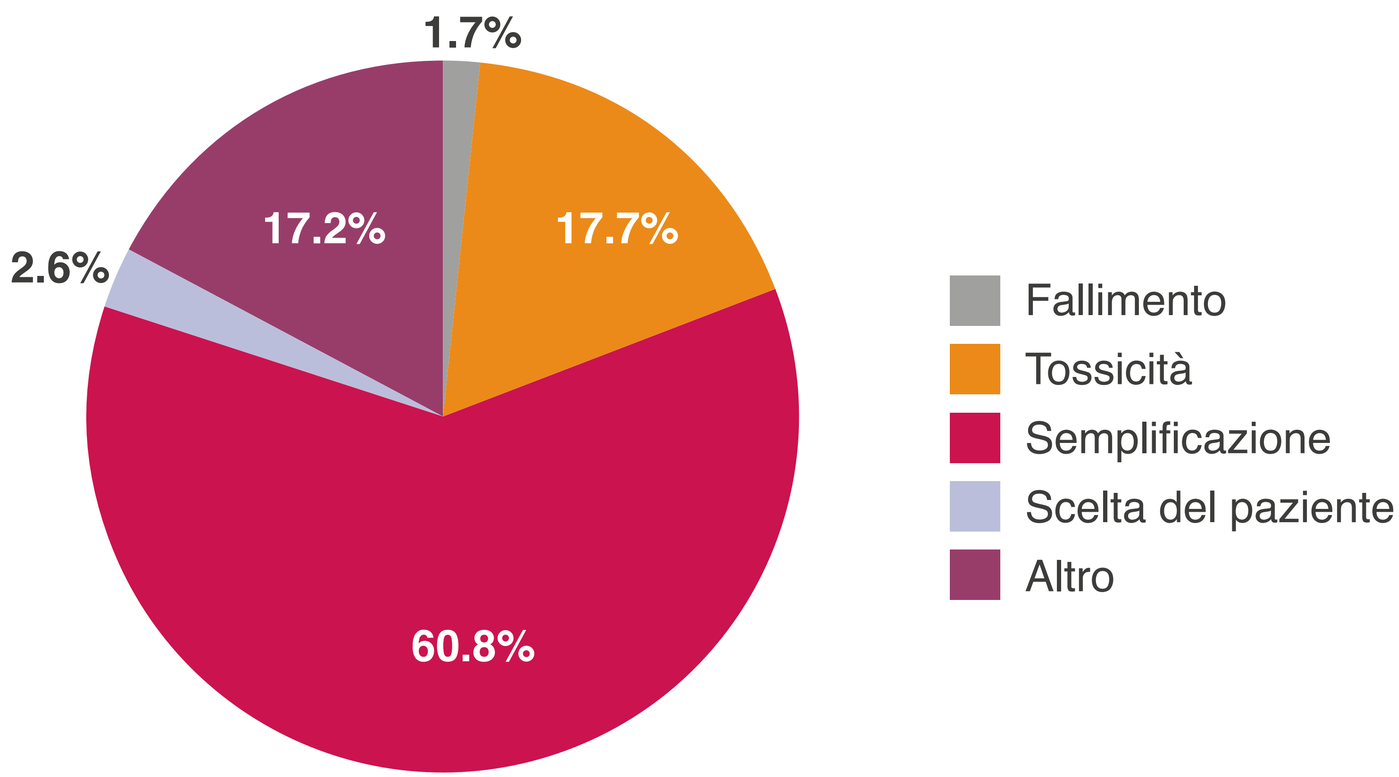


Tabella 2 HR e AHR di TF, TF2, TFT e VF dall'adattamento dei modelli di regressione di Cox in base all'età e al sesso

TF (VF o TD per qualsiasi motivo)	HR	IC 95%	p	AHR	IC 95%	p
Età, ≥50anni (vs <50)	0.80	0.63-1.04	0.098	0.84	0.64-1.09	0.198
	1.38	1.03-1.86	0.028	1.46	1.06-1.93	**0.018**
TF2 (TF esclusi TD per gravidanze)	**HR**	**95%CI**	**p**	**AHR**	**95%CI**	**p**
Età, ≥50anni (vs <50)	0.86	0.66-1.10	0.241	0.88	0.68-1.16	0.375
	1.17	0.86-1.61	0.316	1.21	0.88-1.65	0.248
TFT (TD tossicità/intolleranza)	**HR**	**95%CI**	**p**	**AHR**	**95%CI**	**p**
Età, ≥50anni (vs <50)	1.20	0.65-2.21	0.561	1.12	0.58-2.14	0.738
	0.93	0.41-2.09	0.853	0.86	0.38-1.96	0.723
VF ITT	**HR**	**95%CI**	**p**	**AHR**	**95%CI**	**p**
Età, ≥50anni (vs <50)	0.94	0.46-1.93	0.865	1.27	0.59-2.73	0.539
	3.50	1.69-7.28	0.001	2.86	1.35-6.08	**0.006**
VF OT	**HR**	**95%CI**	**p**	**AHR**	**95%CI**	**p**
Età, ≥50anni (vs <50)	1.13	0.52-2.48	0.760	1.43	0.63-3.27	0.390
	2.59	1.13-5.92	0.024	2.36	1.01-5.52	**0.047**

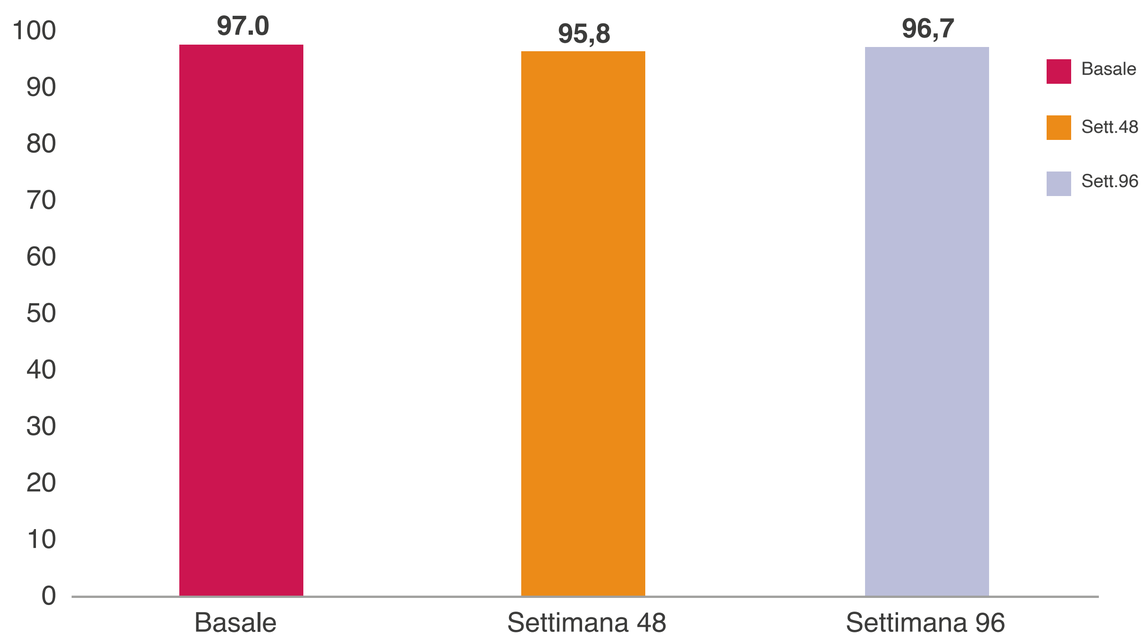
Tabella 1 Caratteristiche della popolazione

	Conteggio	Percentuale
Abuso di sostanze		
Fumatore	28	32.1
Consumatore di sostanze per via iniettiva	8	9.2
Abuso d'alcol	12	13.8
Comorbidità		
Ipertensione	14	16.1
Dislipidemia	27	31.0
Cancro	5	5.7
Diabete	2	2.3
Osteoporosi	4	4.6
Ipotiroidismo	6	6.9
Disordini psichiatrici	18	20.7
Farmaci non ART		
Statine	12	13.8
Antipertensivi	10	11.5
Metformina	1	1.1
Vitamina D	16	18.4
Antidepressivi	14	16.7
Antipsicotici	4	4.6
Altro	21	24.1
Comorbidità AIDS-defining		
Candidosi esofagea	16	18.4
Cancro invasivo della cervice	5	5.7
Polmonite da Pneumocystis carinii	5	5.7
Linfoma	1	1.1
Mycobacterium avium complex	1	1.1
Leucoencefalopatia multifocale progressiva	2	2.3
Altro	12	13.8

Tabella 2 Risultati nelle WLWH naive ed experienced

	Basale (mediana, IQR)	48 settimane (mediana, IQR)	Differenza media (IC 95%)	p value
WLWH naive (n=12)				
Conta delle cellule T CD4+ (cell/μL)	203 (110 - 292)	414 (286 - 510)	226 (97 - 419)	**0.004***
Conta delle cellule T CD8+ (cell/μL)	731 (571 - 1105)	719 (557 - 983)	-79 (-463, 268)	0.625
CD4/CD8 ratio	0.17 (0.12 - 0.42)	1.03 (0.54 - 1.34)	0.32 (0.21 - 0.46)	**0.002***
pVL (cps/mL)	74,800 (16,750 - 148,000)	15 (2 - 38)	-97,389 (-160,974, -19,050)	**0.002***
Trigliceridi	74 (71 - 79)	98 (71 - 130)	22 (-7, 70)	0.164
Colesterolo totale (mg/dL)	161 (147 - 176)	174 (154 - 185)	13 (-5, 28)	0.074
Colesterolo HDL (mg/dL)	45 (37 - 51)	51 (48 - 62)	6 (-6, 28)	0.360
Colesterolo LDL (mg/dL)	102 (88 - 115)	112 (88 - 115)	8 (-8, 16)	0.148
Creatinina (mg/dL)	0.70 (0.67 - 0.73)	0.80 (0.77 - 0.85)	0.12 (0.05 - 0.21)	**0.006***
eGFR (mL/min/1.73m^2)	117 (112 - 121)	99 (94 - 108)	-19 (-24, 7)	**0.010***
AST (IU/L)	25 (23 - 27)	20 (18 - 22)	-4 (-20, 3)	0.176
ALT (IU/L)	16 (15 - 21)	16 (14 - 21)	1 (-12, 16)	0.866
Glicemia (mg/dL)	86 (84 - 89)	81 (79 - 84)	-7 (-34, 0)	0.345
Peso (kg)	60.2 (56.6 - 67.2)	60.5 (57.7 - 68.0)	5.5 (1, 8)	0.098
WLWH experienced (n=75)				
Conta delle cellule T CD4+ (cell/μL)	673 (418 - 73)	697 (441 - 915)	47 (-3, 97)	0.058
Conta delle cellule T CD8+ (cell/μL)	666 (506 - 985)	685 (508 - 995)	-3 (-91, 79)	0.891
CD4/CD8 ratio	0.82 (0.39 - 1.29)	1.03 (0.54 - 1.34)	0.09 (0.02, 0.15)	**0.007***
pVL (cps/mL)	< LoD (TND-53)	< LoD (TND-29)	-29 (-958, 19)	0.225
Trigliceridi	87 (66 - 164)	98 (71 - 130)	-17 (-40, 2)	0.091
Colesterolo totale (mg/dL)	215 (164 - 237)	187 (165 - 225)	-11 (-26, 4)	0.162
Colesterolo HDL (mg/dL)	53 (45 - 66)	56 (44 - 65)	-2 (-5, 3)	0.525
Colesterolo LDL (mg/dL)	122 (102 - 150)	122 (89 - 145)	-10 (-26, 8)	0.217
Creatinina (mg/dL)	0.74 (0.65 - 0.86)	0.80 (0.70 - 0.88)	0.04 (-0.01, 0.08)	0.103
eGFR (mL/min/1.73m2)	105 (80 - 114)	98 (80 - 107)	-3.9 (-8.15, 1.53)	0.138
AST (IU/L)	25 (19 - 30)	23 (18 - 29)	-1 (-4, 2)	0.344
ALT (IU/L)	19 (14 - 27)	20 (14 - 31)	2 (-2, 5)	0.326
Glicemia (mg/dL)	87 (81 - 96)	87 (77 - 93)	-1 (-7, 5)	0.721
Peso (kg)	58.4 (53.6 - 67.0)	62.5 (53.9 - 69.3)	0.01 (-3.60, 6.45)	> 0.999
BMI (kg/m2)	22.7 (19.2 - 26.1)	24.0 (21.6 - 28.7)	1.08 (-1.54, 5.05)	0.441

Figura 1 Controllo virologico di HIV-1<50 copie



Analisi OT alle settimane 48 e 96 considerando una carica virale inferiore a 50 copie/mL

Figura 2 Conta dei CD4+ e dei CD8+, Variazioni del rapporto CD4/CD8 dal basale alla settimana 96

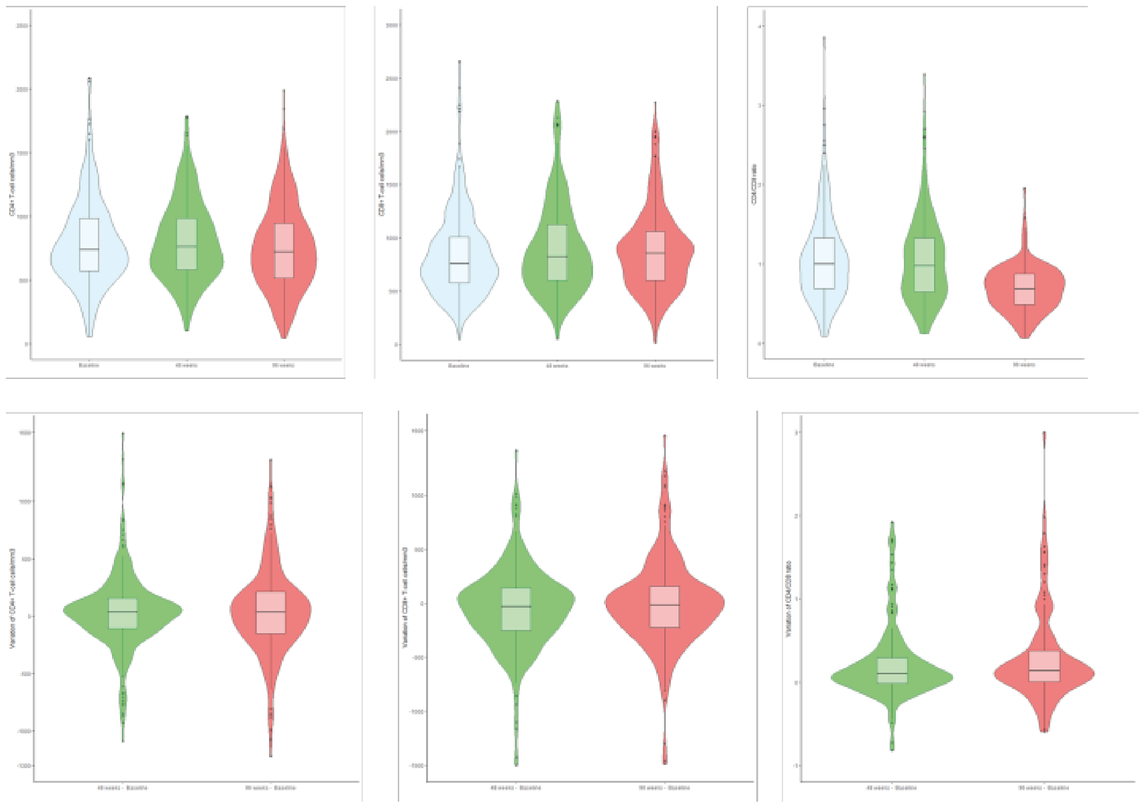


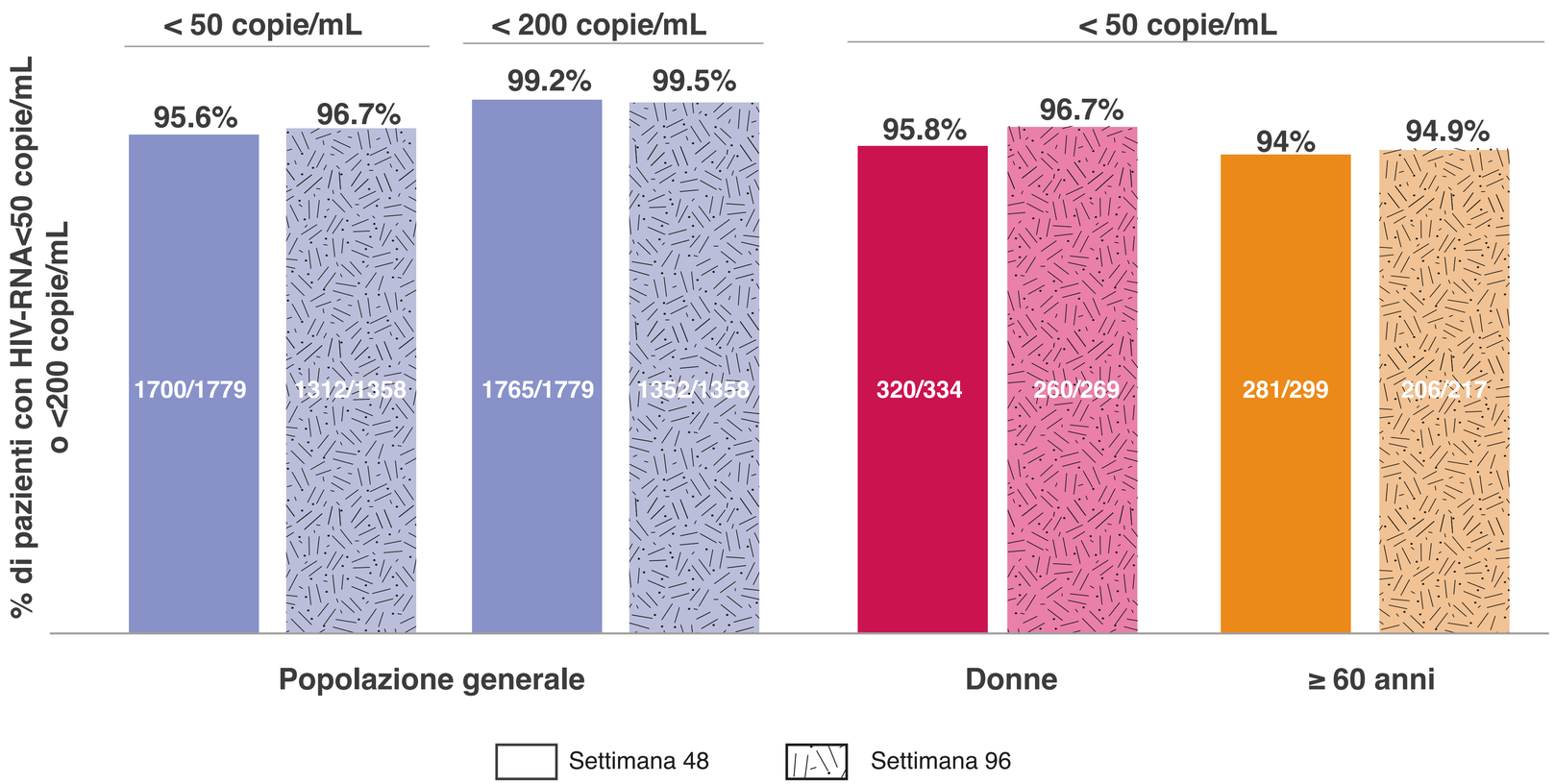
Tabella 1 Variazioni nelle caratteristiche analitiche

VARIABILI	BASALE		SETT. 24		P VALUE
CV (copie/mL); mediana (IQR)	n=79	19 (0-39)	n=76	0 (0-20,5)	***p<0,005***
Pazienti con QoL<50 copie/mL	n=79	64 (81%)	n=76	73 (96,1%)	***p<0,013***
Pazienti con QoL >50 all'inclusione	n=79	15 (19%)	n=15	0 (0%)	***p=0,000***
Pazienti con QoL >50 all'inclusione; mediana (IQR)	n=15	74 (54-102)	n=15	21 (19-26)	***p<0,001***
Linfociti CD4+ (cell/μL); mediana (IQR)	n=78	747,5 (497,5-1028,2)	n=74	747 (572-1039)	***p>0.06***
Colesterolo totale (mg/dL); mediana (IQR)	n=77	196 (163-215)	n=70	179 (157,7-214)	***p>0.1***
Colesterolo HDL (mg/dL); mediana (IQR)	n=74	46,5 (40,2-53,7)	n=60	45,5 (38,2-53)	***p>0.2***
Colesterolo LDL (mg/dL); mediana (IQR)	n=61	119 (93,5-134)	n=59	103 (91-123)	***p>0.1***
Indice aterogenico; mediana (IQR)	n=64	3,9 (3,1-4,6)	n=60	3,8 (3,1-4,5)	***p>0.6***
N° compresse ART; mediana (IQR)	n=79	1 (1-2)	n=79	1 (1-1)	***p=0,000***

CV, carica virale; IQR, range interquartile; N°, numero; ART, terapia antiretrovirale

Figura 1

Analisi OT alle settimane 48 e 96 considerando una carica virale inferiore a 50 o 200 copie/mL



Analisi OT alle settimane 48 e 96 considerando una carica virale inferiore a 50 o 200 copie/mL
Analisi di sottogruppo in base al sesso e all'età di 60 anni e oltre

Figura 2 Conta delle cellule T CD4+, CD8+, e del rapporto CD4/CD8 dal basale alla settimana 96

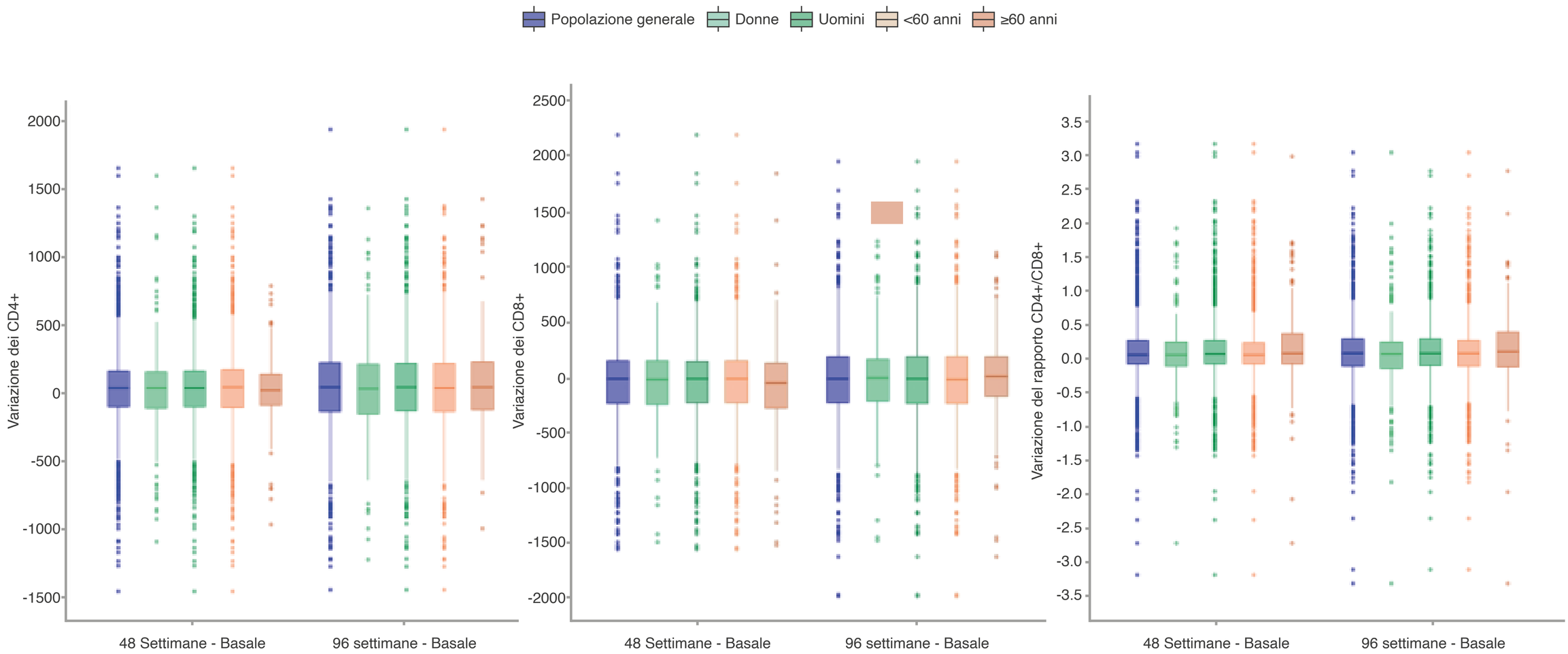
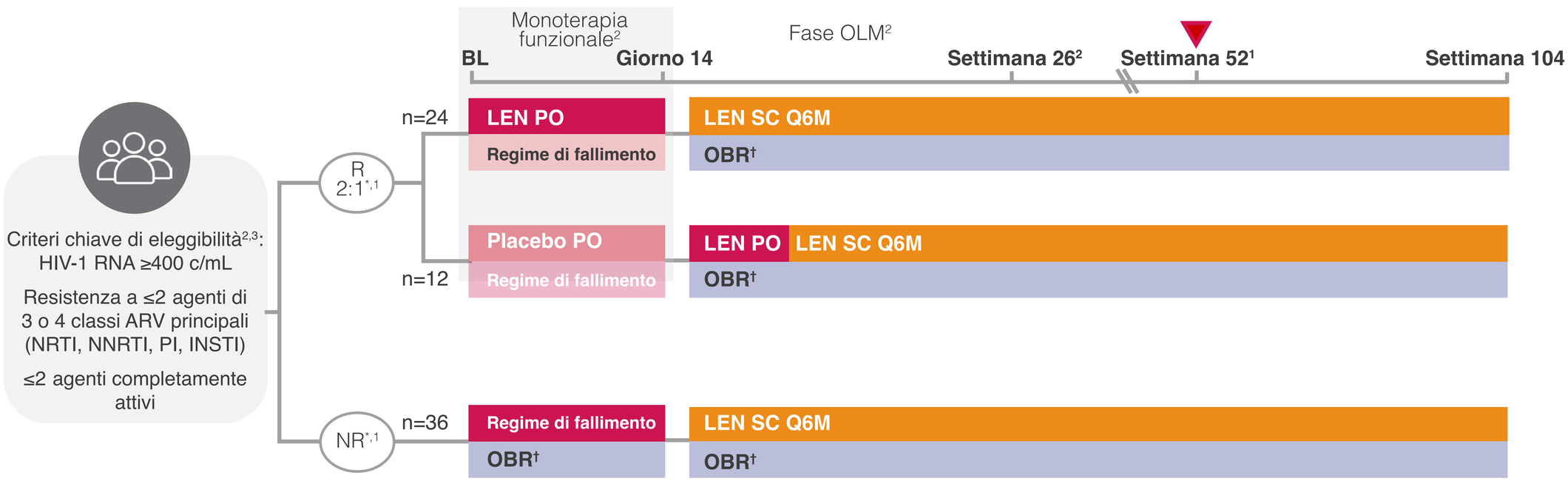


Figura 1 Efficacy e safety di LEN nei pazienti HTE



Le compresse orali di LEN sono state assunte il 1° e il 2° giorno (2 × 300 mg) e l'8° giorno (1 × 300 mg), mentre le iniezioni di LEN SC (2 × 1,5 mL [927 mg]) sono state somministrate nell'addome il 15° giorno e successivamente Q6M;

**I partecipanti con declino <0,5 log10 c/mL dell'HIV-1 RNA durante lo screening e HIV-1 RNA ≥400 c/mL sono entrati nella coorte randomizzata; i partecipanti con declino ≥0,5 log10 c/mL dell'HIV-1 RNA durante lo screening e/o HIV-1 RNA <400 c/mL sono entrati nella coorte non randomizzata;*

[1,2] †Agenti sperimentali (es. FTR) consentiti; ATV, ATV/c, ATV/r, EFV, ETR, NVP, TPV non consentiti;

[2,3] Perso al follow-up (n=3), a discrezione dello sperimentatore (n=1), decesso (n=1). BL, basale; HTE, heavily treatment-experienced; MDR, multidrug-resistant; NR, non randomizzato; OBR, regime di fondo ottimizzato; OLM, mantenimento in aperto; PO, per via orale; Q6M, ogni 6 mesi.

Tabella 1 Popolazione di analisi della resistenza a LEN e RAM emergenti alla settimana 104

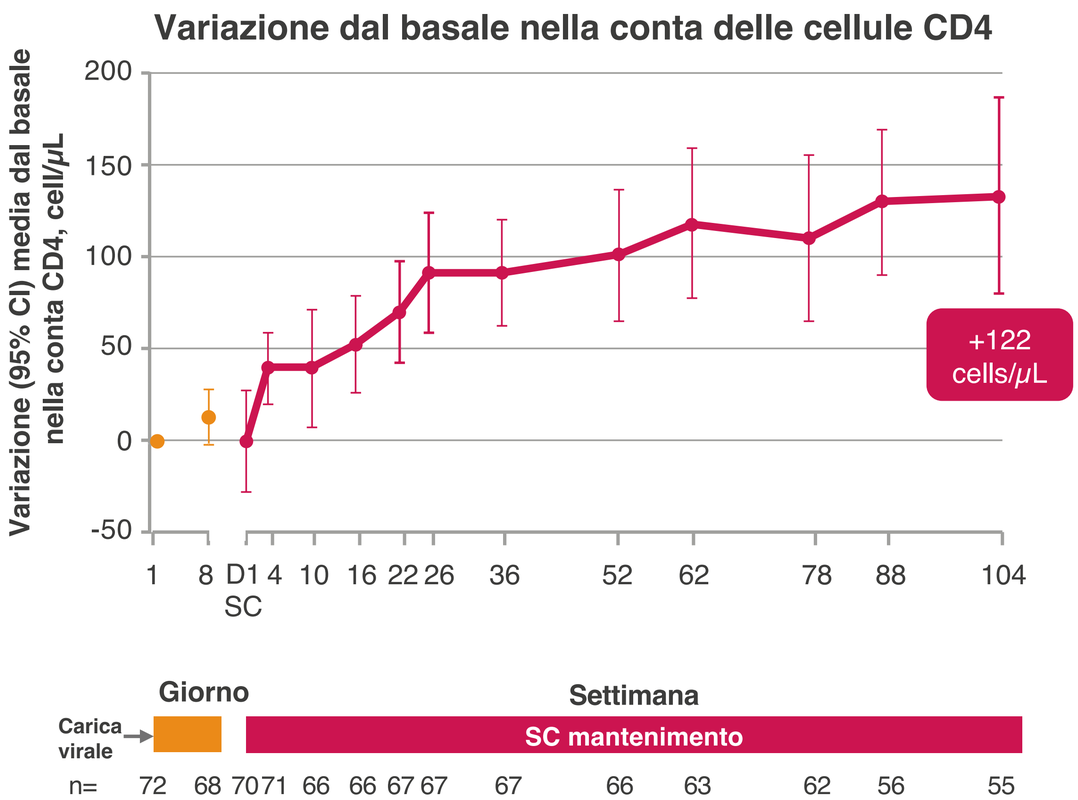
- Analisi genotipica/fenotipica (capside, proteasi, RT, integrasi) eseguita al fallimento virologico*

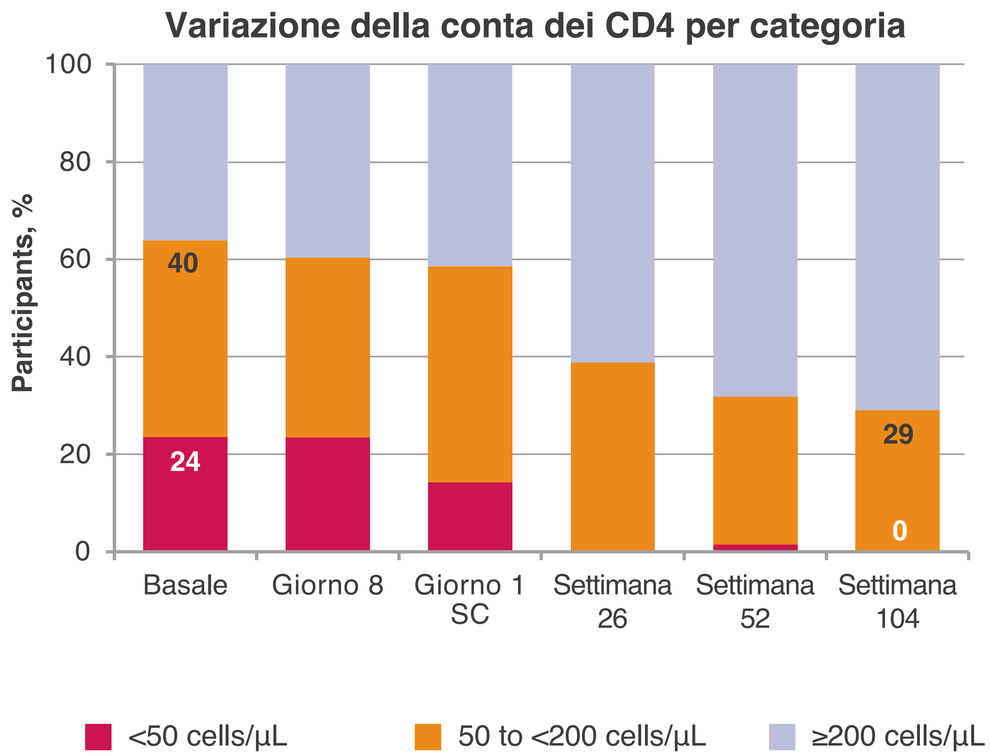
Categoria, n (%)	CAPELLA (N=72)
Popolazione di analisi della resistenza	27 (38)
Emergenza RAM a LEN	14 (19)
M66I	6 (8)
Q67H/K/N	8 (11)
K70H/N/R/S	7 (10)
N74D/H/K	3 (4)
A105T/S	4 (6)
T107A/C/N/S	3 (4)
Non emergenza RAM a LEN	13 (18)

- Quantificazione delle concentrazioni plasmatiche di farmaci OBR (metodi LC-MS/MS)
  - DRV, DTG, TAF/TFV, FTC

**Fallimento virologico definito come rebound confermato ≥50 copie/mL o declino <1 log_{10} alla settimana 4 dal basale. Saggi di resistenza condotti presso Monogram Biosciences.*
DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; FTC emtricitabina; LC-MS/MS, cromatografia liquida-spettrometria di massa in tandem; LEN, lenacapavir; OBR, regime di fondo ottimizzato; RAM, mutazione associata alla resistenza; RT, trascrittasi inversa; TAF, tenofovir alafenamide; TFV, tenofovir.

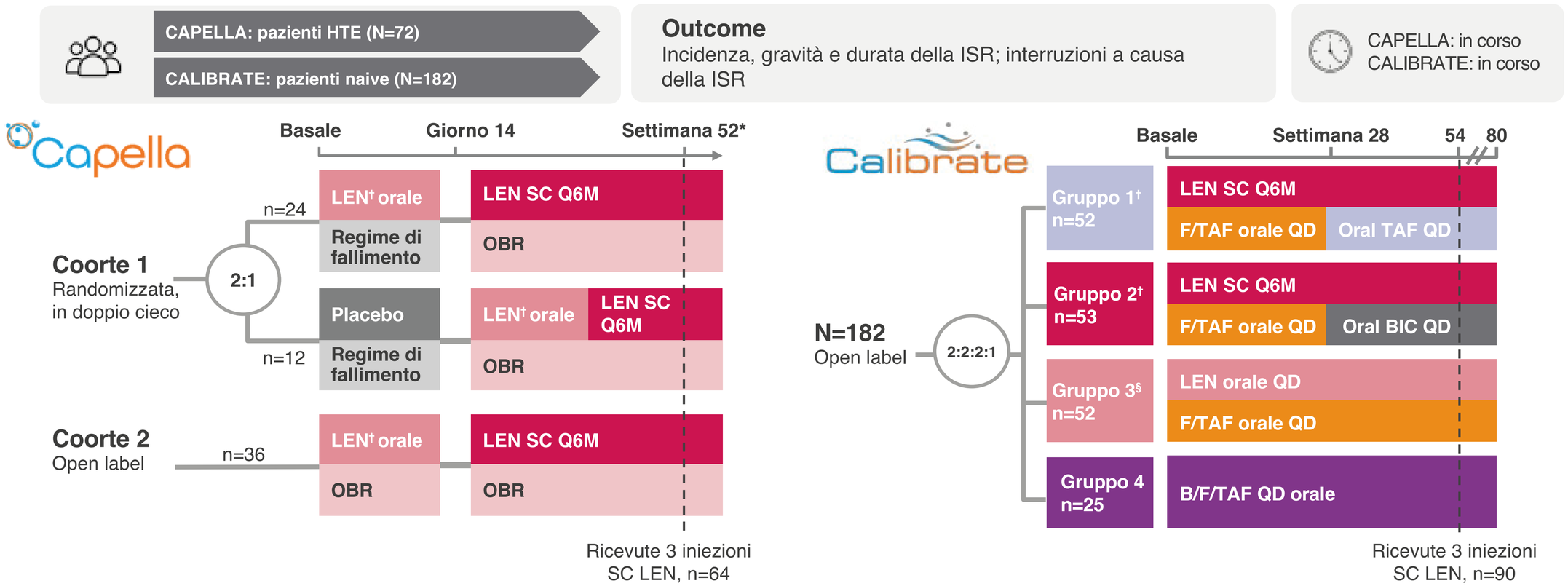
Figura 2 Variazioni della conta delle cellule CD4





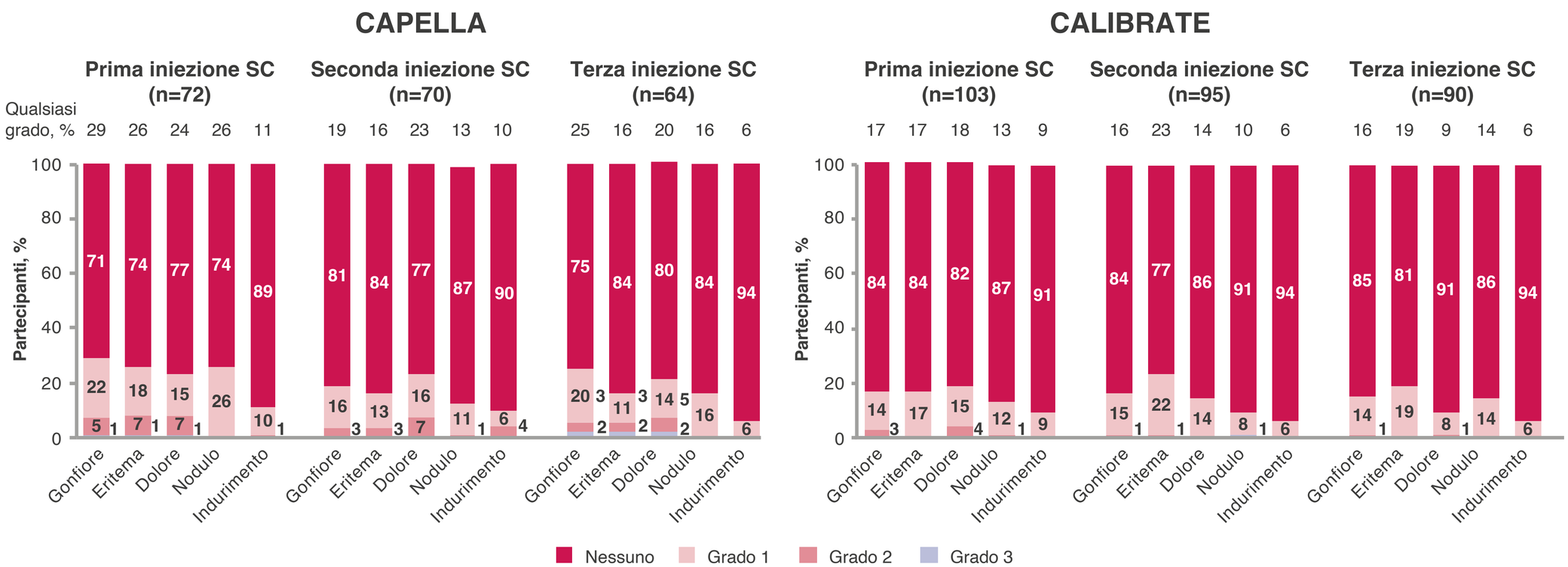
Coerentemente con le analisi precedenti, sono stati raggiunti aumenti clinicamente significativi della conta delle cellule CD4 dopo l'inizio di LEN e sono stati mantenuti fino alla settimana 104, con la maggior parte dei pazienti che ha raggiunto una conta di CD4 ≥200 cellule/µL.

Figura 1 ISR negli HTE e nei naive



*In entrambi gli studi, SC LEN 927 mg è stato somministrato Q6M come due iniezioni da 1,5 mL nell'addome. *I partecipanti sono stati trattati per ≥54 settimane. Una modifica del protocollo ha permesso ai partecipanti che hanno completato con successo la visita alla settimana 52 di continuare a ricevere LEN SC Q6M più OBR; †I partecipanti hanno ricevuto un carico orale di LEN prima di iniziare il trattamento con LEN SC (Giorni 1 e 2: 600 mg; giorno 8, 300 mg); §I partecipanti hanno ricevuto LEN 600 mg per via orale nei giorni 1 e 2, seguiti da LEN 50 mg QD a partire dal giorno 3; ¶Solo i gruppi 1 e 2HTE, heavily treatment-experienced; ISR, injection-site reaction; OBR, optimized background regimen; Q6M, every 6 months; TN, treatment-naïve*

Figura 4 Incidenza e gravità delle ISR più comuni correlate a LEN SC



Le ISR sono state prevalentemente di gravità lieve o moderata, con la maggior parte dei partecipanti (71-94%) che non ha manifestato ISR quali gonfiore, eritema, dolore, nodulo o indurimento.

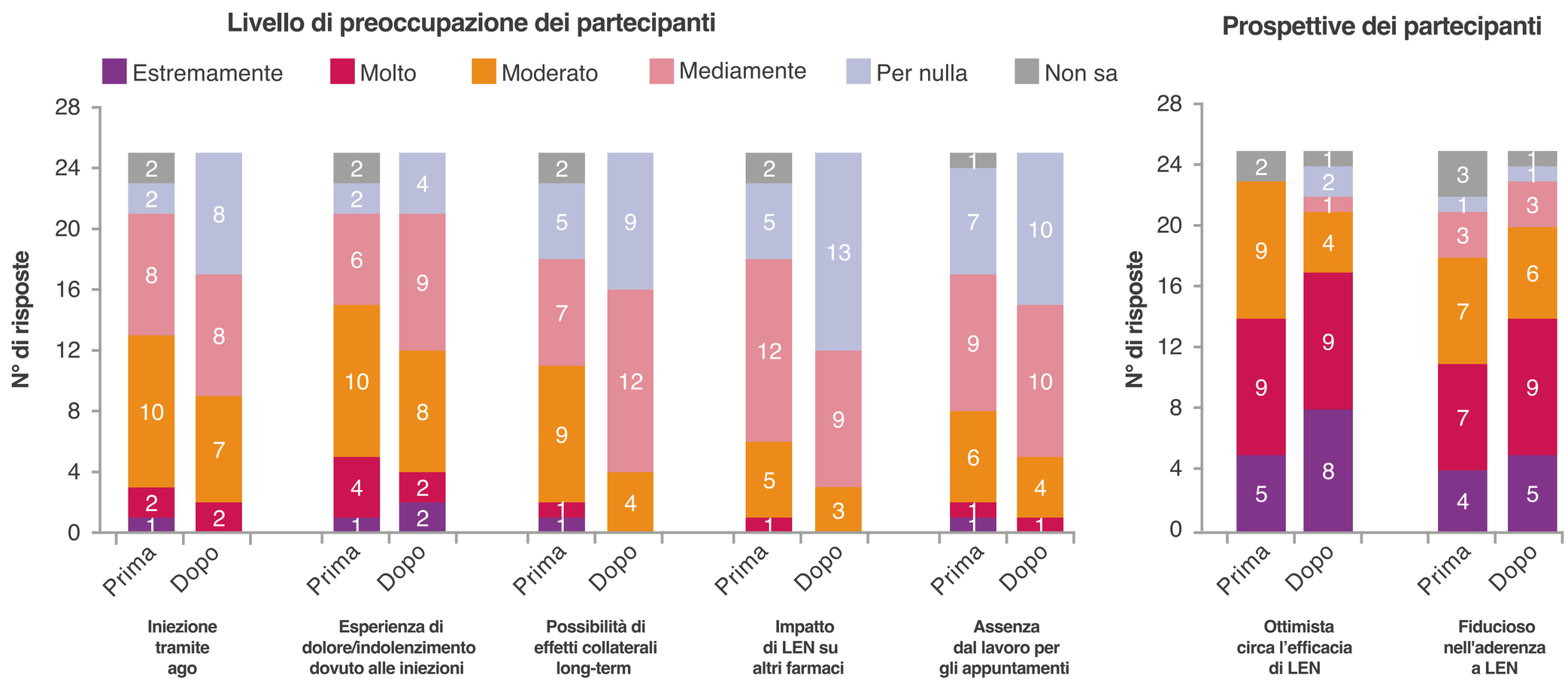
I denominatori delle percentuali sono il numero di partecipanti che hanno ricevuto un'iniezione durante la visita. Le percentuali potrebbero non raggiungere il 100% a causa degli arrotondamenti.
HTE, heavily treatment-experienced; ISR, injection-site reaction; TN, treatment-naïve

Tabella 2 **Durata delle ISR più comuni correlate a LEN SC**

Mediana (IQR) durata, giorni	CAPELLA (N=72)	CALIBRATE (N=103)
Gonfiore	8 (4-15)	11 (6-15)
Eritema	5 (3-8)	5 (2-11)
Dolore	3 (1-4)	2 (1-6)
Nodulo	252 (113-524)	250 (100-369)
Indurimento	183 (63-498)	215 (144-415)

Figura 1

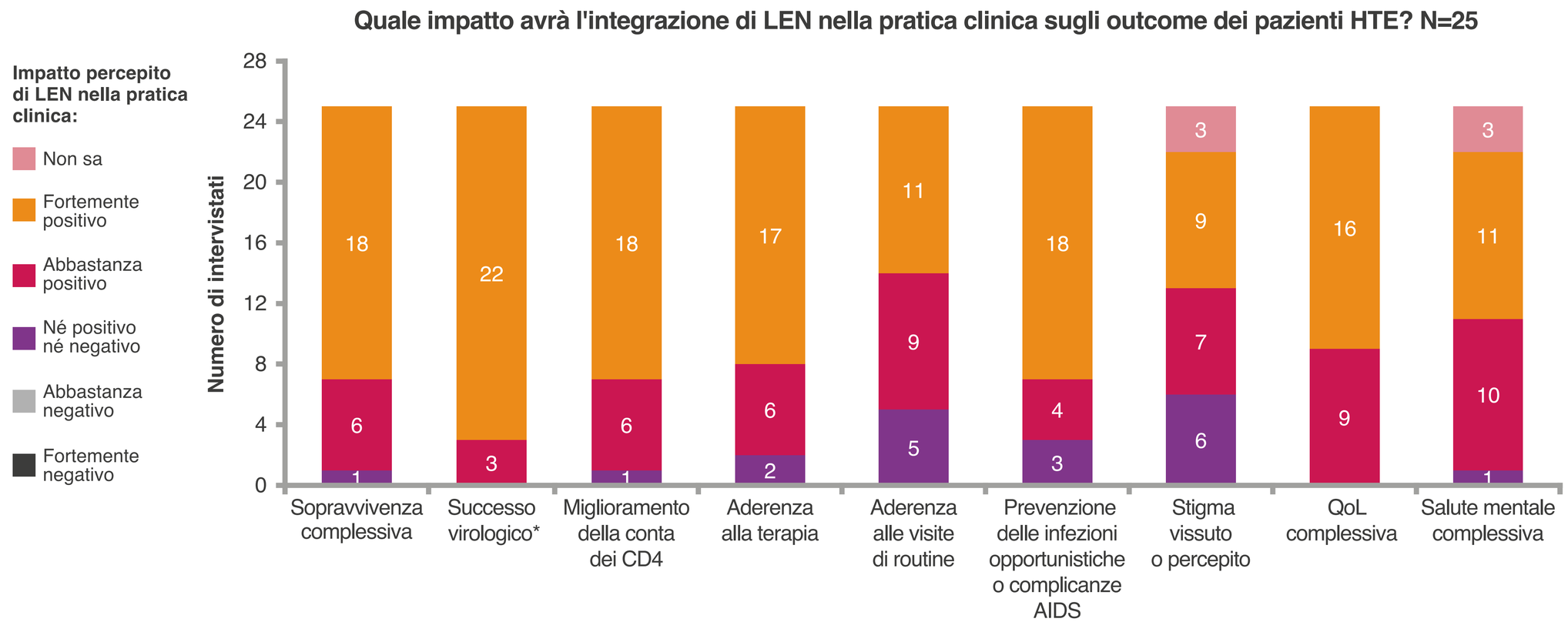
Percezioni degli HCP e degli SC circa le aspettative dei partecipanti nei confronti di LEN



HCP, professionista della salute; LEN, lenacapavir; SC, coordinatore di studio

Figura 2

Frequenze di risposta delle percezioni di HCP e SC sull'integrazione di LEN nella pratica clinica



HIV-1 RNA <50 c/mL; HCP, operatore sanitario; HTE, fortemente pretrattato

Tabella 1 Caratteristiche delle PLWH al basale (A) e alla fine del follow-up (B)

(A)

Caratteristiche	Categoria	Regimi che includono FTR (n=27)	Regimi che includono IBA (n=11)	Regimi che includono LEN (n=10)
Età (anni) al basale		54.3 (47.6 - 58.6)	55.1 (31.7 - 58.2)	52.1 (45.4 - 65.3)
Anni di infezione da HIV al basale		26.6 (21.4 - 33.1)	28.8 (25.9 - 33.3)	28.8 (22.8 - 30.7)
Anni di ART al basale		23.2 (19.2 - 25.9)	26.5 (23.9 - 31.6)	25.4 (22.6 - 28.7)
Sottotipo virale				
	B	21 (78.3%)	8 (72.7%)	8 (80%)
	Non-B	6 (21.7%)	3 (27.2%)	2 (20%)
Tropismo R5 al basale		11 (41%)	5 (45%)	4 (40%)
Nadir CD4+ (cell/mm3)		144.5 (29 - 204)	29 (5-137)	40.5 (3 - 137)
HIV-RNA al basale (log_{10} copie/mL)		3.86 (2.09 - 4.91)	4.43 (3.47 - 5.06)	3.46 (3.05 - 4.33)
CD4+ al basale (cell/mm3)		244 (141-641)	167 (9 - 324)	287 (173 - 593)
OBT-GSS		1.5 (1 - 2)	1.5 (1 - 2.5)	2 (1 - 2.5)

(B)

Caratteristiche	Categoria	Regimi che includono FTR (n=27)	Regimi che includono IBA (n=11)	Regimi che includono LEN (n=10)
HIV-RNA all'ultima visita (copie/mL)				
	<50	13 (48.2%)	5 (45.5%)	7 (70%)
	≥50 - <200	5 (18.5%)	2 (18.2%)	2 (20%)
	≥200	9 (33.3%)	131 (105 - 230)	282 (159 - 630)
CD4* all'ultima visita (cell/mm3)		328.5 (208-616)	131 (105 - 230)	282 (159 - 630)
Variazione CD4+ durante il follow-up (cell/mm3)	Tra quelli ancora in terapia	97 (-38/+182)	63 (-38/122)	5 (-48/+101)
Durata dei regimi FTR, IBA o LEN (mesi)		18.7 (5.6 - 82.7)	14.1 (5.6 - 39.1)	30.3 (18.7 - 33.5)
Interruzione del regime FTR, IBA o LEN		8 (29.6%)	4 (36.4%)	2 (20%)
Motivo di interruzione				
	Fallimento virologico	5 (63%)	1 (25%)	0
	Tossicità/altro	3 (37%)	3 (75%)	2 (100%)

OBT-GSS: terapia di fondo ottimizzata - punteggio di suscettibilità genotipica; FTR: fostemsavir; IBA, ibalizumab; LEN, lenacapavir

Tabella 2 Regimi comprendenti una somministrazione concomitante di fostemsavir, ibalizumab o lenacapavir

ID PLWH	Combinazione di nuovi farmaci	Trattamento di fondo ottimizzato (OBT)	Genotipo cumulativo al basale	Data di inizio (copies/mL)	Data di stop (copies/mL)	OBT GSS (cells/µL)	HIV-RNA al basale (cells/µL)	Ultima HIV-RNA	CD4+ al basale (reason)	Ultima CD4+	Durata (mesi)	Discontinuation (motivo)
104-002	IBA+LEN	FTC, TAF, DOR, DRV/c, MVC	RT:41L, 74V, 138A, 181CIV, 184V, 190A, 210W, 215F, 215Y, 219E, 230L PRO: 32I, 33F 46I, 46L, 54A, 54L, 54T, 54V, 82F, 84V, 90M IN: 140S, 148H	26 ott. 2020	17 maggio 2022	1.0	26800	<1	42	159	18.7	Sì, solo LEN: decisione del paziente
108-0021	IBA+FTR+LEN	3TC, TDF, DOR, MVC	RT: 67N, 70R, 138K, 181C, 184V, 190A, 215F, 215Y, 219Q, 215F, 215Y, 219E, 230L PRO: 32I, 33F 46I, 46L, 54A, 54L, 54T, 54V, 82F, 84V, 90M IN: 140S, 148H	18 genn. 2021	in corso	1.5	2982	52	734	721	28.7	No
120-001	IBA+FTR	FTC, TAF, DRV/r, DTG, MVC	RT: 67N, 70R, 181CI, 184V, 190A, 219Q PRO: 47V, 50V, 54V IN: 140S, 148H	22 dic. 2022	in corso	2.5	396	23	324	286	5.6	No
134-005	IBA+FTR+LEN	FTC, TAF, DRV/r, DTG	RT: 41L, 74V, 103N,181C, 184V, 215Y PRO: 33F, 84V, 90M IN: 138K, 140S, 148H	12 sett. 2022	in corso	1.0	2400	20	296	230	8.9	No

GSS: score di suscettibilità; RT: trascrittasi inversa; IN:integrasi

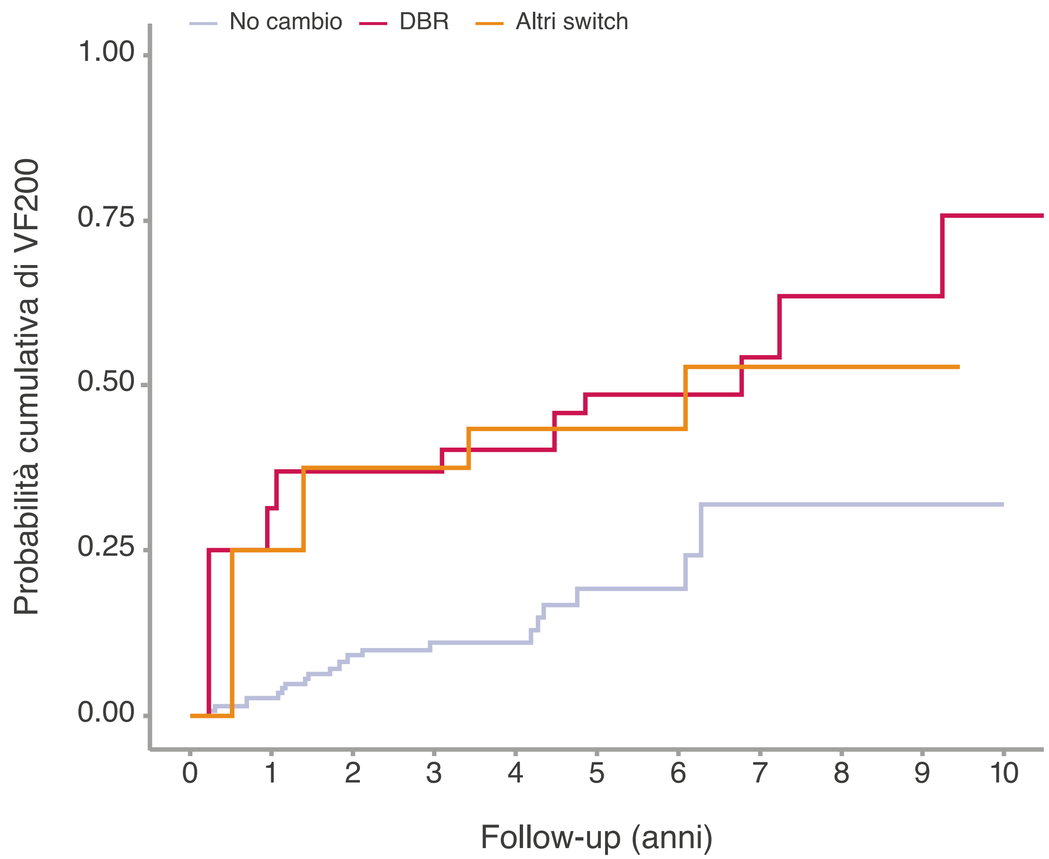
Tabella 1 Caratteristiche al basale

Caratteristiche al basale	Totale (n=166)	Nessun cambio ART (n=87)	Riduzione del burden farmacologico (n=51)	Altri switch (n=28)	p§
Età (anni), mediana (IQR)	51.3 (46.8 - 56.3)	52.7(47.1 - 57.2)	50.2 (46.1 - 56.5)	50.4 (47.8 - 54.8)	0.48
Donne, n (%)	47 (28.3%)	23 (26.4%)	17 (33.3%)	7 (25.0%)	0.63
Durata della ART (anni), mediana (IQR)	19.9 (16.0 - 23.0)	21.3 (16.5 - 23.9)	19.8 (15.7 - 21.8)	19.0 (16.2 - 21.1)	0.07
Conta delle cellule T $CD4^+$ (cell/µL), mediana (IQR)	496 (326 - 728)	522 (396 - 744)	440 (266 - 656)	527 (336 - 780)	0.17
$CD4^+/CD8^+$ ratio, mediana (IQR)	0.48 (0.31 - 071)	0.49 (0.32 - 0.73)	0.48 (0.32 - 0.60)	0.54 (0.27 - 0.83)	0.52
$CD4^+$ cellule T Nadir (cell/µL), mediana (IQR)	115 (27 - 201)	70 (23 - 174)	102 (15 - 199)	167 (77 - 237)	0.08
Numero degli antiretrovirali in corso, mediana (IQR)	3 (3 - 4)	3 (2 - 4)	3 (3 - 4.5)	3 (3 - 4)	0.01
Regimi contenenti NRTI, n (%)	78 (47.0%)	35 (40.2%)	28 (54.9%)	15 (53.6%)	0.19
Regimi contenenti NNRTI, n (%)	57 (34.3%)	29 (33.3%)	19 (37.3%)	9 (32.1%)	0.86
Regimi contenenti PI, n (%)	146 (88.0%)	76 (87.4%)	46 (90.2%)	24 (85.7%)	0.81
Regimi contenenti INSTI, n (%)	147 (88.6%)	79 (90.8%)	45 (88.2%)	23 (82.1%)	0.45
Regimi contenenti inibitori dell'entry (MVC/T20/FTR/IBA), n (%)	57 (34.3%)	24 (27.6%)	23 (45.1%)	10 (35.7%)	0.11
Score di suscettibilità genotipica, mediana (IQR)	2.0 (1.5 - 2.5)	2.0 (1.5 - 2.5)	2.0 (1.5 - 2.5)	2.0 (1.5 - 2.0)	0.48

§Per Kruskal-Wallis test (variabili continue) o test del chi-quadrato (variabili categoriali)

Figura 1 Tempo e rischio di VF200

Durante un follow-up mediano di 3.8 (IQR=2.3-5.6) anni, 34/166 (20.5%) individui hanno avuto VF 200



	Hazard ratio non aggiustato (95% CI)	P-value
DBR vs No cambio	2.20 (0,89 - 5.44)	0.08
DBR vs Altri switch	1.19 (0.37 - 3.81)	0.76
Altri switch vs No cambio	1.84 (0.54 - 6.24)	0.32

Tabella 2 Regressione multivariabile di Cox: fattori predittori di rischio di VF200 al basale

Caratteristiche	Categoria	Hazard ratio aggiustato di VF200 (95% CI)	p-value
Tipo di switch§	DBR vs No cambio	1.95 (0.74 - 5.15)	0.17
	Altro switch vs no cambio	1.95 (0.55 - 6.95)	0.30
Sesso biologico	Femmina vs Maschio	0.67 (0.27 - 1.67)	0.39
Età	Per 1 anno più vecchio	0.96 (0.91 - 1.01)	0.08
Durata ART	Per 1 anno in più	0.97 (0.92 - 1.02)	0.28
CD4+/CD8+ ratio	Per 0.1 unità in più	0.84 (0.71 - 0.99)	0.04
GSS	Per 1 unità in più	1.05 (0.64 - 1.73)	0.85

§ *variabile tempo-dipendente*

Tabella 1 Caratteristiche demografiche, immunologiche e virologiche secondo l'ACB score

Variabile	Totale (N=172)	ACB score≥3 (N=11)	ACB score=1+2 (N=33)	ACB score=0 (N=128)	p-value
Età (anni), mediana (IQR)	49.95 (45.6 - 56)	51.25 (45.34 - 55.2)	49.87 (46.3 - 56)	49.82 (45.5 - 54)	0.726
Sesso maschile, n (%)	130 (75.6)	10 (90.9)	26 (78.8)	94 (73.4)	0.386
Durata della ART (anni), mediana (IQR)	25.76 (22.3 - 28.7)	26.16 (19.4 - 29)	26.25 (22.3 - 29)	25.72 (22.3 - 28.4)	0.744
Conta delle cellule CD4+ (cell/μL), mediana (IQR)	537 (331.5 - 818)	574 (372 - 628)	414 (326 - 740)	537 (338.5 - 843)	0.657
HIV-RNA <50 (copie/mL), mediana (IQR)	121 (70.3)	9 (81.8)	25 (75.8)	87 (68)	0.187
Anamnesi di MACE, n (%)	22 (12.9)	1 (9.1)	10 (30.2)	11 (8.7)	0.114
Anamnesi di neoplasie, n (%)	25 (14.5)	3 (27.3)	5 (15.2)	17 (13.3)	0.126
Anamnesi di ipertensione, n (%)	35 (20.3)	2 (18.2)	7 (21.2)	26 (20.3)	0.977
Anamnesi di malattie neuropsichiatriche, n (%)	39 (22.7)	9 (81.8)	7 (21.2)	23 (18)	0.0008

Tabella 2 Polifarmacia/comedicazioni secondo lo score ACB

Variabile	Totale (N=172)	ACB score≥3 (N=11)	ACB score=1+2 (N=33)	ACB score=0 (N=128)	p-value
Antidepressivi	26 (15.1%)	10 (90.9%)	5 (15.1%)	11 (8.6%)	<0.0001
Farmaci per la dislipidemia	68 (39.5%)	6 (54.5%)	12 (36.4%)	50 (39.1%)	0.552
Betabloccanti	51 (29.7%)	4 (36.4%)	17 (51.5%)	30 (23.4%)	0.006
Diuretici	23 (13.3%)	1 (9.1%)	14 (42.4%)	8 (6.3%)	<.0001
Altri farmaci ipolipemizzanti	26 (15.1%)	2 (18.2%)	6 (18.2%)	18 (14%)	0.924
Antipiastrinici	40 (23.4%)	3 (27.3%)	11 (33.3%)	26 (20.3)	0.053
Ace-inibitori	42 (24.4%)	2 (18.2%)	6 (18.2%)	34 (26.6%)	0.536
Sartani	17 (9.9%)	1 (9.1%)	4 (12.1%)	12 (9.4%)	0.891
Calcio-antagonisti	20 (11.6%)	0 (0%)	7 (21.2%)	13 (10.2%)	0.097

Tabella 3 DDI all'interno del Registro PRESTIGIO

	Totale N=258		Potenziale debole		Potenziale		Non co-somministrare	
Antiretrovirale causa di DDI	n	%	n	%	n	%	n	%
Ritonavir	115	44,6	42	16,5	65	25,2	8	3,1
Cobicistat	79	30,6	28	11,0	47	18,2	4	1,6
Etravirina	27	10,5	14	5,5	13	5,0	0	0,0
TAF/FTC o TDF/FTC	7	2,7	6	2,4	1	0,4	0	0,0
Dolutegravir	8	3,1	2	0,8	6	2,3	0	0,0
Bictegravir	3	1,2	0	0,0	3	1,2	0	0,0
Fostemsavir	7	2,7	2	0,8	5	1,9	0	0,0
Doravirina	1	0,4	1	0,4	0	0,0	0	0,0
Rilpivirina	4	1,6	2	0,8	2	0,8	0	0,0
Lamivudina	2	0,8	2	0,8	0	0,0	0	0,0
Atazanavir	3	1,2	0	0,0	1	0,4	2	0,8
Maraviroc	1	0,4	0	0,0	1	0,4	0	0,0
Zidovudina	1	0,4	0	0,0	1	0,4	0	0,0

Tabella 1 Caratteristiche cliniche dei pazienti con CVD

N°	SESSO	ETÀ	CVD	COMORBIDITÀ	CD4 NADIR	CD4/CD8 NADIR	VL ZENIT (cp/mL)	ASCVD SCORE	ART	PI
1	M	58	MI	Ipertensione, dislipidemia	8,7	0,2	390’000	14,7%	DTG+ETR+DRV+RTV	sì
2	M	57	MI	Ipertensione, CKD	15,7	0,2	104’000	6,5%	DTG+DRV	sì
3	M	57	MI	Sindrome metabolica	4	0,3	202’000	4,8%	DTG/3TC	sì
4	M	62	MI	Ipertensione, diabete	7,7	0,18	4’900	6,1%	DTG/RPV	sì
5	F	65	MI	Nessuna	9,7	0,2	53	3,2%	DTG/3TC	no
6	M	54	PE	Sindrome metabolica	22,3	0,6	21’000	5,2%	DTG+DRV/c	sì
7	M	84	MI	BMI>30	17,7	0,5	85’000	17,7%	BIC/FTC/TAF	sì
8	M	69	STROKE	Ipertensione, dislipidemia	13,8	0,22	121’878	23,3%	DTG/3TC	sì
9	M	51	STEMI	Ipertensione	9,8	0,16	81’000	4,5%	DTG/3TC	sì
10	M	50	MI	Nessuna	21,1	0,34	152’544	2,9%	BIC/FTC/TAF	sì
11	F	66	NSTEMI	Ipertensione	27,7	0,43	93’400	14,9%	DTG/3TC	sì
12	F	72	NSTEMI	Ipertensione, BMI>30	29,3	0,93	105	10,2%	BIC/FTC/TAF	sì
13	M	65	MI	Ipertensione, dislipidemia, CKD	7,4	0,1	375’925	34,3%	DTG/3TC	sì
14	M	58	MI	Dislipidemia, CKD	15	0,1	512’649	10,6%	DTG+DRV/c	sì

Abbreviazioni: MI, infarto del miocardio; PE, embolia polmonare; STEMI, infarto miocardico con sopraslivvelamento del tratto ST; NSTEMI, infarto miocardico acuto senza sopraslivellamento del tratto ST; CKD, malattia renale cronica; BMI, indice di massa corporea; DTG, dolutegravir; ETR, etravirina; DRV, darunavir; RTV, ritonavir; 3TC, lamivudina; RPV,rilpivirina; DRV/c, darunavir/cobicistat; BIC, bictegravir; FTC, emtricitabina; TAF, tenofovir alafenamide.

Tabella 1 Sei categorie di morbilità identificate tra i partecipanti allo studio POPPY

Categoria	Morbidità con carico ≥5
CVD	CABG/PTCA (0.68), insufficienza cardiaca (0.62), ipertensione (0.70), IHD (0.72), infarto del miocardio (0.69), arteriopatia periferica (0.45), problemi renali (0.40), dislipidemia (0.34)
STD	Gonorrea (0.78), clamidia (0.68), LVG (0.64), sifilide (0.64), HSV (0.48), epatite C (0.36), epatite A (0.35)
Metaboliche	Neuropatia periferica (0.57), diabete tipo 2 (0.57), ipotiroidismo (0.46), dislipidemia (0.45), prurito (0.41), disfunzione prostatica (0.31), KS (0.30), PCP (0.30), CMV (0.28), problemi oculari (0.26), epatite B (0.26), cancro della pelle (0.26), incontinenza urinaria (0.25)
Mentali/articolari	Depressione clinica (0.75), Ansia/attacchi di panico (0.50), infiammazione articolare/artrite (0.45), sostituzione articolare (0.45), problemi del sonno (0.39), disturbi intestinali (0.39), asma (0.34), lipodistofia (0.34), eczema (0.28), reflusso gastrointestinale (0.27), ipogonadismo (0.25)
Neurologiche	Vertigini (0.61), encefalite (0.60), perdita di coscienza (0.39), prurito (0.32), altro AIDS (0.28), emicrania (0.28), psicosi (0.27), dolore (0.27)
Cancro/altro	Tumori ematologici (0.54), ernia (0.45), osteopenia/osteoporosi (0.44), cancro AIDS-relato (0.43), PCP (0.32), cMV (0.29), PVD (0.28), DVT (0.27), HSV (0.26), altro AIDS (0.25)

Abbreviazioni: CVD, malattia cardiovascolare; CABG/PTCA, bypass aorto-coronarico/angioplastica coronarica transluminale percutanea; MI, infarto miocardico; IHD, cardiopatia ischemica; STD, malattia a trasmissione sessuale; LGV, linfogranuloma venereo; HSV, herpes simplex virus; PCP, Pneumocystis pneumonia; KS, sarcoma di Kaposi; CMV, citomegalovirus; PVD, malattia vascolare periferica; DVT, trombosi venosa profonda.

Figura 1 Distribuzione dei burden z-score

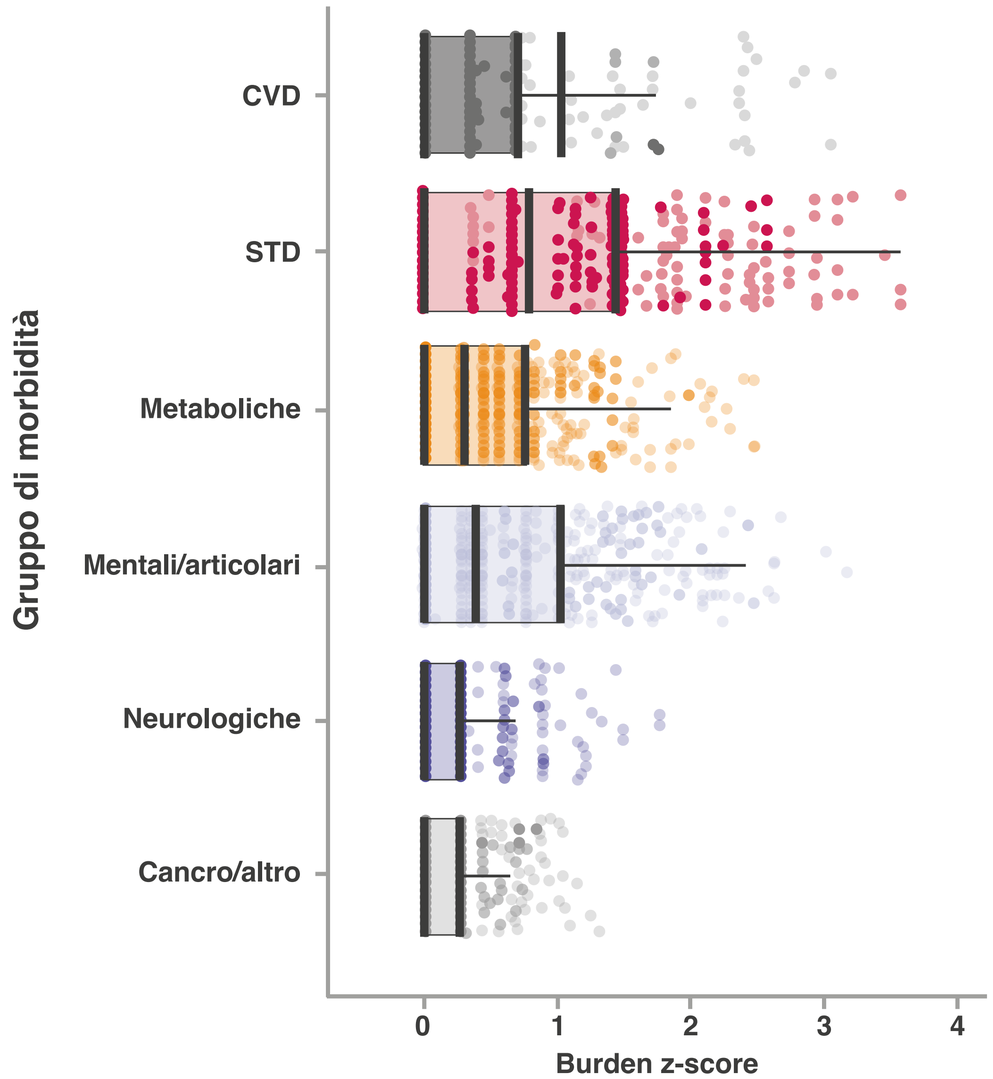
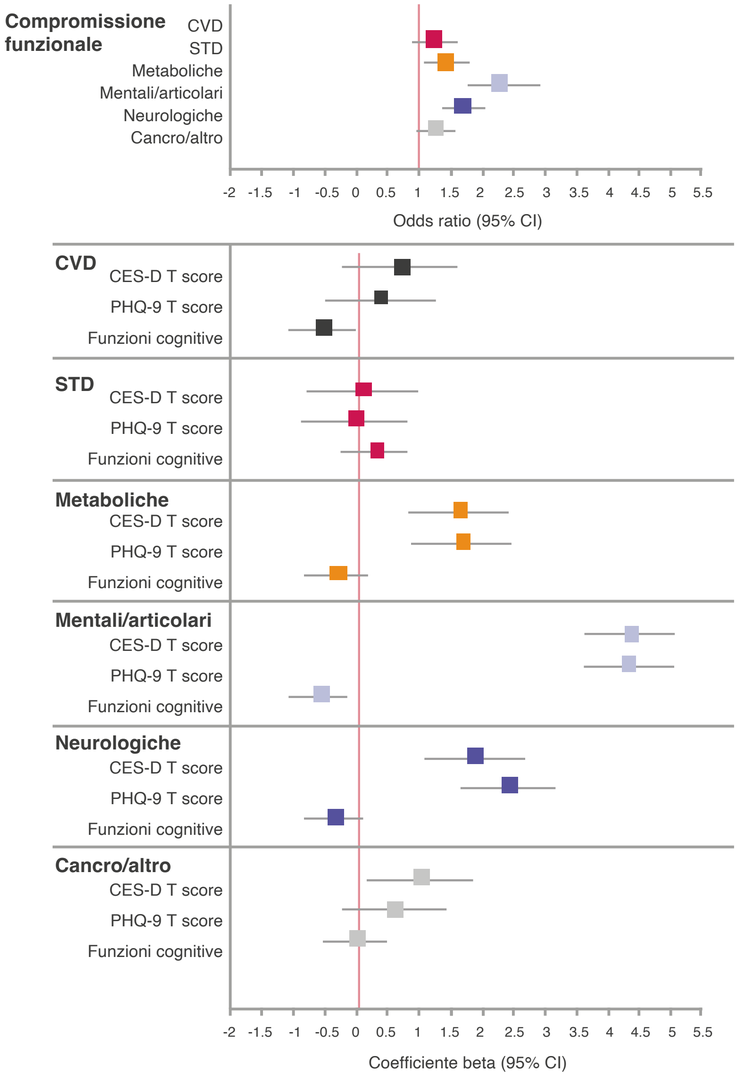


Figura 2 Associazioni tra i burden z-score al basale e gli outcome di salute



Le stime riportate sono espresse come odds ratio aggiustati (aOR) o stime beta aggiustate con intervalli di confidenza del 95% (95%CI).

Figura 1 **Studio BICTARG: ultimo regime antiretrovirale precedente all'inizio di B/F/TAF**

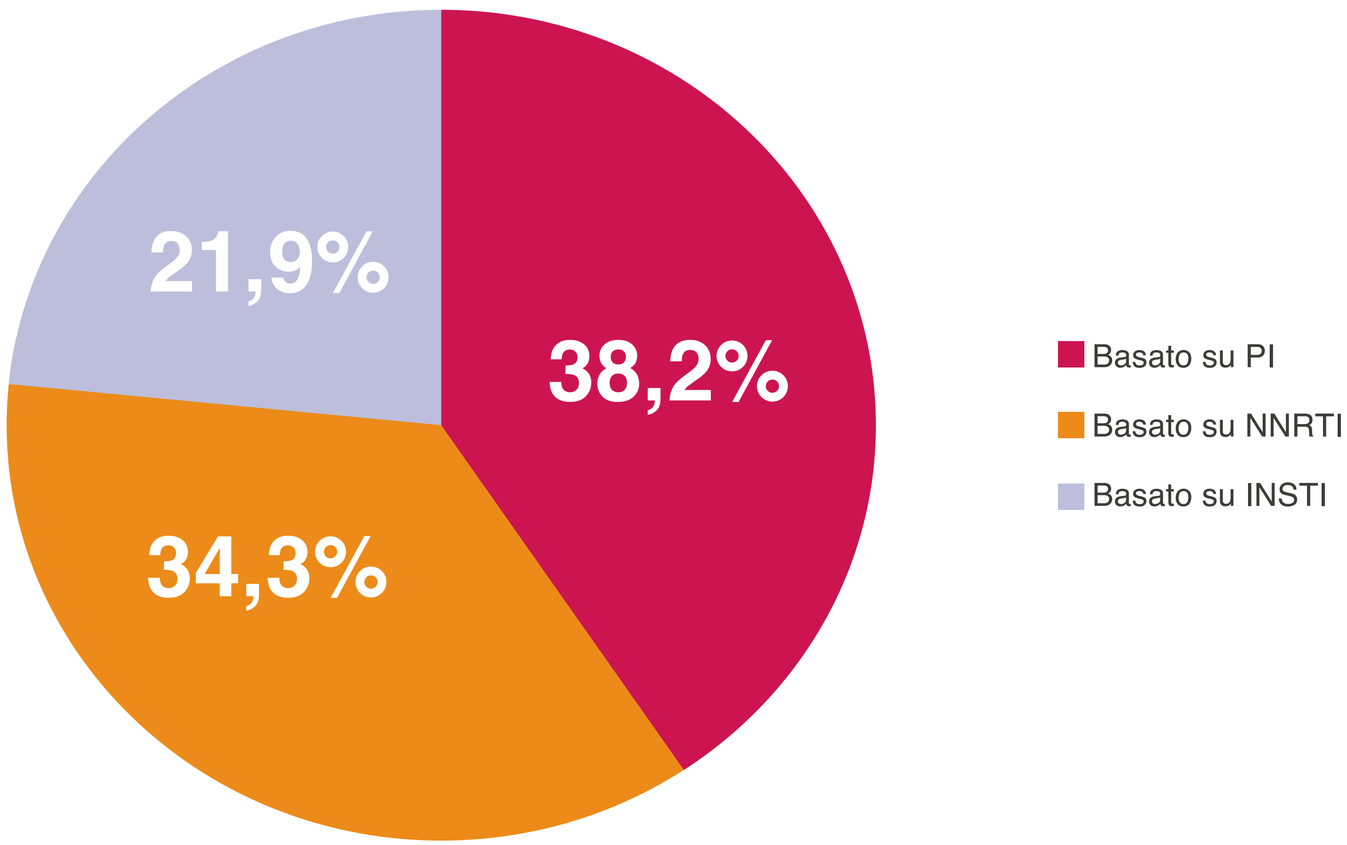
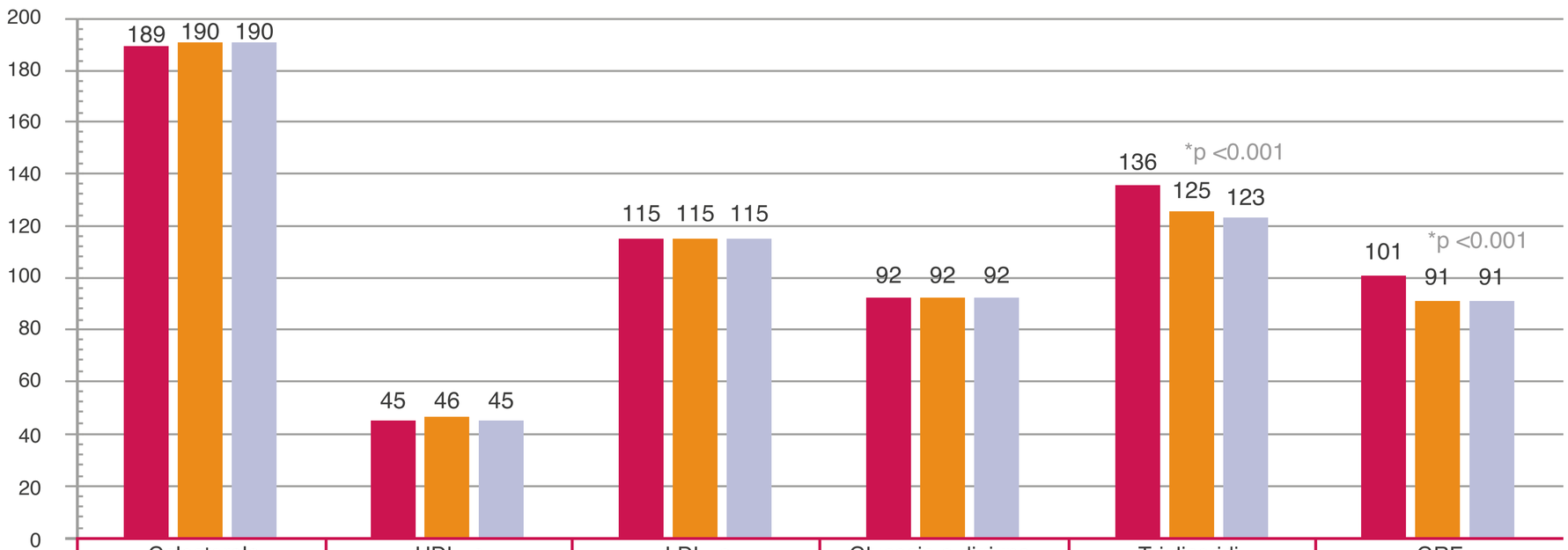


Figura 2

Evoluzione dei parametri metabolici delle 1542 PLWH che hanno switchato a B/F/TAF



	Colesterolo (mg/dl)	HDL- c (mg/dl)	LDL- c (mg/dl)	Glucosio a digiuno (mg/dl)	Trigliceridi (mg/dl)	GRF (mg/dl)
Basale	189	45	115	92	136	101
24 settimane	190	46	115	92	125	91
48 settimane	190	45	115	92	123	91

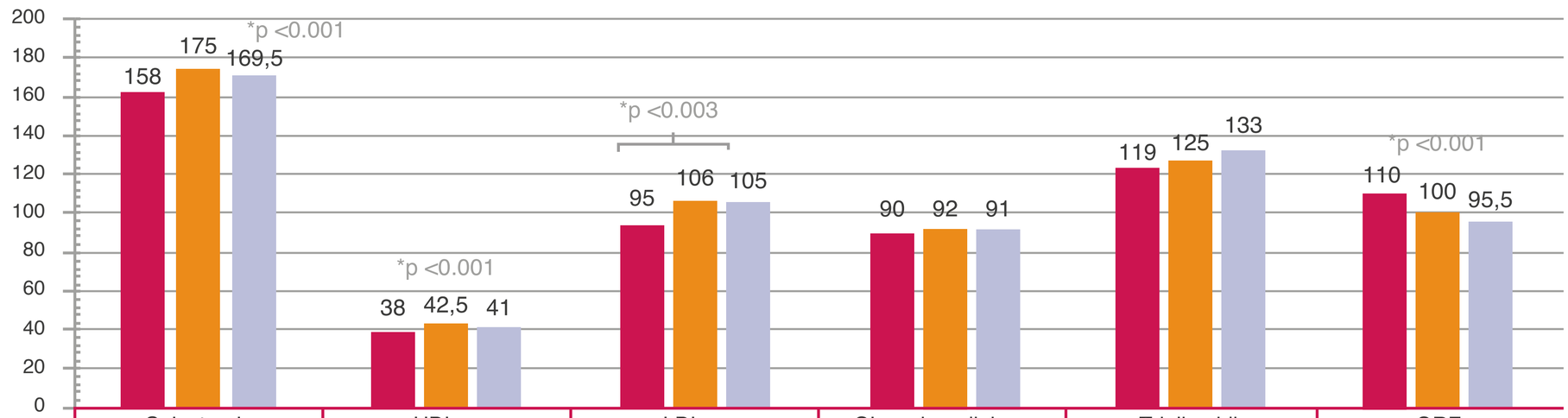
Valori mediani

Basale 24 settimane 48 settimane

**Test di Wilcoxon matched-pairs signed-rank (Basale-24 settimane/ Basale-48 settimane)*

Figura 3

Evoluzione dei parametri metabolici (mediani) nelle PLWH che iniziano B/F/TAF (n=87)



	Colesterolo (mg/dl)	HDL- c (mg/dl)	LDL- c (mg/dl)	Glucosio a digiuno (mg/dl)	Trigliceridi (mg/dl)	GRF (mg/dl)
Basale	158	38	95	90	119	110
24 settimane	175	42,5	106	92	125	100
48 settimane	169,5	41	105	91	133	95,5

Valori mediani

Test di Wilcoxon matched-pairs signed-rank (Basale-24 settimane/ Basale-48 settimane)

Basale 24 settimane 48 settimane

Tabella 1 Variazione media di creatinina sierica, cistatina C e ACR

	n	DOR/ISL (100/0.75 mg)	n	B/F/TAF	Differenza (IC 95%)
Creatinina sierica (mg/dL), media (IC 95%)					
Basale	297	0.74	299	0.75	—
Variazione alla settimana 24 rispetto al basale	286	0.05 (0.02, 0.07)	280	0.11 (0.09, 0.12)	-0.06 (-0.09, -0.04)
Variazione alla settimana 48 rispetto al basale	266	0.03 (0.01, 0.04)	262	0.10 (0.08, 0.12)	-0.08 (-0.10, -0.05)
Cistatina C sierica (mg/dL), media (IC 95%)					
Basale	293	1.00	297	1.03	—
Variazione alla settimana 24 rispetto al basale	281	-0.11 (-0.23, -0.09)	274	-0.10 (-0.12, -0.09)	-0.02 (-0.03, -0.00)
Variazione alla settimana 48 rispetto al basale	258	-0.15 (-0.17, -0.13)	261	-0.14 (-0.16, -0.13)	-0.02 (-0.04, -0.01)
ACR (mg/g), media (IC 95%)					
Basale	289	0.03	289	0.02	—
Variazione alla settimana 24 rispetto al basale	273	0.00 (-0.01, 0.01)	262	-0.01 (-0.02, -0.00)	0.01 (-0.00, 0.02)
Variazione alla settimana 48 rispetto al basale	252	0.01 (-0.01, 0.02)	251	-0.00 (-0.01, 0.01)	0.01 (-0.01, 0.03)

Gli IC 95% all'interno del gruppo sono basati sulla distribuzione t. Gli IC 95% per la differenza di trattamento sono stati calcolati da modelli ANCOVA con termini per la misura al basale e per il trattamento.

Figura 1 Variazione media dell'eGFR-creatinina vs cistatina C

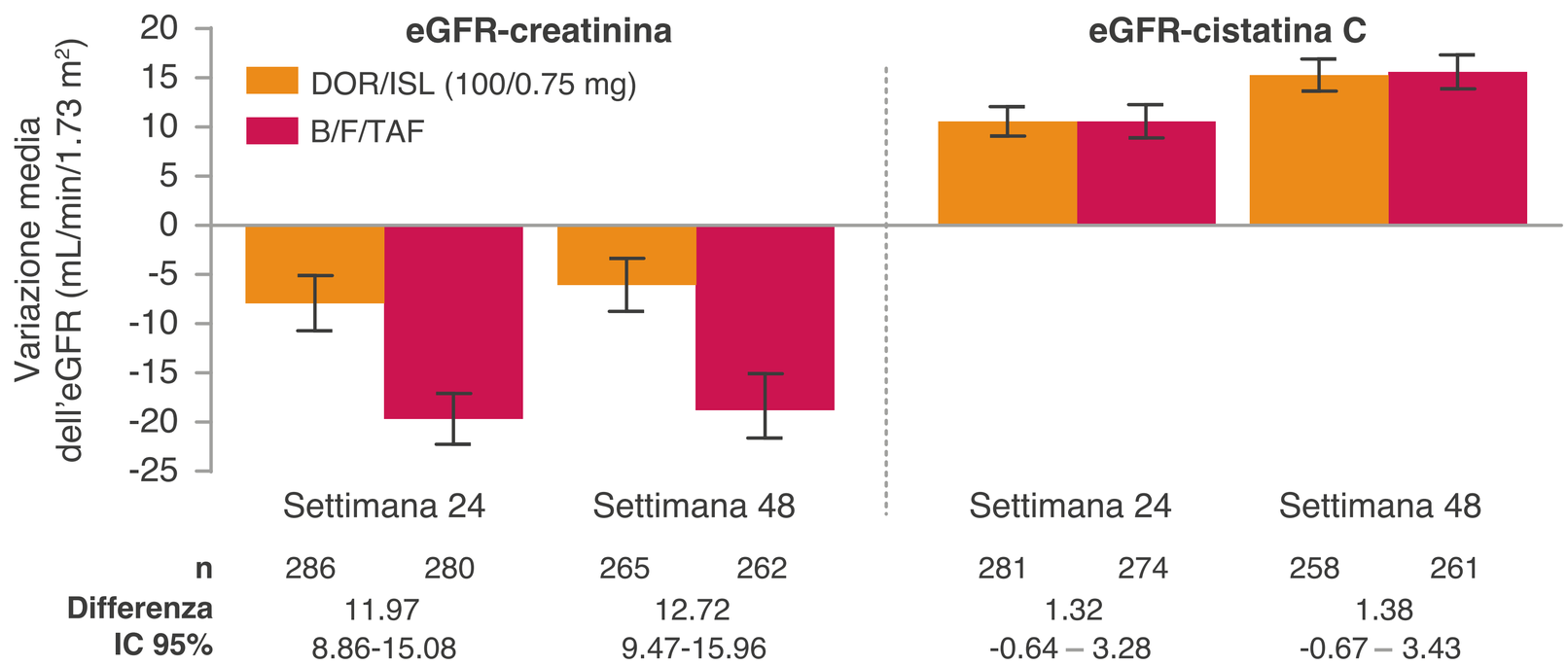
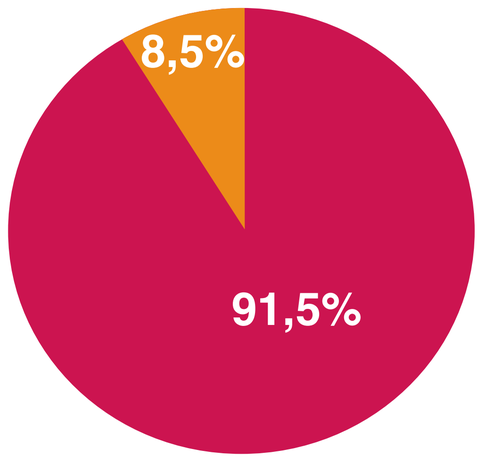


Figura 1

Soddisfazione per il trattamento
Punteggio mediano (IQR) della QoL



Soddisfatto
Non soddisfatto

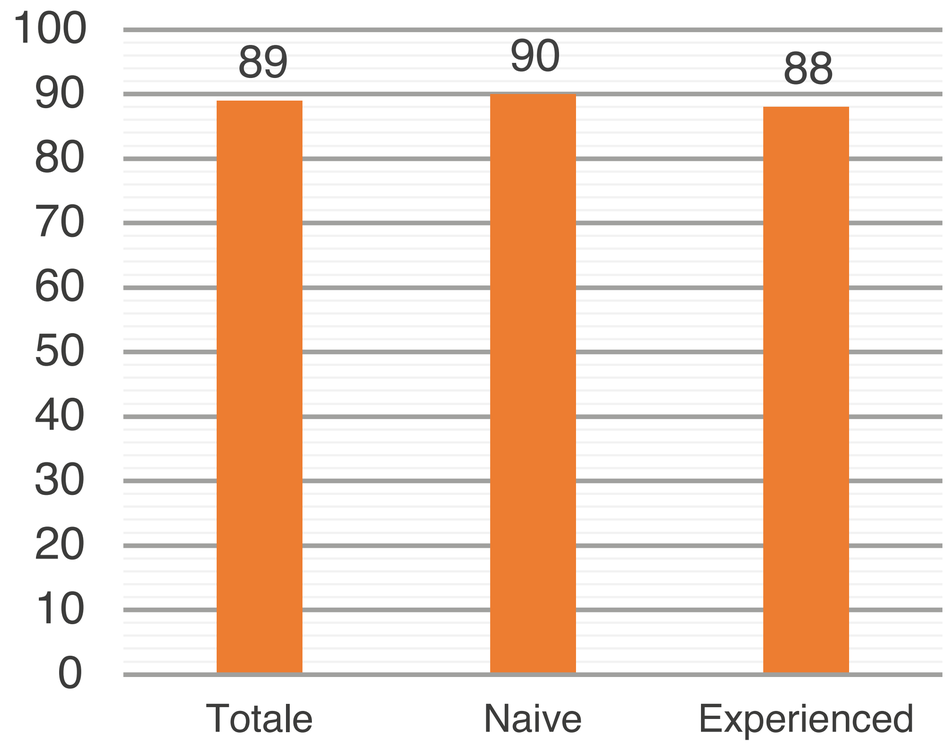


Figura 2 Sintomi di disagio nelle ultime 4 settimane

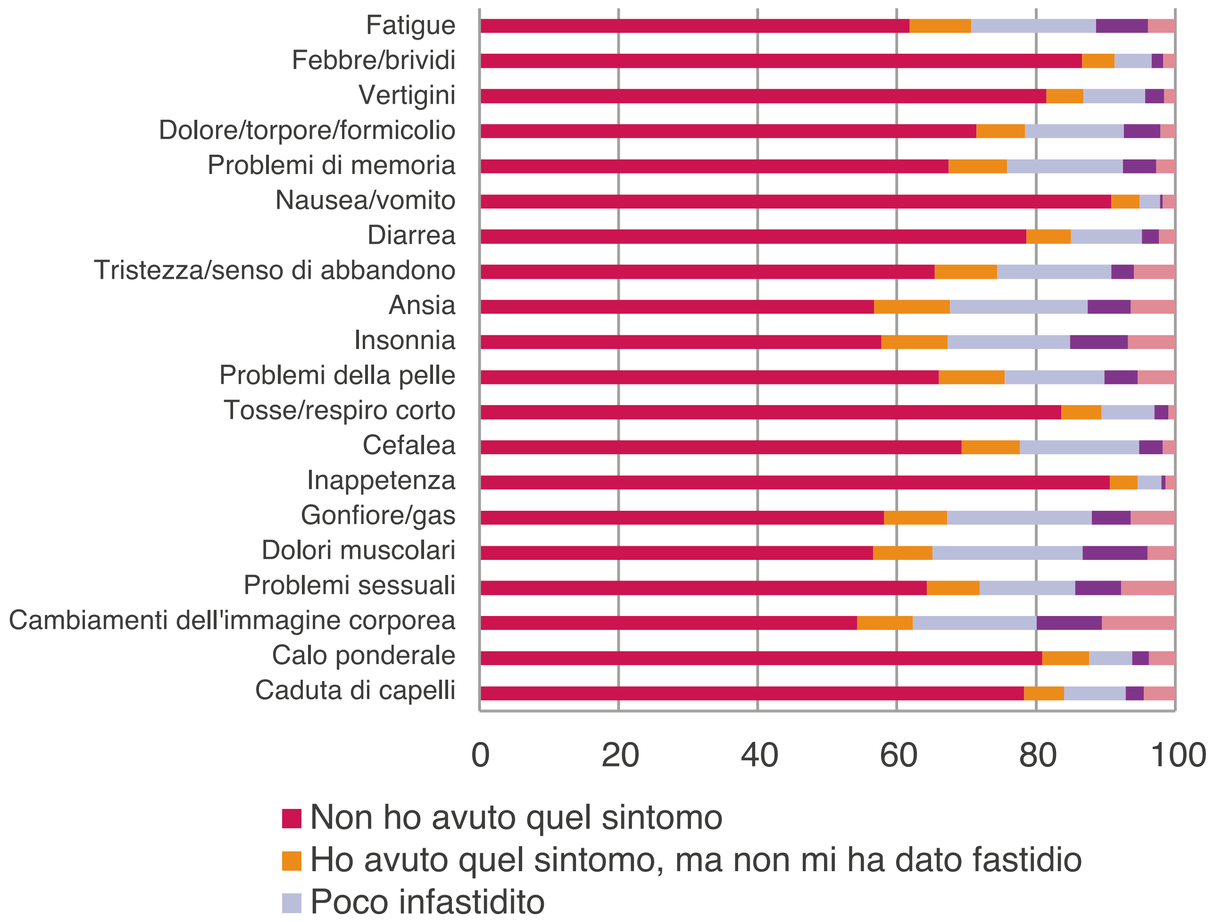


Tabella 1 Caratteristiche principali delle PLWH

Variabili all'arruolamento	N o media o mediana	% o SD o IQR	N o media o mediana	% o SD o IQR
	BIC (N=880)	**BIC**	**DTG (N=1392)**	**DTG**
Età, anni	48.0	SD 12.5	47.9	SD 12.1
Maschi	681	77.4%	1066	76.6%
Caucasici	774	88%	1254	90.1%
BMI, Kg/m²	**25.4**	**SD 4.6**	**24.3**	**SD 4.0**
Circonferenza vita	**92.6**	**15.8**	**90.0**	**12.8**
Coinfezione HCV	141	16.0%	265	19.0%
Naive	214	24.3%	353	25.4%
CD4, cell/mm3	531	IQR 318-781	573.5	IQR 348-820
Naive: CD4, cell/mm3	304	IQR 88-494	355	IQR 340-569
Experienced: HIV-RNA>50 copie/ml	118	17.7%	174	16.8%
Colesterolo totale, mg/dL	185.7	SD 47	186.9	SD 45
Colesterolo HDL, mg/dL	**51**	**SD 18**	**47.2**	**SD 16**
Colesterolo LDL, mg/dL	108	SD 38	111	SD 37
Trigliceridi, mg/dL	112	IQR 83-160	117	IQR 87-170
Diabete	50	5.7%	61	4.4%
Glicemia, mg/dL	**91**	**SD 16**	**90**	**SD 14**

***Grassetto**, differenza statisticamente significativa tra BIC e DTG (p<0.05); PLWH, persona che vive con HIV; SD, deviazione standard; IQR, range interquartile; BMI, indice di massa corporea; HCV, virus dell'epatite C; HDL, lipoproteina ad alta densità; LDL, lipoproteina a bassa densità*

Tabella 2 Variazione dal T0 al T1 (BIC vs DTG)

Variabili	T1-T0 Media (IC 95%)		
	BIC N=571	**DTG** N=1176	P
Peso, Kg	**0.9 (0.2, 1.6)**	**1.3(1.0, 1.7)**	0.30
BMI, Kg/m^2	**0.2 (0.0, 0.5)**	**0.4 (0.3, 0.6)**	0.18
WC, cm (n=341/468)	1.5 (-0.7, 3.7)	**1.4 (0.6, 2.2)**	0.94
Colesterolo totale, mg/dL	-2 (-5, 1)	0 (-3, 3)	0.30
LDL-C, mg/dL	1 (-2, 4)	-1 (-3, 2)	0.48
HDL-C, mg/dL	**-2 (-3, -0)**	**2 (1, 3)**	<0.0001
TGL, mg/dL	-5 (-13, 2)	**-9 (-15, -3)**	0.46
BG, mg/dL	0 (-1, 2)	**1 (0, 2)**	0.56

***Grassetto**: p<0.05 per cambiamento rispetto al basale.*
BMI, indice di massa corporea; WC, circonferenza vita; HDL-C, colesterolo HDL; LDL-C, colesterolo LDL; TGL, trigliceridi; BG glicemia

Tabella 3 Variazione dal T0 al T1 (Experienced vs Naive)

	T0				T1-T0	
	Media ± SD o mediana (IQR) o no (%)			Media (IC 95%)		
	E no=1705	N no=567	P	E diff N=1265	N diff N=378	P
Età, anni	50.0 ± 11.6	41.8 ± 12.3	<0.0001	-	-	-
Peso, Kg	73.5 ± 14.3	70.0 ± 13.3	<0.0001	**0.6 (0.3, 1.0)**	**3.3 (2.6 - 4.0)**	<0.0001
BMI, Kg/m^2	25.1 ± 4.3	23.4 ± 3.8	<0.0001	**0.2 (0.1, 0.3)**	**1.1 (0.9, 1.3)**	<0.0001
WC, cm (n=618/191)	92.4 ± 114.4	87.0 ± 12.9	<0.0001	**1.2 (0.1, 2.3)**	**2.3 (0.9, 3.7)**	0.21
BG	91 ± 15	87 ± 14	<0.0001	1 (0, 2)	0 (-2, 1)	0.11

***Grassetto**: p<0.05 per cambiamento rispetto al basale; BMI, indice di massa corporea; WC, circonferenza vita; E, experienced; N, naive; BG, glicemia*

Tabella 1 Dati demografici, biometrici e clinici dei 103 pazienti

	Totale	Obiettivo: dimagrimento	Obiettivo: mantenimento/ aumento del peso
N° pazienti	103	80	23
Età (mediana; IQR)	46; 14	47; 14	40; 16
Genere: maschile (n;%)	75; 78	60; 74	21; 87
Orientamento sessuale (n;%):			
Eterosessuale	44; 43	38; 47	6; 26
Omosessuale	56; 54	39; 48	17; 74
Altro/sconosciuto	3; 3	5; 6	0; 0
Istruzione (n;%):			
Primaria	5; 4	5; 6	0; 0
Media	14; 13	10; 12	4; 17
Superiore	27; 25	18; 22	9; 39
Laurea/post-laurea	15; 15	11; 14	4; 17
Sconosciuta	44; 43	38; 47	8; 35
Origine: italiana (n;%)	95; 92	72; 89	25,8; 100
Peso iniziale (mediana; IQR)	84,5; 27,1	90,1; 21,9	67; 14,2
Iniziale BMI (mediana; IQR)	27,8; 8,7	30,4; 8,2	23; 1,7
Circonferenza vita iniziale (mediana; IQR)	95; 20	100; 19,5	83,5; 6
% di massa grassa (mediana; IQR)	24,2; 12,4	26,7; 9,1	16; 5,8
% di massa grassa libera (mediana; IQR)	75,6; 12,7	72,3; 9,4	83,2; 6,9
% di acqua corporea totale (mediana; IQR)	55,5; 8,7	54; 6,7	61,8; 4,5
% di acqua corporea extracellulare (mediana; IQR)	45,3; 3	45; 2,7	45,7; 4,2
Attività fisica al basale: sì (n,%)	34; 33	21; 26	13; 56
In ART (n;%):	103; 100	81; 100	23; 100
Triplice ART (n;%)	74; 72	56; 69	18; 78
INI-based ART (n;%)	76; 74	58; 72	18; 78
Valutazione psicologica (HADS)*:			
Ansia, normale (n; %)	28; 38,3	21; 35,6	7; 50,0
Ansia, borderline (n; %)	23; 31,5	21; 35,6	2; 14,3
Ansia, clinica (n; %)	22; 30,2	17; 28,8	5; 35,7
Depressione, normale (n; %)	44; 60,3	35; 59,3	9; 64,2
Depressione, borderline (n; %)	18; 24,6	15; 25,4	3; 21,4
Depressione, clinica (n; %)	11; 15,1	9; 15,3	2; 14,2

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, disponibile solo per 73 PLWH

Tabella 2 Cambiamenti nei parametri biochimici delle PLWH (n=35) a 3 mesi di follow-up (n.v.: valori normali)

Parametro	Basale	Follow-up a 3 mesi
Creatinina (mediana; IQR,n.v. 0,5-1,2 mg/dL)	0,9; 0,2	0,9; 0,2
AST (mediana; IQR, n.v. inferiore a 40UI/dL)	23; 9,7	21; 9
ALT (mediana; IQR, n.v. inferiore a 40UI/dL)	26; 16,5	21; 14
Colesterolo totale (mediana; IQR, n.v. inferiore a 200 mg/dL)	181; 46	167; 36
Colesterolo HDL (mediana; IQR, n.v. 40-60 mg/dL)	45; 45	43; 19
Colesterolo LDL (mediana; IQR, n.v. 50-130 mg/dL)	102; 88	104; 36
Trigliceridi (mediana; IQR, n.v. 50-150 mg/dL)	95; 62	93; 39

Tabella 3 Cambiamenti nella valutazione HADS per ansia e depressione tra le PLWH (n=25) a 3 mesi di follow-up

	Basale	Follow-up a 3 mesi	Significatività <0.05
HADS per ansia:			
Normale (n; %)	12; 48	15; 60	p 0.011
Borderline (n; %)	8; 32	7; 28	
Clinica (n; %)	5; 20	3; 12	
HADS per depressione:			
Normale (n; %)	18; 72	20; 80	p 0.000
Borderline (n; %)	6; 24	5; 20	
Clinica (n; %)	1; 4	0; 0	

Tabella 1 Dati demografici

ETÀ, ANNI	≤ 40 29%	41-50 20%	51-60 31%	>60 14%
LIVELLO DI ISTRUZIONE	< Scuola superiore 26%	Scuola superiore 46%	Università 26%	Altro 2%
ORIENTAMENTO SESSUALE	Eterosessuale 48%	Omosessuale 36%	Bisessuale 10%	Altro 1%
DURATA DELLA DIAGNOSI	<5 anni 25%	6-10 anni 17%	11-20 anni 23%	>20 anni 27%
DURATA DELLA TERAPIA (N=356)	<5 anni 21%	5-10 anni 30%	11-20 anni 25%	>20 anni 24%

Distribuzione geografica

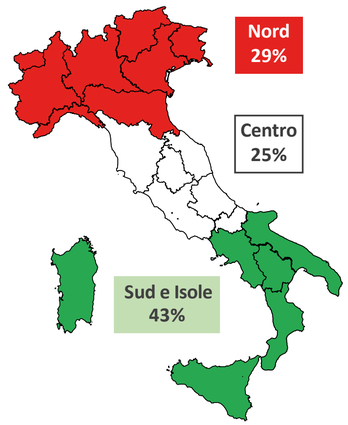


Figura 1 **Percentuale di PLWH consapevoli del proprio status immunovirologico**

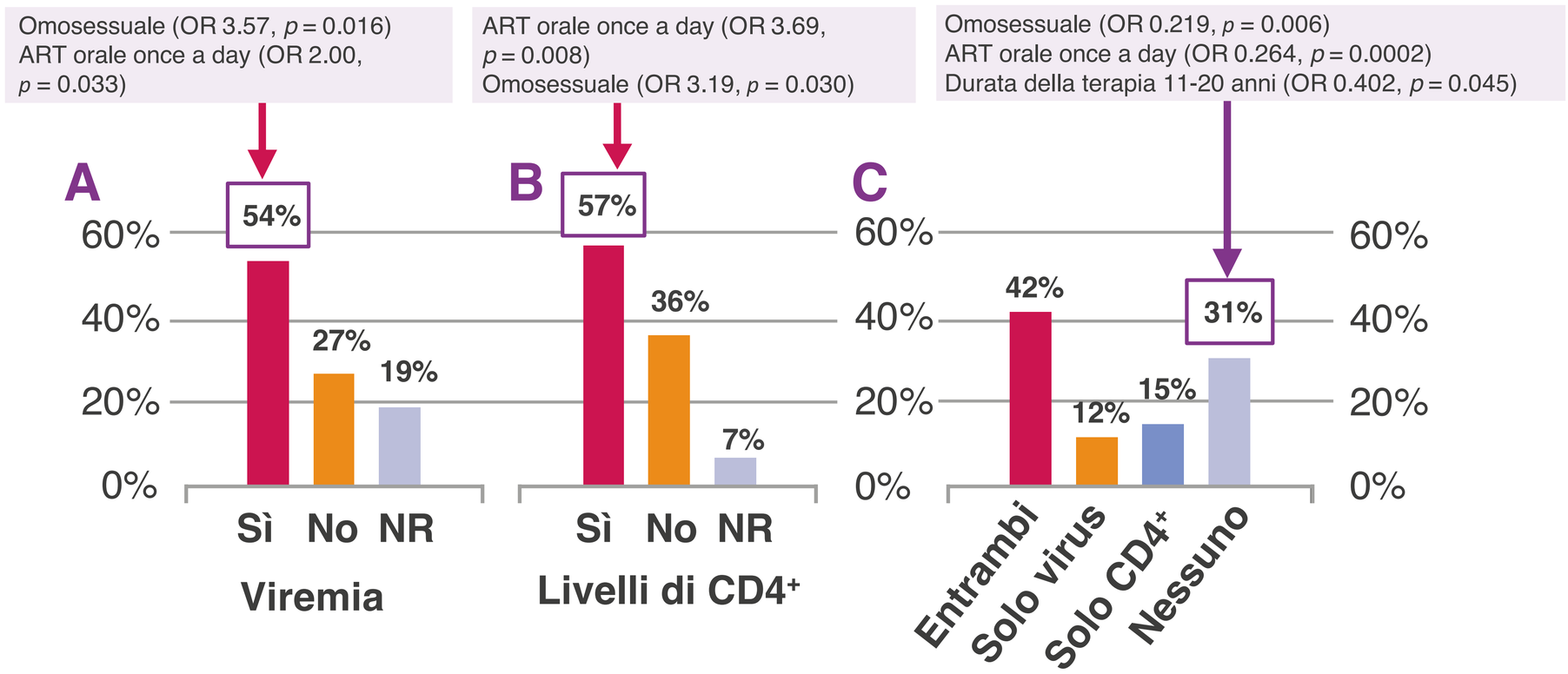


Figura 2 Switch precedente

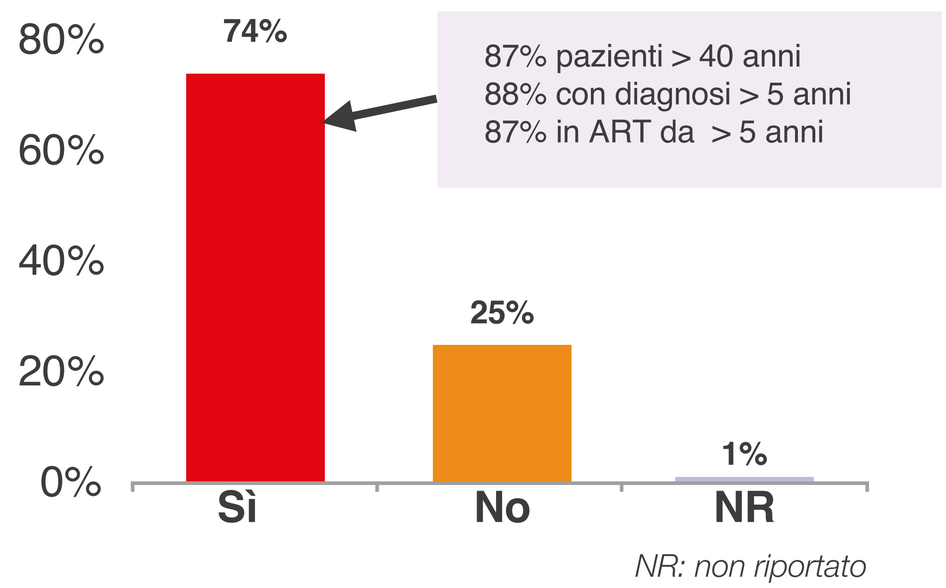


Figura 3 Aderenza autoriferita alla ART nell'ultimo mese

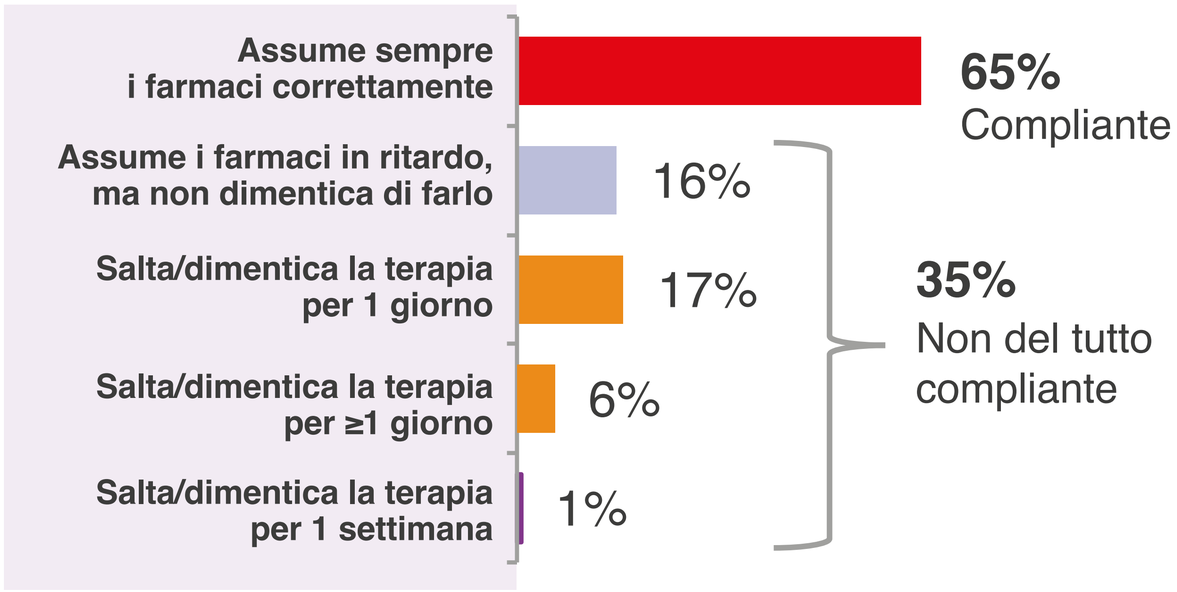
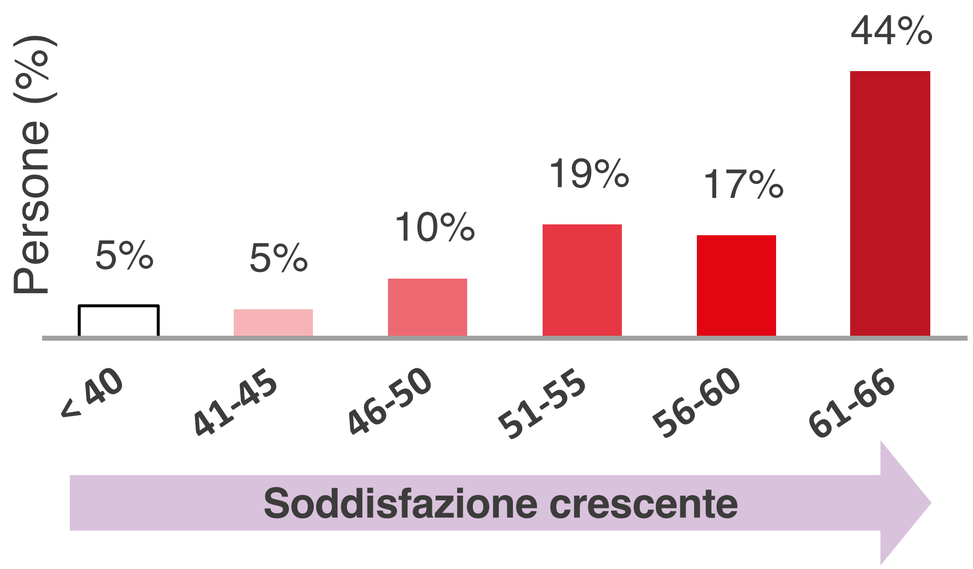



Figura 4 Soddisfazione per la ART