

# QUADERNO

SUPPLEMENTO A READ FILES - ANNO XI, N. 4/2012

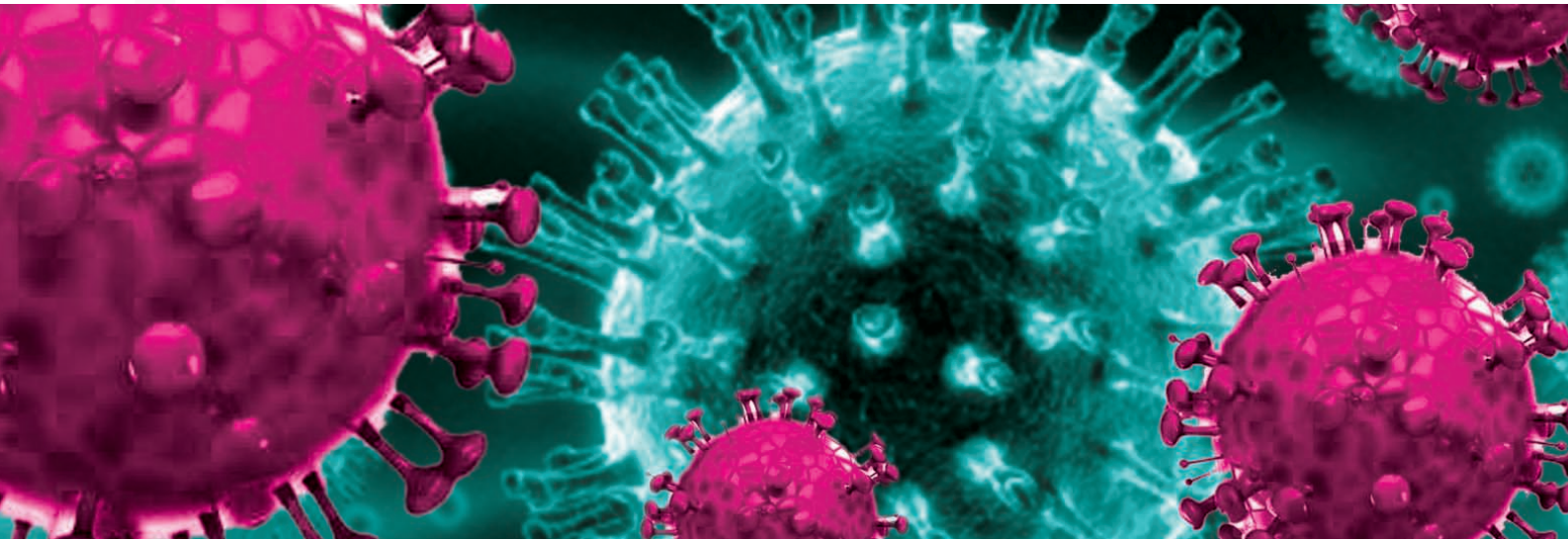
Direttore scientifico e Coordinamento Scientifico HIV:

Mauro Moroni, Milano

Coordinamento Scientifico VIRUS EPATITICI:

Mario Rizzetto, Torino

Editore: © Effetti srl



## LA GESTIONE DELL'HIV E HCV: **IL PAZIENTE AL CENTRO DELLA SCELTA TERAPEUTICA**

**Efficacia e personalizzazione  
della terapia con boceprevir  
nella pratica clinica**

S. Bruno

PAG. 1

**Prospettive future nella terapia  
del paziente coinfecto HIV-HCV**

R. Maserati

PAG. 8

**Inibitori delle integrasi:  
nuove evidenze nella gestione  
clinica a lungo termine  
dell'infezione da HIV**

A. Castagna

PAG. 15



**SIMIT**

Società Italiana  
di Malattie Infettive  
e Tropicali



Supplemento a ReAd<sup>files</sup> Anno 11 Numero 4/2012

*Direttore Responsabile:* F. Tacconi

*Direttore Scientifico e Coordinamento Scientifico HIV:* M. Moroni

*Coordinamento Scientifico Virus Epatitici:* M. Rizzetto

*Redazione:* A. Invernizzi, M. Luciani

*Direzione, amministrazione:*

Via Gallarate, 106 - 20151 Milano, Tel. 02/3343281

*Stampa:* Magicgraph (Varese)

*Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano  
n. 73 del 06-02-2007*

Quaderno in HIV edito da **effetti** editore<sup>®</sup> - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

# EFFICACIA E PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA CON BOCEPREVIR NELLA PRATICA CLINICA

**Savino Bruno** Medicina Interna ed Epatologia, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico, Milano

L'approvazione per l'uso clinico degli inibitori della proteasi del virus C rappresenta un momento fondamentale della rivoluzione che sta interessando la gestione terapeutica dell'epatite cronica C, messa in atto dallo sviluppo di molecole capaci di inibire direttamente le funzioni del virus (*Direct acting antivirals – DAA*).

Per la prima volta, infatti, è possibile ottenere elevate percentuali di successo terapeutico anche in pazienti, fino a poco tempo fa, considerati *difficili da trattare* e offrire alla popolazione con genotipo 1 di HCV ottime *chance* di cura persino con cicli abbreviati di terapia, a patto di cogliere la sfida di elaborare nella pratica clinica le informazioni che provengono dalla miriade di dati pubblicati in letteratura, adattandoli alle esigenze e alle peculiarità del paziente.

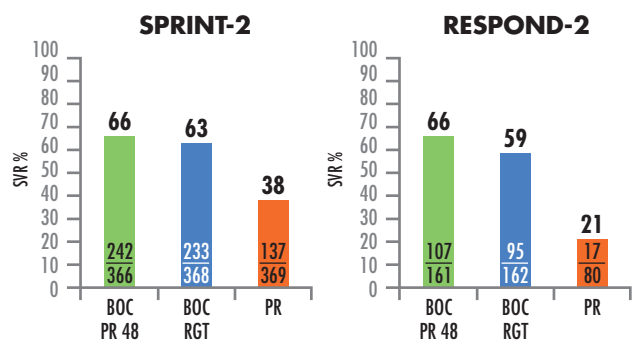
## Gli studi clinici con boceprevir

I dati di efficacia e sicurezza dei DAA di prima generazione derivano da un meticoloso programma di sviluppo clinico che ha consentito di ottenere informazioni dettagliate per il loro impiego in aggiunta alla terapia con peg-interferone (Peg-IFN) e ribavirina (RBV) in pazienti con infezione da HCV genotipo 1. In particolare, gli studi randomizzati e controllati verso placebo, SPRINT-2 e RESPOND-2 hanno dimostrato che l'aggiunta di boceprevir alla terapia standard con Peg-IFN e RBV aumenta significativamente il tasso di risposta nei pazienti naive e nei soggetti non responsivi a un precedente trattamento e che, rispetto allo *standard of care*, è possibile raddoppiare o triplicare il tasso di SVR anche con cicli abbreviati di terapia (1, 2).

Entrambi gli studi hanno valutato efficacia e sicurezza di boceprevir in due bracci di trattamento in cui il farmaco è stato somministrato, dopo un periodo di *lead-in* di 4 settimane con Peg-IFN e RBV, con schema fisso di 48 settimane o con schema di terapia basata sulla risposta (RGT).

I pazienti naive trattati con la triplice terapia con boceprevir, dopo il *lead-in* di 4 settimane con Peg-IFN e RBV, hanno ottenuto tassi complessivi di SVR del 66% o del 63% con RGT rispetto al 38% ( $p < 0.001$ ) del gruppo di controllo (1).

### Boceprevir nei pazienti naive e nei pazienti non responsivi a precedenti trattamenti



**FIGURA 1.**

Poordad F, et al. NEJM 2011

Bacon BR, et al. NEJM 2011

**RISPETTO ALLO STANDARD OF CARE, L'AGGIUNTA DI BOCEPREVIR PERMETTE DI RADDOPPIARE O TRIPPLICARE IL TASSO DI SVR RISPETTIVAMENTE NEI PAZIENTI NAIVE E NEI NON RESPONSIVI A PRECEDENTI TRATTAMENTI, ANCHE CON CICLI ABBREVIATI DI TERAPIA**

Analogamente, i tassi complessivi di risposta riportati dallo studio RESPOND-2 sono stati del 66% e del 59% nei due gruppi trattati con boceprevir e del 21% nei pazienti trattati con la duplice terapia ( $p < 0.001$ ) (2) (figura 1).

In seguito alla pubblicazione degli studi registra-

tivi, sono state condotte diverse analisi *post-hoc*, i cui risultati hanno contribuito a completare il profilo clinico della triplice terapia con boceprevir in un'ottica di ottimizzazione della risposta nel singolo paziente. E' stata infatti identificata una serie di predittori virali e dell'ospite in grado di influenzare sia gli *outcome* che la durata della terapia con boceprevir. Sono stati inoltre definiti i parametri per la definizione della risposta virologica in corso di trattamento da cui è derivato un nuovo lesico interpretativo che consente di affrontare la gestione clinica del paziente trattato con la triplice terapia con boceprevir:

- Risposta virologica rapida (RVR): HCV-RNA non rilevabile al termine del periodo di *lead-in* (settimana 4)
- Responsivo a IFN: riduzione  $\geq 1$  log dal basale dopo la fase di *lead-in*
- Scarsamente responsivo a IFN: riduzione  $< 1$  log dal basale dopo la fase di *lead-in*
- Risposta precoce (ER): HCV-RNA non rilevabile alla settimana 8 dopo l'aggiunta di boceprevir
- Risposta tardiva (LR): HCV-RNA rilevabile alla settimana 8 dopo l'aggiunta di boceprevir.

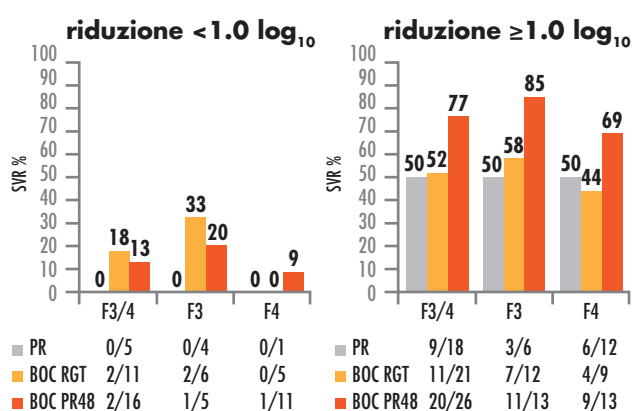
Sono state validate delle regole di interruzione del trattamento che consentono di evitare un'esposizione inutile ai farmaci, di prevenire lo sviluppo di mutazioni di resistenza e il risparmio di costi: la triplice terapia deve essere sospesa in caso di HCV-RNA  $\geq 100$  UI/ml alla settimana 12 e in caso di HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 nei pazienti con viremia  $< 100$  UI/ml alla settimana 12. E infine sono stati proposti algoritmi di trattamento per il paziente naive, per il paziente già trattato in precedenza e per il paziente cirrotico.

## La gestione clinica del paziente naive

L'analisi dei dati dello studio SPRINT-2 ha dimostrato che il polimorfismo di IL28B sembra avere scarsa influenza sul miglioramento della risposta nei pazienti con genotipo favorevole CC.

I dati relativi al 60% dei pazienti per cui erano disponibili i risultati del test genetico, dimostrano tassi di SVR sostanzialmente sovrapponibili nei pazienti trattati sia con boceprevir schema fisso (SVR 80%) sia con schema RGT (SVR 82%) sia con duplice terapia (SVR 79%). Tuttavia, il ruolo predittivo di

### Tassi di SVR nei pazienti naive in funzione della risposta alla fase di *lead-in* e allo stadio di fibrosi F3 e F4

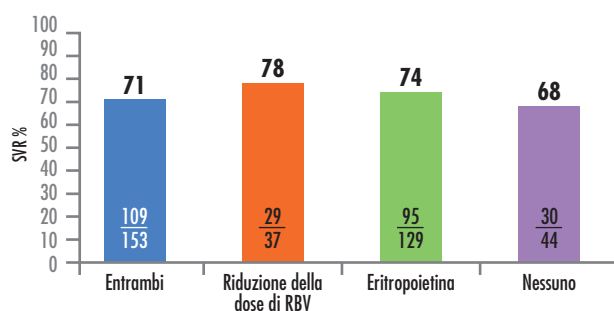


Bruno S, et al. J Hepatol 2012 (Epub ahead of print)

### FIGURA 2.

## LA RIDUZIONE DELLA VIREMIA $> 1$ LOG AL TERMINE DELLA FASE DI *LEAD-IN* È IL PIÙ IMPORTANTE FATTORE PREDITTIVO DI RISPOSTA ALLA TERAPIA CON BOCEPREVIR, ANCHE IN PRESENZA DI FIBROSI GRAVE

### Studio SPRINT-2: tassi di SVR rispetto al trattamento con eritropoietina e/o alla riduzione della dose di ribavirina



Sulkowski M, et al. EASL 2011

### FIGURA 3.

IL28B emerge invece nei sottogruppi di pazienti con genotipo CT (SVR del 71%, 65%, 28% rispettivamente) e TT (SVR del 59%, 55%, 27%) (1).

Anche la gravità della fibrosi pesa sulla risposta alla triplice terapia con boceprevir: i tassi di SVR nei pazienti con malattia lieve (F0-2) raggiungono il 67% con entrambi gli schemi di terapia con boceprevir, mentre si attestano sul 52% nel gruppo trattato con schema fisso e sul 41% nel braccio RGT (3). Nel braccio trattato con duplice terapia il tasso di SVR è stato invece pari al 38% indipendentemente dal grado di fibrosi, un dato che con una sotto-analisi è stato spiegato dalla presenza fortuita di un maggior numero di pazienti con genotipo IL28B CC nel gruppo di soggetti con fibrosi di grado avanzato (3).

Tuttavia, la riduzione della viremia di HCV  $\geq 1$  log dopo le 4 settimane di *lead-in* annulla lo svantaggio rappresentato dalla gravità della fibrosi: al termine delle 44 settimane di trattamento con triplice terapia sono stati infatti riportati dati di SVR del 77% nei pazienti con fibrosi F3-4, e più precisamente dell'85% nei pazienti con fibrosi F3 e del 69% nei pazienti con fibrosi F4 (figura 2).

Un altro fattore predittivo favorevole di risposta al basale è stato individuato nel genotipo 1b di HCV in cui sono state osservati tassi di SVR più elevati (73% vs 62% del genotipo 1a) (4).

L'insorgenza di anemia (Hb <10 g/dl) in corso di triplice terapia è associata a una maggiore probabilità di SVR (72% vs 58% nei pazienti non anemici dopo terapia con schema fisso) che rimane inalterata anche se le gestione dell'anemia può rendere necessarie la riduzione della dose di ribavirina o la somministrazione di eritropoietina (5) (figura 3).

Quanto ai fattori predittivi di risposta in corso di trattamento, è stato osservato che il 56% dei pazienti con risposta precoce (ER) a boceprevir ha raggiunto tassi di SVR dell'89% se trattati con lo schema fisso e del 91% con lo schema RGT, indicando che la presenza di HCV-RNA non rilevabile alla settimana 8 dopo l'introduzione di boceprevir è un momento fondamentale per decidere di abbreviare il ciclo della triplice terapia (figura 4, 5) (1).

Riassumendo, i fattori predittivi di risposta favorevole prima di iniziare il trattamento nel paziente naive con genotipo 1 di HCV sono (6):

## LA PRESENZA DI HCV-RNA NON RILEVABILE ALLA SETTIMANA 8 DOPO L'AGGIUNTA DI BOCEPREVIR ALLA DUPLICE TERAPIA CONSENTE DI DECIDERE DI ABBREVIARE LA DURATA DEL TRATTAMENTO NEI PAZIENTI NAIVE

### Studio SPRINT-2: tassi di SVR in base alla risposta precoce o alla risposta tardiva

% di pazienti con HCV-RNA negativo alla settimana 8 ed eleggibili al ciclo abbreviato di triplice terapia

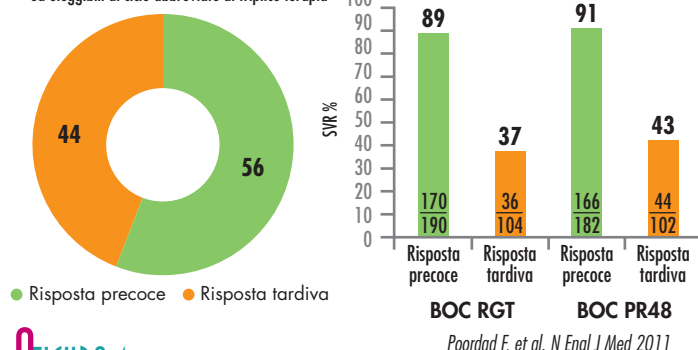


FIGURA 4.

### Proposta di algoritmo terapeutico per i pazienti naive F0-F3

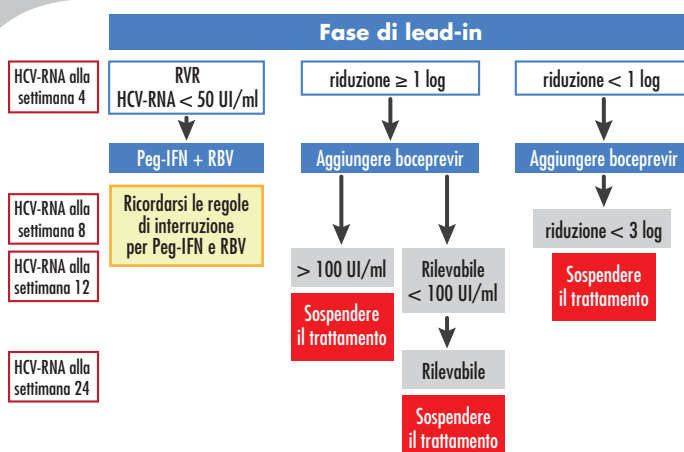


FIGURA 5.

Bruno S, Mangia A. Dig Liver Dis 2012, modificato

- Bassa carica virale al basale
- Polimorfismo di IL28B CC
- Genotipo 1b
- Assenza di cirrosi.

## La gestione clinica del paziente già trattato

Lo studio RESPOND-2 è stato condotto in pazienti che avevano recidivato dopo un ciclo di terapia standard e in pazienti che avevano ottenuto una risposta parziale in corso di trattamento con Peg-IFN e RBV (2).

I pazienti con risposta nulla a un precedente ciclo di terapia sono stati invece oggetto di indagine

dello studio PROVIDE che ha dimostrato anche in questo gruppo di pazienti il vantaggio offerto dalla triplice terapia con boceprevir (7). In questo studio, in cui sono confluiti i pazienti non responsivi del gruppo di controllo degli studi di fase II/III condotti con boceprevir, i pazienti con risposta nulla hanno ottenuto tassi di SVR del 40% in seguito al ritrattamento di triplice terapia con boceprevir (figura 6).

Le analisi dei dati dello studio RESPOND-2 hanno confermato la maggiore probabilità di ottenere SVR nei pazienti con genotipo 1b rispetto a quelli con genotipo 1a e il ruolo dell'anemizzazione come indicatore dell'esposizione a boceprevir e RBV (4, 5). Al contrario, non sono emerse differenze in termini di probabilità di raggiungere SVR rispetto al genotipo di IL28B (4).

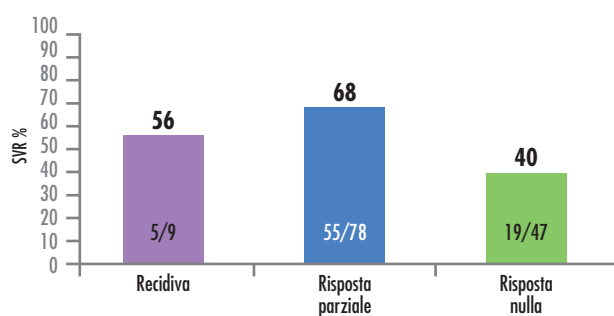
L'entità della fibrosi al basale ha invece un peso minore sulla probabilità di raggiungere SVR nei pazienti già trattati rispetto a quanto osservato nei pazienti naive.

I pazienti con fibrosi F0-2 hanno raggiunto tassi di SVR del 68% con lo schema fisso di triplice terapia e del 66% con lo schema RGT, mentre i tassi di SVR nei pazienti con fibrosi F3-4 sono stati del 68% e del 44%. Nel gruppo di controllo, la probabilità di raggiungere SVR è stata del 23% nei pazienti con fibrosi lieve e del 13% nei pazienti con fibrosi avanzata/cirrosi (2). Inoltre, le analisi effettuate in relazione alla risposta alla precedente terapia hanno evidenziato che l'introduzione di boceprevir determina nei pazienti con recidiva elevate probabilità di raggiungere SVR, indipendentemente dalla gravità della fibrosi al basale (4) (figura 7).

Nei pazienti già trattati, come già osservato nei pazienti naive, la riduzione  $\geq 1$  log alla settimana 4 risulta essere il predittore più determinante di risposta favorevole alla triplice terapia con boceprevir; in questo sottogruppo di pazienti le probabilità di SVR superano abbondantemente l'80% con lo schema fisso di triplice terapia anche in presenza di fibrosi avanzata (2) (figura 8).

Infine, l'analisi dei dati, dello studio RESPOND-2, ha dimostrato che nella metà dei pazienti non responsivi alla terapia standard è possibile ridurre la durata della triplice terapia senza compromettere il raggiungimento di elevati tassi di risposta:

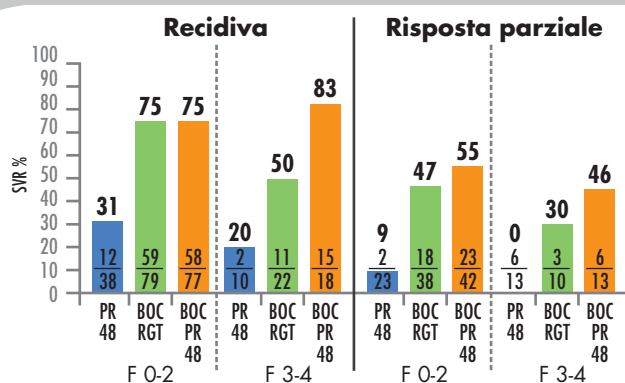
Studio PROVIDE: tassi di SVR nei pazienti con risposta nulla a un precedente ciclo di terapia con Peg-IFN e RBV



Bronowicki JP, et al. EASL 2012

FIGURA 6.

Studio RESPOND-2: tassi di SVR in funzione dello stadio di fibrosi e della risposta storica



Bruno S, et al. EASL 2011

FIGURA 7.

**LA TRIPLICE TERAPIA CON BOCEPREVIR GARANTISCE NEI PAZIENTI NON RESPONSIVI ALLA TERAPIA STANDARD ELEVATE PROBABILITÀ DI RISPOSTA, SUPERIORI NEI PAZIENTI CON RECIDIVA E PARI AL 40% NEI PAZIENTI CON RISPOSTA NULLA**

32 settimane di terapia dall'introduzione di boceprevir sono state sufficienti a determinare tassi di SVR pari all'86% nei pazienti con ER (HCV-RNA non rilevabile alla settimana 8) (2) (figura 9).

Il fattore predittivo di risposta favorevole prima di iniziare il trattamento nel paziente già trattato con genotipo 1 di HCV è (6):

- Recidiva a precedente trattamento.

## Il ruolo della fase di lead-in

Il periodo di *lead-in* è stato adottato negli studi con boceprevir sulla scorta delle evidenze dei risultati dello studio IDEAL che dimostravano come la riduzione di HCV-RNA <1 log alla settimana 4 fosse in grado di individuare i pazienti che presentano minori probabilità di raggiungere SVR (4).

Lo studio SPRINT-2 ha successivamente confermato la stretta correlazione tra sensibilità alla terapia standard e probabilità di raggiungere SVR nei pazienti trattati con boceprevir (1). Di conseguenza, la fase di *lead-in* prima dell'introduzione di boceprevir ha essenzialmente lo scopo di identificare i pazienti poco sensibili all'azione di Peg-IFN per minimizzare il rischio di sviluppare mutazioni di resistenza e selezionare i pazienti con maggiori probabilità di risposta.

La fase di *lead-in* consente quindi di valutare nel paziente il rischio di sviluppare resistenza prima di esporre il paziente a boceprevir, poiché la scarsa risposta all'interferone è associata a un aumento della percentuale di mutazioni di resistenza sia nei pazienti naive che nei pazienti già trattati (1, 2). Diversi studi hanno dimostrato che nel paziente immunocompetente lo sviluppo di mutazioni di resistenza in corso di trattamento con DAA di prima generazione ha un impatto clinico irrilevante poiché tali mutazioni non vengono archiviate e sono rimosse dal sistema immunitario alla sospensione dei DAA (8).

Qualunque sia il significato clinico della resistenza, il dato descritto è utile per evidenziare che l'attività anti-virale dei DAA di prima generazione è direttamente correlata all'efficacia del *driver* e che, quindi, la sensibilità all'interferone è indice del successo della triplice terapia.

Un'ulteriore conferma del ruolo della fase di *lead-in* proviene dall'analisi dei dati degli studi SPRINT-

## I TASSI DI SVR NEI PAZIENTI GIÀ TRATTATI CHE RAGGIUNGONO DOPO IL LEAD-IN UNA RIDUZIONE $\geq 1$ LOG, SUPERANO L'80% INDIPENDENTEMENTE DALLA GRAVITÀ DELLA FIBROSI COME NEI NAIVE

Tassi di SVR nei pazienti già trattati in funzione della risposta alla fase di *lead-in* e allo stadio di fibrosi F3 e F4

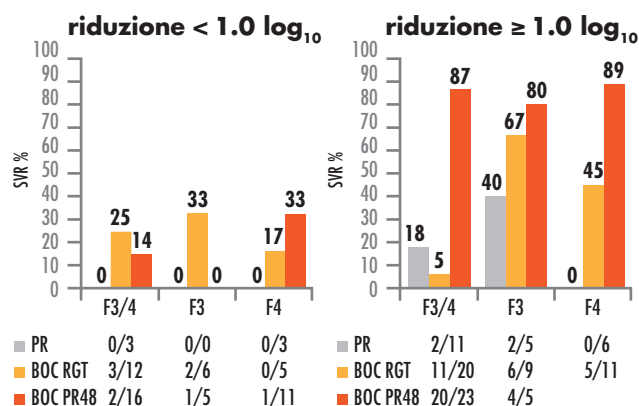


FIGURA 8.

Bruno S, et al. J Hepatol 2012 (Epub ahead of print)

## Proposta di algoritmo terapeutico per i pazienti precedentemente trattati F0-F3

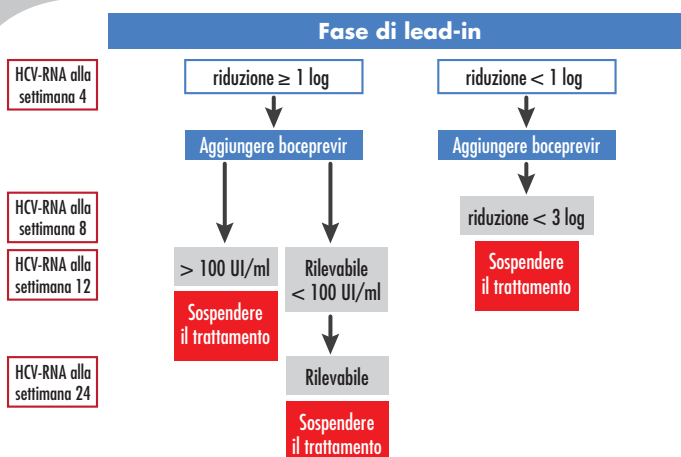


FIGURA 9.

Bruno S, Mangia A. Dig Liver Dis 2012, modificato

2 e RESPOND-2, che stabilisce come la riduzione della viremia di HCV  $\geq 1$  log alla settimana 4 di trattamento sia il più forte predittore di SVR, tanto da eliminare l'effetto della presenza di predittori ne-

## Fattori predittivi di risposta alla triplice terapia pre e durante trattamento

SPRINT-2			RESPOND-2		
Effetto	OR (IC 95%)	p	Effetto	OR (IC 95%)	p
HCV-RNA basale, $\leq 400.000$ vs $> 400.000$	8.4 (1.0-68.6)	.046	HCV-RNA basale, $\leq 800.000$ vs $> 800.000$	2.3 (0.7-7.9)	.20
Declino HCV-RNA settimana 4, $\geq 1$ vs $< 1 \log_{10}$	8.2 (4.5-15.0)	$< .0001$	Declino HCV-RNA settimana 4, $\geq 1$ vs $< 1 \log_{10}$	2.7 (1.2-5.7)	.01
Cirrosi, no vs si	3.5 (1.1-11.3)	.04	Cirrosi, no vs si	2.1 (0.8-5.7)	.16
BMI, $\leq 30$ vs $> 30$	2.5 (1.4-4.2)	.001	BMI, $\leq 30$ vs $> 30$	1.4 (0.7-2.8)	.35
Genotipo, 1b vs 1a/altri	2.1 (1.2-3.6)	.01	Genotipo, 1b vs 1a/altri	1.2 (0.6-2.4)	.54
Genotipo IL-28B, CC vs TT	1.2 (0.6-2.7)	.59	Genotipo IL-28B, CC vs TT	1.3 (0.4-5.0)	.65
			Precedente risposta, recidiva vs non risposta	2.2 (1.1-4.4)	.02

**TABELLA 1.**

Da Poordad F, et al Gastroenterology 2012

gativi di risposta al basale sia nei pazienti naive che in quelli precedentemente trattati (6) (tabella 1). Sempre sulla base della concordanza emersa dalle analisi dei dati dello studio IDEAL, è stato infatti dimostrato che il declino  $< 1$  log alla settimana 4 è un predittore negativo di risposta alla settimana 12, evidenziando una correlazione significativa tra i pazienti che riportano la caduta  $< 1$  log alla settimana 4 e quelli con riduzione di HCV-RNA  $< 2$  log alla settimana 12 (89% e 91% rispettivamente) (4). Infine un'analisi *post-hoc* sui dati degli studi SPRINT-2 e RESPOND-2 relativi ai pazienti risultati insensibili all'IFN ha dimostrato che la riduzione di HCV-RNA  $< 3$  log alla settimana 8 è un predittore di risposta nulla con un va-

lore predittivo negativo del 100% (3).

Nell'ottica di ottimizzazione terapeutica, l'interpretazione del dato virologico al termine della fase di *lead-in* assume quindi un particolare significato nella pratica clinica in quanto in grado di orientare la scelta terapeutica nel singolo paziente in una fase molto precoce del trattamento.

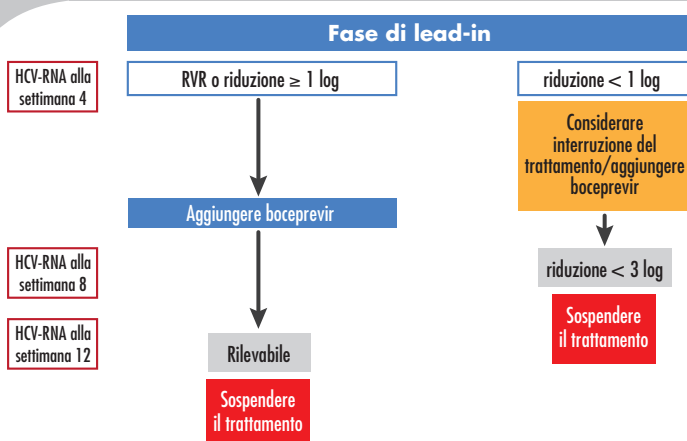
Lo studio SPRINT-2 ha evidenziato tassi di SVR sovrapponibili nei pazienti dei tre gruppi di trattamento con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 4; i tassi di SVR nei pazienti con RVR sono stati infatti del 97% nel gruppo trattato con duplice terapia e dell'89-90% nei gruppi in cui è stato introdotto boceprevir (1).

Ciò significa che nei pazienti che hanno un vantaggio biologico importante, dato dalla presenza contemporanea di più fattori pre-trattamento favorevoli, è possibile continuare la duplice terapia con un'elevata probabilità di ottenere la risposta virologica sostenuta.

La fase di *lead-in* è utile anche per sostenere la decisione terapeutica in situazioni in cui occorre valutare con estrema attenzione la probabilità di ottenere SVR rispetto al il rischio di sviluppare effetti collaterali come nel paziente cirrotico (figura 10). Cumulando i dati dei pazienti naive e già trattati in questa popolazione di pazienti, il 14% dei cirrotici scarsamente responsivi all'IFN (HCV-RNA  $< 1$  log alla settimana 4) ha raggiunto SVR, mentre la percentuale dei pazienti responsivi a IFN alla settimana 4 è stata dell'81% (3).

Infine la fase di *lead-in*, può permettere di ridefinire con maggiore sicurezza la probabilità di raggiungere SVR anche se non si conosce la precedente sto-

### Proposta di algoritmo terapeutico per i pazienti con cirrosi (naive e precedentemente trattati)



**FIGURA 10.**

Bruno S, Mangia A. Dig Liver Dis 2012, modificato



ria terapeutica del paziente, evenienza che nella pratica quotidiana riguarda 9 pazienti su 10. Nello studio RESPOND-2, sembra esserci una corrispondenza tra i tassi di SVR ottenuti in base alla risposta storica e quelli relativi alla caduta virologica alla quarta settimana, come se i pazienti con recidiva al precedente trattamento fossero all'incirca gli stessi pazienti che raggiungono SVR in seguito alla riduzione di HCV-RNA  $\geq 1$  log alla settimana 4 (2) (figura 11).

Se si combinano i dati, si può tuttavia osservare che il tasso di SVR ottenuto sulla base della risposta storica si riduce nei pazienti che hanno avuto una risposta parziale dal 36,5% al 31% e si dimezza nei pazienti con recidiva (72% vs 37%) in caso di caduta  $< 1$  log. Al contrario, nei pazienti con precedente risposta i tassi di SVR passano dal 36,5% al 61 e dal 72 all'81% nei pazienti con precedente recidiva se rispondono alla terapia con IFN. Ciò significa, che la fase di *lead-in* offre ai clinici la possibilità di ridefinire il paziente *relapser* in un caso su 5 e il paziente con risposta parziale 6 volte su 10.

I fattori predittivi di SVR nei pazienti scarsamente responsivi all'IFN sono:

- Genotipo 1b
- Fibrosi F0-2 al basale
- Bassa carica virale al basale
- HCV-RNA non rilevabile alla settimana 8.

### Studio RESPOND-2: corrispondenza tra tassi di SVR relativi alla risposta storica e tassi di SVR relativi alla risposta alla settimana 4

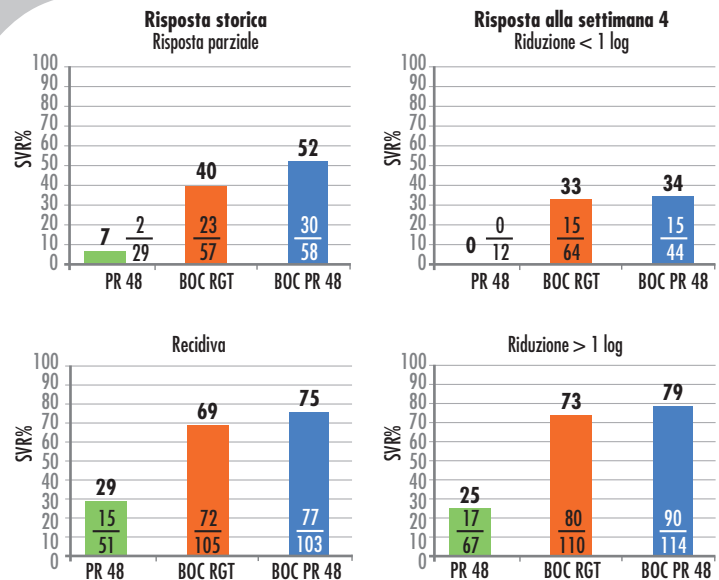


FIGURA 11.

Bacon BR, et al. *N Engl J Med* 2011

**L'INTERPRETAZIONE DEL DATO VIROLOGICO AL TERMINE DEL LEAD-IN È IN GRADO DI ORIENTARE LA SCELTA TERAPEUTICA NEL SINGOLO PAZIENTE IN UNA FASE MOLTO PRECOCE DEL TRATTAMENTO CON TRIPLICE TERAPIA**

## BIBLIOGRAFIA

1. Poordad F, et al. SPRINT-2. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-206.
2. Bacon BR, et al. RESPOND-2. Boceprevir for previously treated patients. *N Engl J Med* 2011; 364:1207-17.
3. Bruno S, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with genotype-1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. *J Hepatol* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.020>.
4. Bruno S, Mangia A. Futility of antiviral treatments for hepatitis C: an evolving concept entering the direct antiviral agents era. *Dig Liver Dis* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.09.011>.
5. Sulkowski MS, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous treatment-failure patients. *EASL 2011*. Disponibile su: <http://www.natap.org>.
6. Poordad F, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology*. 2012; 143:608-618.
7. Bronowicki JP, et al. PROVIDE interim results: substantial proportion of genotype 1 HCV previous Peg-IFN/RBV null responders achieved SVR upon retreatment with boceprevir plus Peg-IFN/RBV. *EASL 2012*. Disponibile su: <http://clinicaltrials.gov>.
8. Aghemo A, et al. Directly acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: unresolved topics from registration trials. *Dig Liver Dis*. 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.05.002>.

## PROSPETTIVE FUTURE NELLA TERAPIA DEL PAZIENTE COINFETTO HIV-HCV

**Renato Maserati** Clinica di Malattie Infettive, Fondazione IRCCS, "Policlinico S. Matteo", Pavia

### I nuovi antivirali ad azione diretta (DAA) e la sfida della coinfezione HIV/HCV

Recenti dati epidemiologici indicano che circa 33 milioni di persone sono ad oggi affette dal virus dell'HIV e di queste, circa 4-5 milioni presentano una coinfezione con il virus dell'epatite C. Questo in ragione del fatto che le vie di trasmissione dei virus HIV e HCV possono risultare spesso comuni. La coinfezione HIV-HCV raggiunge tassi più elevati nei Paesi dove l'acquisizione di HIV avviene pre-

valentemente per via iniettiva (tossicodipendenti). Infatti, in alcuni stati europei, il 70% dei pazienti con nuova diagnosi di HIV presenta allo stesso tempo coinfezione con il virus dell'epatite C.

L'ampia coorte europea EUROSIDA ha evidenziato come tre quarti dei pazienti HIV-positivi, con positività anche per gli anticorpi anti-HCV, presentino livelli rilevabili di HCV-RNA. La maggior parte di questi soggetti ha acquisito inizialmente la sola infezione da HCV, spiegando in tal modo il basso tasso di non-rilevabilità di HCV o di "clearance" dell'infezione.

Oggi l'epatopatia rappresenta, in molte coorti di pazienti HIV-positivi e con AIDS, la prima causa di morte non-AIDS associata e malgrado ciò, solo un quarto dei pazienti coinfezati riceve una terapia anti-HCV.

Prima della disponibilità dei DAA di prima generazione, come boceprevir (BOC), la coinfezione HIV-HCV era considerata una patologia particolarmente difficile da trattare.

Come sottolinea il dottor **Renato Maserati**, del Policlinico San Matteo di Pavia, grazie a questi nuovi farmaci, esiste oggi la possibilità di ottenere un aumento significativo delle percentuali di guarigione dell'infezione da HCV, anche nei pazienti coinfezati.

In quest'ambito le problematiche cliniche da affrontare sono legate alla più veloce progressione clinica della malattia epatica ed alla minor risposta alla terapia interferonica.

Da un punto di vista farmacologico, ci si deve inoltre confrontare con un complesso profilo di interazioni, con problemi di *safety*, con una difficile aderenza legata al numero di compresse ed all'impatto di eventuali comorbidità.

#### Effetto della cosomministrazione di boceprevir sulla farmacocinetica di ATV/r, LPV/r e DRV/r

Farmaco cosomministrato	Rapporto stimato del farmaco cosomministrato (in combinazione o da solo) GMR (IC 90%)		
	AUC <sub>0-ultima</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>
Atazanavir (ATV)	0.65 (0.55, 0.78)	0.75 (0.64, 0.88)	0.51 (0.44, 0.61)
Lopinavir (LPV)	0.66 (0.60, 0.72)	0.70 (0.65, 0.77)	0.57 (0.49, 0.65)
Darunavir (DRV)	0.56 (0.51, 0.61)	0.64 (0.58, 0.71)	0.41 (0.38, 0.45)

La cosomministrazione di BOC riduce l'esposizione di ATV, LPV e DRV rispettivamente del 35%, 34% e 44% e riduce la loro concentrazione di valle rispettivamente del 49%, 43% e 59%. La C<sub>min</sub> di ATV si è ridotta da 693 ng/ml a 357 ng/ml; la C<sub>min</sub> di LPV si è ridotta da 6.730 ng/ml a 3.805 ng/ml; la C<sub>min</sub> di DRV si è ridotta da 3.220 ng/ml a 1.321 ng/ml.

IC 90% = Intervallo di confidenza al 90%

**Q** **TABELLA 1.**

Hulskotte E et al., 19<sup>th</sup> CROI; Seattle, 2012. Abst. 771LB

**I NUOVI ANTIVIRALI ANTI-HCV AD AZIONE DIRETTA COME BOCEPREVIR OFFRONO LA POSSIBILITÀ DI MIGLIORARE LE PERCENTUALI DI GUARIGIONE DELL'INFEZIONE DA HCV ANCHE NEI PAZIENTI COINFETTI**

## Interazioni farmacologiche tra DAA e farmaci antiretrovirali

Per quanto concerne la tematica relativa alle interazioni farmacologiche, ad oggi sono state valutate le interazioni tra boceprevir ed i più comuni inibitori della proteasi utilizzati per la terapia antiretrovirale (ATV, LPV e DRV), tutti somministrati in combinazione a basse dosi di ritonavir, un potente inibitore del CYP3A4, prescritto come *booster* farmacocinetico.

Per la comune via metabolica coinvolta nella loro eliminazione (citocromo P450) la somministrazione concomitante di BOC e ATV/r, LPV/r e DRV/r (inibitori del citocromo P450 e della P-glicoproteina) ha determinato la riduzione dei livelli dei farmaci antiretrovirali e di BOC in volontari sani (1).

L'uso concomitante di BOC con ATV/r, LPV/r, DRV/r non è quindi raccomandato (tabella 1). Altri studi hanno, inoltre, dimostrato come la somministrazione di BOC e dell'NNRTI efavirenz (EFV) determini una riduzione dell'AUC, della C<sub>max</sub> e della C<sub>min</sub> di BOC, mentre i livelli dell'AUC e della C<sub>max</sub> di EFV aumentano rispettivamente del 20% e dell'11% (2).

La somministrazione di BOC ed EFV non è, quindi, raccomandata (tabella 2).

In termini di interazioni, tra i farmaci antiretrovirali raccomandati per la terapia antiretrovirale di prima linea, un'eccezione è rappresentata dall'inibitore dell'integrasi raltegravir (RAL), il quale non richiede alcun aggiustamento di dosaggio quando viene somministrato con BOC (tabella 3).

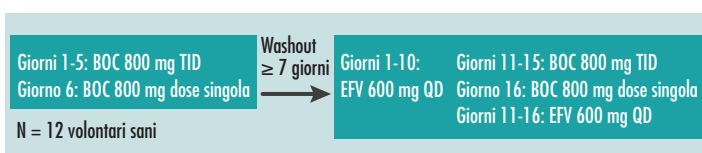
È stato condotto uno studio randomizzato in 24 volontari sani, di confronto tra BOC 800 mg TID somministrato per 10 giorni in associazione ad una dose singola di RAL 400 mg al decimo giorno, seguita da un periodo di *washout*, con successiva somministrazione di una dose singola di RAL 400 mg sino al 38° giorno o lo stesso schema terapeutico, ma con ordine inverso.

Tale studio non ha evidenziato interazioni significative tra BOC e RAL.

L'inibitore dell'integrasi ha dimostrato, quindi, di essere adatto alla somministrazione con regimi anti-HCV che comprendono BOC (3).

## RALTEGRAVIR È L'UNICO FARMACO ANTIRETROVIRALE RACCOMANDATO DI PRIMA LINEA ADATTO ALLA COSOMMINISTRAZIONE CON BOCEPREVIR

### Effetto della somministrazione di boceprevir ed EFV



	Trattamento	Media LS <sup>a</sup>	Ratio stimata, % (IC 90%)
<b>Effetto di EFV (600 mg QD) su BOC (800 mg qd)</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	BOC	2038	92 (78-108)
	BOC + EFV	1871	
AUC (0-8hr) (ng-hr/ml)	BOC	6913	81 (75-89)
	BOC + EFV	5630	
C <sub>min</sub> (ng/ml)	BOC	94,4	56 (42-74)
	BOC + EFV	52,5	
<b>Effetto di BOC (800 mg qd) su EFV (600 mg QD)</b>			
C <sub>max</sub> (ng/ml)	EFV	4573	111 (102-120)
	EFV + BOC	5077	
AUC (0-24hr) (ng-hr/ml)	EFV	78667	120 (115-126)
	EFV + BOC	94655	

<sup>a</sup> Media geometrica basata sul modello (minimi quadrati)

Kassera C et al., 18<sup>th</sup> CROI; Boston, 2011. Abst. 118

### TABELLA 2.

### Boceprevir: interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali

Antiretrovirale	Raccomandazione
Atazanavir/r	In generale non raccomandato; secondo EMA può essere considerato solo caso per caso se il paziente non presenta resistenza progressa ad HIV ed è soppresso
Darunavir/r	Non raccomandati
Fosamprenavir/r	
Lopinavir/r	
Efavirenz	Non raccomandato
Raltegravir	Non è richiesto alcun aggiustamento di dose

Hulskotte E et al., 19<sup>th</sup> CROI; Seattle, 2012. Abst. 771LB  
De Kanter C et al., 19<sup>th</sup> CROI; Seattle, 2012. Abst. 772LB

### TABELLA 3.

## Raltegravir: efficacia e sicurezza a lungo termine

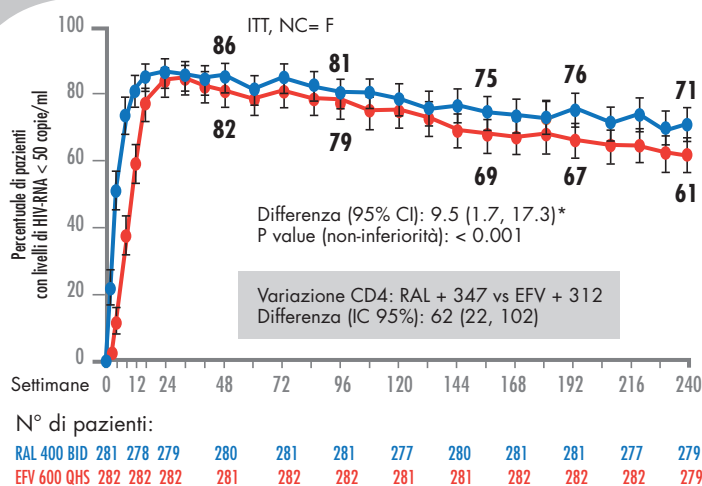
La scelta dell'inibitore dell'integrasi come farmaco di prima linea per il trattamento dell'infezione da HIV si basa su una serie consistente di dati che ne confermano l'efficacia a lungo termine in tutte le linee terapeutiche e nelle diverse fasi dell'infezione,

confermando il suo ruolo chiave come farmaco di riferimento nella terapia antiretrovirale (4-6).

Di recente, lo studio STARTMRK, condotto in pazienti naive, ha evidenziato la non-inferiorità di un regime basato su RAL + tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) rispetto ad uno contenente EFV + tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) (4-5).

Nell'ambito di un *follow-up* a lungo termine (240 settimane, 5 anni), raltegravir ha dimostrato un'efficacia superiore in termini di percentuale di pazienti che hanno raggiunto la soppressione della carica virale ed in termini di recupero immunologico (4-5) (figura 1).

### Studio STARTMRK: dati a 5 anni



Rockstroh JK et al, XIX IAC, Washington 2012, Abstract LBPE19

## FIGURA 1.

### Efficacia virologica (% HIV-RNA < 50 copie/ml) in relazione alla presenza o assenza di coinfezione

Coinfezione epatica	STARTMRK Sett. = 240		BENCHMRK-1 & 2 Sett. = 156	
	RAL#	EFV#	RAL*	PBO*
Si	90.9 (58.7, 99.8)	91.7 (61.5, 99.8)	62.3 (49.0, 74.4)	14.7 (5.0, 31.1)
No	89.1 (84.1, 93.0)	80.0 (73.8, 85.3)	57.9 (52.4, 63.2)	26.3 (19.9, 33.5)

<sup>§</sup> Approccio Observed Failure (OF): solo le interruzioni dovute a mancanza di efficacia vengono considerate fallimenti. # Con tenofovir + FTC. \* Con terapia di background ottimizzata. PBO = placebo

Rockstroh J, et al. 52 ICAAC, San Francisco 2012, Abstract H-885

## TABELLA 4.

## L'EFFICACIA E IL PROFILO DI SAFETY A LUNGO TERMINE DI RALTEGRAVIR SONO STATI CONFERMATI ANCHE NEI PAZIENTI COINFETTI HIV/HCV/HBV

## Studi STARTMRK e BENCHMRK: efficacia e safety di raltegravir nella coinfezione

L'efficacia ed il buon profilo di sicurezza e tollerabilità a lungo termine di RAL trovano una conferma anche nell'analisi del sottogruppo di pazienti con coinfezione arruolati negli studi STARTMRK e BENCHMRK-1 & 2, condotti in soggetti *naive* ed *experienced* rispettivamente.

Nell'ambito dello studio STARTMRK è stato valutato il confronto tra il braccio RAL + TDF/FTC ed il braccio EFV + TDF/FTC, mentre nello studio BENCHMRK-1 & 2 il confronto avveniva tra RAL e placebo, entrambi associati ad un OBR (regime di *background* ottimizzato composto da farmaci diversi da soggetto a soggetto).

La maggior parte dei pazienti arruolati era di sesso maschile, con un'età media di 37 anni nello studio STARTMRK e di 45 anni negli studi BENCHMRK.

I pazienti con coinfezione cronica HIV/HBV ed HIV/HCV venivano arruolati solo se non presentavano epatite attiva grave (aumento di ALT o AST > 5 volte il limite di normalità). La coinfezione da HBV era definita con la presenza della positività dell'HBsAg, mentre la coinfezione da HCV come positività dell'HCV-RNA tramite PCR e positività agli anticorpi anti-HCV negli studi BENCHMRK-1 & 2. Nell'ambito dello studio STARTMRK, nel gruppo dei pazienti con coinfezione in trattamento con RAL, il 72.2% (13 pazienti) presentava una coinfezione HIV/HBV e il 27.7% (5 pazienti) una coinfezione HIV/HCV.

Nel gruppo in terapia con EFV il 56.3% (9 pazienti) presentava solo la coinfezione HIV/HBV, il 37.5% (6 pazienti) la coinfezione HIV/HCV ed il 6.3% (1 paziente) aveva la triplice coinfezione HIV/HCV/HBV.

I risultati confermano come sia i pazienti coinfeziti, che quelli senza coinfezione, ottengano una percentuale simile di soppressione virologica (HIV-RNA < 50 copie/ml). Infatti, nello studio STARTMRK nel braccio in terapia con RAL, il 90.9% dei coinfeziti e l'89.1% dei monoinfeziti hanno raggiunto una carica virale < 50 copie/ml alla settimana 240. Nel braccio in terapia con EFV, le percentuali sono state rispettivamente del 91.7% e dell'80% (tabella 4).

Negli studi BENCHMRK-1 & 2 è stato dimostrato come il 62.3% dei soggetti coinfeziti ed il 57.9% dei monoinfeziti HIV in trattamento con RAL abbia ottenuto, nell'arco di un follow-up di 156 settimane, la soppressione virologica. Nel braccio di confronto, solo il 14.7% ed il 26.3% dei pazienti che ricevevano il placebo hanno raggiunto questo risultato (tabella 4).

Per quanto concerne il profilo di tollerabilità, RAL è stato generalmente ben tollerato. L'incremento degli enzimi epatici di grado 2-4 negli studi STARTMRK e BENCHMRK-1 & 2, è stato più comune nei pazienti coinfeziti rispetto ai pazienti monoinfeziti HIV in entrambi i gruppi di trattamento, mostrando basse percentuali di incremento di ipertransaminasemia di grado 4 (tabella 5) (7).

Questi dati sono stati confermati anche a livello nazionale da un gruppo collaborativo dell'Istituto Superiore di Sanità, il quale ha pubblicato uno studio, condotto in 107 pazienti coinfeziti e 168 non coinfeziti, che conferma come la risposta viroimmunologica dei regimi contenenti RAL, non venisse influenzata negativamente dalla presenza di coinfezione HIV/HBV o HIV/HCV. I pazienti coinfeziti e non coinfeziti, infatti, dimostravano una risposta viroimmunologica simile (figure 2 e 3) e tassi di discontinuazione confrontabili.

La probabilità cumulativa di sviluppare nuovi eventi avversi epatici severi è risultata più comune nei pazienti coinfeziti, ma senza determinare un incremento del rischio di interruzione del trattamento (8).

## LA RISPOSTA VIROIMMUNOLOGICA DEI REGIMI RALTEGRAVIR-BASED NON VIENE INFLUENZATA NEGATIVAMENTE DALLA PRESENZA DI COINFEZIONE EPATICA

### Alterazioni di laboratorio

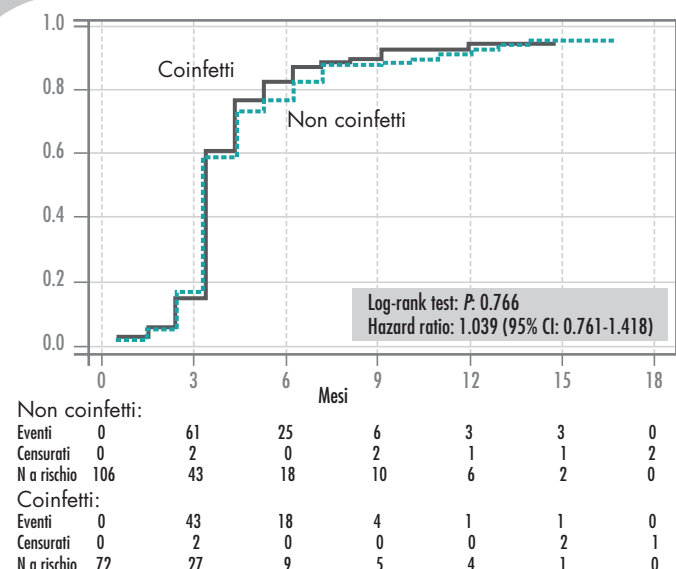
	STARTMRK, Sett. = 240				BENCHMRK-1&2, Sett. = 156				
	Epatite B/C+		Epatite B/C-		Epatite B/C+		Epatite B/C-		
	RAL N=18	EFV N=16	RAL N=263	EFV N=266	RAL N=77	PBO N=37	RAL N=385	PBO N=200	
	%	%	%	%	%(tasso†)	%(tasso†)	%(tasso†)	%(tasso†)	
<b>AST</b>	<b>Grado</b>								
2.6 - 5.0 x ULN	2	11.1	18.8	7.2	9.9	18.2 (7.7)	10.8 (9.3)	7.8 (3.5)	8.0 (5.7)
5.1 - 10.0 x ULN	3	5.6	0	4.6	3.0	9.1 (3.8)	2.7 (2.3)	3.4 (1.5)	3.0 (2.1)
> 10.0 x ULN	4	5.6	6.3	0.8	0	2.6 (1.1)	0	0.3 (0.1)	1.5 (1.1)
<b>ALT</b>									
2.6 - 5.0 x ULN	2	38.9	12.5	9.1	11.8	23.4 (9.9)	10.8 (9.3)	8.3 (3.7)	9.5 (6.8)
5.1 - 10.0 x ULN	3	0	6.3	1.9	1.9	10.4 (4.4)	8.1 (7.0)	3.6 (1.6)	1.5 (1.1)
> 10.0 x ULN	4	5.6	6.3	1.5	0.4	3.9 (1.6)	0	0.8 (0.3)	2.0 (1.4)

† per anni-persona a rischio (PYR). La maggior parte delle variazioni degli enzimi epatici si è sviluppata nelle prime 48 settimane, con aumenti ulteriori minimi (dati non mostrati).

### Q. TABELLA 5.

Rockstroh J, et al. 52 ICAAC, San Francisco 2012, Abstract H-885

### Efficacia virologica nei pazienti coinfeziti e non coinfeziti



Probabilità cumulativa del raggiungimento della soppressione di HIV-RNA (< 50 copie/ml) al follow up (mesi 0-18)

### Q. FIGURA 2.

Weimer LE et al, J. Antimicrob Chemother 2013 Jan; 68(1):193-9

### Risposta immunologica nei pazienti coinfecti e non coinfecti

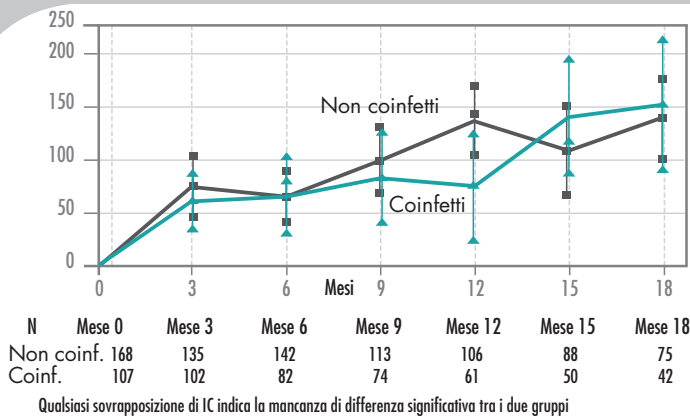


FIGURA 3

Weimer LE et al, J. Antimicrob Chemother 2013 Jan; 68(1):193-9

### Disegno dello studio nei pazienti coinfecti in triplice terapia anti-HCV

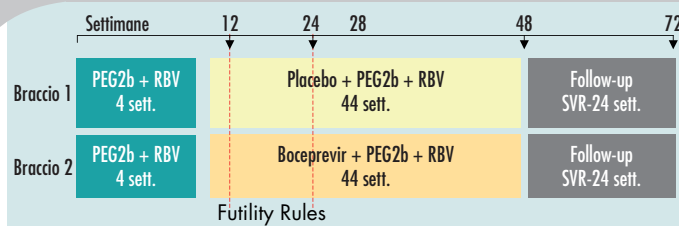
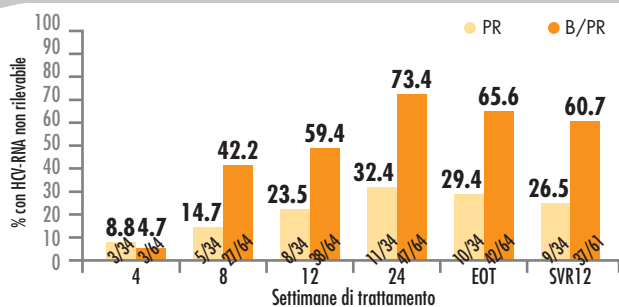


FIGURA 4

Sulkowski M, et al. 19th CROI, Seattle 2012. Abstract 47

### Risposta virologica nel tempo<sup>†</sup>



<sup>†</sup> 3 pazienti non viremia non rilevabile al follow up 4 non hanno raggiunto il FW12 e non sono stati inclusi nell'analisi di SVR12

FIGURA 5

Sulkowski M, et al. 19th CROI, Seattle 2012. Abstract 47

**NELLO STUDIO CONDOTTO IN PAZIENTI COINFETTI, IL 60.7% HA OTTENUTO L'SVR12 NEL GRUPPO TRIPLICE TERAPIA VERSO 26.5% NEL GRUPPO DUPLICE TERAPIA**

### "Pill burden" e preferenze del paziente

Dal punto di vista pratico, l'impostazione della terapia di combinazione basata su Peg-IFN + RBV + DAA nei pazienti coinfecti comporta un problema relativo al carico di compresse ("pill burden") e di più somministrazioni giornaliere.

Può in questo scenario, la monosomministrazione giornaliera dei farmaci antiretrovirali rivestire lo stesso valore che sembra avere in altri ambiti?

Uno studio ha evidenziato come siano diversi i fattori che influenzano la preferenza del paziente per i regimi QD e come non tutti i regimi siano adatti alla monosomministrazione giornaliera.

La preferenza per i regimi QD è evidente nel caso in cui la terapia preveda meno di 4 compresse/die; in caso contrario, e quindi, con un numero superiore di compresse, la preferenza non risulta essere così evidente o viene addirittura espresso parere positivo per i regimi BID (9).

### Update sulla gestione del paziente coinfecto HIV/HCV

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi STARTMRK e BENCHMRK-1 & 2, è stato condotto uno studio di fase II sulla valutazione della terapia con BOC+ Peg-IFN alfa 2b + RBV in pazienti HIV-positivi con coinfezione.

I soggetti arruolati erano virosoppressi (HIV-RNA < 50 copie/ml), con un buon profilo immunitario (conta mediana dei CD4 > 500 cellule/mm<sup>3</sup>), con infezione da HCV genotipo 1 e naive alla terapia anti-HCV.

Il disegno dello studio riportato dalla figura 4 prevedeva che, dopo una fase iniziale di lead-in di 4 settimane, nella quale i 100 pazienti arruolati ricevevano Peg-IFN 1.5 mcg/kg/sett + RBV 600-1400 mg/die, questi venissero successivamente randomizzati 2:1 all'aggiunta di BOC 800 mg TID (B/PR) o di un placebo (PR) fino alla settimana 48.

Seguiva poi una fase di follow up di 24 settimane. Lo studio ha applicato le futility rules o regole di interruzione, a 12 e 24 settimane.

Ai pazienti del braccio di controllo, che presentavano alla settimana 24 un HCV-RNA ≥ LLOQ (lower limit of quantification), veniva offerta la possibilità di entrare in aperto nel braccio con la triplice terapia.

Sono stati confrontati 64 pazienti trattati con BOC verso 34 nel braccio di controllo (randomizzazione 2:1). Le caratteristiche al basale dei pazienti risultavano omogenee nei due bracci di trattamento.

I genotipi 1a e 1b erano numericamente sovrapponibili, un'alta viremia HCV era presente nell'88% dei casi ed i pazienti di entrambi i gruppi di trattamento presentavano una buona condizione immunologica con una conta mediana dei CD4 > 500 cellule/mmc. Le 48 settimane di terapia sono state completate dal 63% dei pazienti del gruppo B/PR e dal 35% del gruppo PR. Il 12% dei pazienti con placebo ha utilizzato il crossover a BOC in aperto. Il tasso di interruzione è risultato pari al 38% nel gruppo B/PR vs il 53% nel gruppo PR. Alla fine del periodo di trattamento (EOT), i pazienti nel braccio con la triplice terapia hanno raggiunto una percentuale di soppressione virologica nel 65.6% verso il 29.4% nei pazienti in trattamento con la duplice terapia.

L'analisi *ad interim* della risposta virologica sostenuta a 12 settimane dalla fine del trattamento (SVR12) mostra un'ampia differenza tra i due gruppi; il 60.7% ha ottenuto l'SVR12 nel gruppo della triplice terapia verso il 26.5% nel gruppo della duplice terapia (figura 5). La percentuale di SVR12 è stata simile con tutti i regimi antiretrovirali utilizzati, pur notando che in alcuni sottogruppi di trattamento i pazienti erano in numero piuttosto esiguo (tabella 6). Questo dato evidenzia le possibili differenze tra i dati farmacologici ottenuti nel volontario sano rispetto al paziente HIV-positivo. Tuttavia vanno tenute in considerazione e restano valide le raccomandazioni relative alle combinazioni ed alle interazioni farmacologiche tra BOC ed i farmaci anti-HIV, così come già sottolineato.

L'analisi dei pazienti che hanno fallito il controllo dell'infezione da HIV mostra una bassa probabilità di andare incontro al *breakthrough* virologico (definito come HIV-RNA > 50 copie/ml in 2 visite consecutive). In totale si sono verificati 7 casi di *breakthrough*: 3/64 (5%) pazienti nel gruppo B/PR (2 pazienti in ATV/r e 1 in LPV/r che ha modificato la terapia) e 4/34 (11.2%) nel gruppo PR (tabella 7). Dal punto di vista della sicurezza, BOC è stato ben tollerato e non è stato registrato nessun evento avverso nuovo o inatteso. I tassi relativi agli eventi avversi totali e gravi sono stati simili nei due gruppi di trattamento. Nello studio non si sono verificati decessi.

### SVR12 secondo il regime antiretrovirale

	PR (N= 63)	B/PR (N= 61)
Atazanavir/r	8/13 (62%)	12/18 <sup>†</sup> (67%)
Lopinavir/r	0/10 (0%)	10/15 <sup>††</sup> (67%)
Darunavir/r	0/5 (0%)	8/12 (67%)
Altro PI/r*	0/3 (0%)	4/7 (57%)
Raltegravir**	1/3 (33%)	3/7 (43%)
Altri ARV <sup>o</sup>	0	0/2 (0%)

<sup>†</sup> Esclude 2 pazienti non ancora al FW12 ma con livelli non rilevabili a FW4;  
<sup>††</sup> 1 paziente non ancora al FW12, ma con livelli non rilevabili a FW4; \*Include SQV, FPV e TPV; \*\*RAL senza PI/r anti-HIV concomitanti; <sup>o</sup> Gli altri ARV erano MVC o EFV + FTC + TDF.

Sulkowski M, et al. 19th CROI, Seattle 2012. Abstract 47

### TABELLA 6.

### Breakthrough virali dell'HIV-RNA nei pazienti del gruppo B/PR

7 pazienti hanno presentato *breakthrough* virale (HIV-RNA > 50 copie/ml in 2 visite consecutive): 3/64 sono stati randomizzati a B/PR, e 4/34 a PR

Regime	HIV-RNA (copie/ml)						
	BL	TW4	TW12	TW24	TW36	EOT	FW4
ATV/r	< 50	< 50	---	659	---	53	2990
<sup>†</sup> LPV/r	< 50	< 50	< 50	55	59	67	68
ATV/r	< 50	< 50	< 50	< 50	243	---	7870

<sup>†</sup> Unico soggetto che ha modificato la ART. LPV/r è cambiato in ATV/r alla TW42; ATV/r a DRV/r al FW24

Sulkowski M, et al. 19th CROI, Seattle 2012. Abstract 47

### TABELLA 7.

### Dati di sicurezza

	PR (N= 34)	B/PR (N= 64)
Qualsiasi evento avverso	34 (100)	63 (98)
Eventi avversi gravi	7 (21)	11 (17)
Decesso	0	0
Eventi avversi correlati ed emergenti con il trattamento	34 (100)	61 (95)
Interruzione dello studio dovuta ad un evento avverso	3 (9)	13 (20)
Qualsiasi modificazione del farmaco dovuta ad un evento avverso	8 (24)	18 (28)

Sulkowski M, et al. 19th CROI, Seattle 2012. Abstract 47

### TABELLA 8.

Nel gruppo B/PR un numero superiore di pazienti ha interrotto lo studio rispetto al gruppo PR, ma una percentuale simile di pazienti nei due gruppi di trattamento ha richiesto una variazione del dosaggio a causa di eventi avversi (B/PR 28%, PR 24%) (tabella 8) (10).

## I DATI DI SICUREZZA DELLA TRIPLICE TERAPIA BOCEPREVIR + PEG-IFN + RBV NEI PAZIENTI COINFETTI SONO SOVRAPPONIBILI A QUELLI OTTENUTI NEI MONOINFETTI HCV

### Eventi avversi più comuni

	PR (N= 34)	B/PR (N= 64)
Anemia	26%	41%
Piressia	21%	36%
Astenia	24%	34%
Appetito ridotto	18%	34%
Diarrea	18%	28%
Disgeusia	15%	28%
Vomito	15%	28%
Disturbo simil-influenzale	38%	25%
Neutropenia	6%	19%

### TABELLA 9

Sulkowski M, et al. 19th CROI, Seattle 2012. Abstract 47

I dati relativi alla sicurezza di B/PR nei pazienti coinfecti appaiono, quindi, sovrapponibili a quelli ottenuti nei pazienti con la sola infezione da HCV. L'evento avverso più comune associato a B/PR è ri-

sultato essere l'anemia, come evidenziato anche dall'analisi degli eventi avversi più comuni emersi tra i due gruppi di trattamento (tabella 9).

L'analisi degli eventi avversi di tipo ematologico ha mostrato come nei due gruppi di trattamento, la percentuale di pazienti che hanno interrotto la terapia a causa di anemia è risultata simile (2% B/PR, 3% PR). Nei pazienti B/PR si è evidenziata la comparsa più frequente di anemia e più spesso è stata utilizzata l'eritropoietina. La conta assoluta dei linfociti T CD4+ e la loro determinazione percentuale è risultata simile nei due gruppi di trattamento.

Sulla base di questi dati, gli Autori concludevano che l'aggiunta di BOC a PR veniva associata a maggiori tassi di soppressione virologica di HCV in tutte le analisi effettuate.

### Conclusioni

Il profilo di sicurezza e di tollerabilità di boceprevir + Peg-IFN + RBV (B/PR) nei pazienti coinfecti è simile a quello osservato nei pazienti monoinfecti con HCV. Tali risultati, ottenuti in pazienti complessi e difficili da trattare, pongono le basi per condurre ulteriori studi con B/PR nel trattamento della coinfezione da HCV in pazienti HIV-positivi.

## BIBLIOGRAFIA

- Hulskotte E, et al. Pharmacokinetic Interaction between the HCV Protease Inhibitor Boceprevir and Ritonavir-boosted HIV-1 Protease Inhibitors Atazanavir, Lopinavir, and Darunavir. 19th CROI 2012, Paper #771LB.
- Kassera C, et al. Clinical Pharmacology of BOC: Metabolism, Excretion, and Drug-Drug Interactions. 18th CROI 2011, Paper #118.
- de Kanter CT, Blonk MI, Colbers AP. Lack of a Clinically Significant Drug-Drug Interaction in Healthy Volunteers Between the Hepatitis C Virus Protease Inhibitor Boceprevir and the HIV Integrase Inhibitor Raltegravir. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct 19. [Epub ahead of print].
- Rockstroh JK, Lennox JL, Dejesus E, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis* 2011 Oct; 53(8):807-16.
- Rockstroh JK, Dejesus E, Saag M, et al, for the STARTMRK Study Team. Long-term Safety and Efficacy of Raltegravir (RAL)-Based Versus Efavirenz (EFV)-Based Combination Therapy in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Patients: Final 5-Yr Double-Blind Results from STARTMRK. XIX International AIDS Conference, Washington, 2012 July, 22-27. Abstract LBPE19.
- Eron J, Cooper D, Steigbigel R, et al. Final 5-Year Results of the BENCHMRK Studies: Sustained Antiretroviral Effect of Raltegravir, and Exploratory Analysis of Late Outcomes Based on Early Virologic Response. XIX International AIDS Conference, Washington DC, July 22-27, 2012. Abstract TUPE025. Disponibile su: <http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=12576>. Ultimo accesso in data 15 novembre 2012.
- Rockstroh JK, Sklar P, Zhao J, et al. Safety and efficacy of raltegravir (RAL) over 3 years in patients co-infected with HIV and hepatitis B and/or C virus (HBV/HCV). 52 ICAAC 2012. Abstract H-885.
- Weimer LE, Fragola V, Florida M, et al, on behalf of the ISS-NIA Study Group. Response to raltegravir-based salvage therapy in HIV-infected patients with hepatitis C virus or hepatitis B virus coinfection. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:193-199.
- Moyle G. The Assessing Patients' Preferred Treatments (APPT-1) study. *Int J STD AIDS*. 2003 Oct; 14 Suppl 1:34-6.
- Sulkowski M, Pol S, Cooper C, et al. Boceprevir + pegylated interferon + ribavirin for the treatment of HCV/HIV-co-infected patients: end of treatment (week-48) interim results. Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; March 5-8, 2012; Seattle, Washington. Abstract 47.



# INIBITORI DELLE INTEGRASI: NUOVE EVIDENZE NELLA GESTIONE CLINICA A LUNGO TERMINE DELL'INFEZIONE DA HIV

**Antonella Castagna** Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita Salute, Milano

## Il successo a lungo termine della HAART

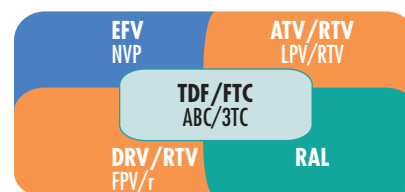
La HAART ha determinato importanti progressi che hanno trasformato l'HIV in una patologia cronica (1-3). Oggi la sopravvivenza dei soggetti HIV positivi è sovrapponibile a quella degli HIV negativi (4, 5).

I moderni regimi antiretrovirali hanno ottenuto la soppressione virologica nella maggioranza dei pazienti, in virtù sia dell'elevata potenza antivirale che della migliore tollerabilità. Questo dato è stato confermato da studi di coorte che hanno evidenziato una riduzione delle interruzioni terapeutiche di prima linea per fallimento virologico ed in parte anche per tollerabilità e tossicità (6-7). La disponibilità di più opzioni terapeutiche, come commenta la dottoressa **Antonella Castagna**, dell'Ospedale San Raffaele di Milano, permette di personalizzare la HAART in base alle caratteristiche ed alle esigenze del paziente. Le potenzialità della nuova classe degli inibitori dell'integrasi, e la disponibilità di un farmaco efficace e ben tollerato come raltegravir (RAL), rappresentano un'opzione ottimale nello scenario terapeutico (8-13).

## Raltegravir: la conferma delle Linee Guida

Le Linee Guida nazionali ed internazionali sottolineano l'importanza di utilizzare nella terapia antiretrovirale di prima linea la combinazione di 3 farmaci anti-HIV (HAART), con l'obiettivo principale di sopprimere completamente la replicazione virale (14-17). Gli schemi raccomandati prevedono l'utilizzo di 2 analoghi nucleosidici (NRTI) o nucleotidici (NtRTI), in combinazione con un analogo non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) o un inibitore dell'integrasi (INI) oppure un inibitore della proteasi associato al "boosting" di ritonavir (PI/r) (figura 1).

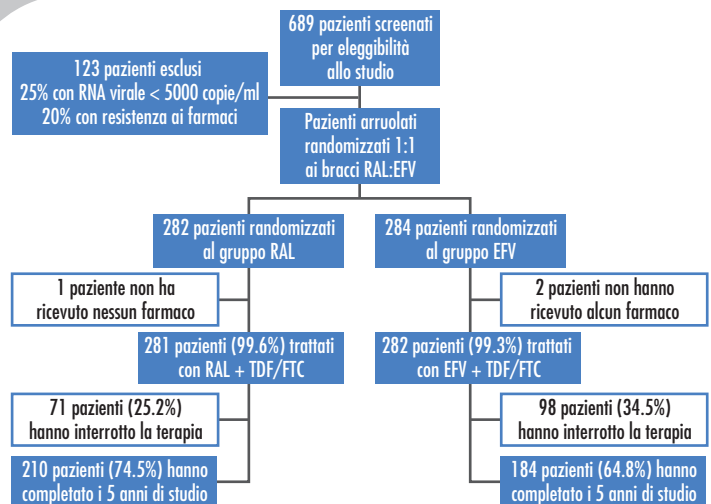
### I regimi terapeutici raccomandati in prima linea



**FIGURA 1.**

DHHS Guidelines, EACS Guidelines 2012, Linee Guida Italiane HIV/AIDS 2012

### Studio STARTMRK: diagramma CONSORT



**FIGURA 2.**

Rockstroh JK et al, XIX IAC, Washington 2012, Abstract LBPE19

**I RISULTATI A LUNGO TERMINE DI EFFICACIA E SAFETY DELLO STUDIO STARTMRK CONFERMANO IL POTENZIALE INNOVATIVO DI RALTEGRAVIR + TDF/FTC NELLO SCENARIO DELLE TERAPIE DI PRIMA LINEA**

## I RISULTATI A 240 SETTIMANE CONFERMANO LA SUPERIORITÀ VIRO-IMMUNOLOGICA DEL REGIME RALTEGRAVIR + TDF/FTC VS EFV + TDF/FTC

### Studio STARTMRK: risposta viro-immunologica a 240 settimane

Settimane	% (n/N) di pazienti con vRNA < 50 copie/ml †			Variazione (cellule/mmc) dal BL di CD4 #		
	RAL (N= 281)	EFV (N= 282)	RAL-EFV † §	RAL (N= 281)	EFV (N= 282)	RAL-EFV † ‡
48	86.1 (241/280)	81.9 (230/281)	4.2 (- 1.9, 10.3)*	189	163	26 (4, 47)
96	81.1 (228/281)	78.7 (222/282)	2.4 (- 4.3, 9.0)*	240	225	15 (- 12, 43)
156	75.4 (212/281)	68.8 (194/282)	6.6 (- 0.8, 14.0)*	331	295	36 (3, 68)
192	76.2 (214/281)	67.0 (189/282)	9.0 (1.6, 16.4)**	361	301	60 (24, 95)
240	<b>71.0 (198/279)</b>	<b>61.3 (171/279)</b>	<b>9.5 (1.7, 17.3)**</b>	<b>374</b>	<b>312</b>	<b>62 (22, 102)</b>

† Pazienti che non hanno completato la terapia= Falliti (NC=F): i pazienti che hanno interrotto per qualsiasi ragione sono stati considerati fallimenti successivamente.

# Fallimenti osservati (OF): i pazienti che hanno interrotto per mancanza di efficacia sono stati considerati fallimenti virologici successivamente e i valori basali di CD4 sono stati raccolti.

‡ Differenza calcolata come RAL meno EFV (IC 95%). Un valore positivo favorisce RAL rispetto ad EFV. Le differenze tra le terapie e gli intervalli di confidenza sono stati soppe-

sati in modo proporzionale all'ampiezza dello strato di HIV-RNA ( $\geq$  o  $\leq$  50.000 copie/ml).

§ Differenza calcolata come RAL meno EFV (IC 95%). Un valore positivo favorisce RAL rispetto ad EFV. Gli IC 95% sono stati calcolati basandosi sulla t-distribuzione.

¶ RAL considerato non inferiore ad EFV se il limite inferiore dell'IC 95% rispetto alle differenze di risposta è entro -12% e superiore a EFV se l'intero IC 95% è > 0.

\* p per non inferiorità < 0.001.

° Risponde ai criteri di superiorità.

## Raltegravir: efficacia a lungo termine nei pazienti naive

Lo studio STARTMRK ha dimostrato dei risultati molto importanti nella storia della terapia antiretrovirale. E' l'unico studio registrativo, randomizzato, di confronto tra due regimi di prima linea: un inibitore dell'integrasi (raltegravir) ed un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (efavirenz), con una solida evidenza a lungo termine (240 settimane) (9, 18-21).

Lo studio STARTMRK è uno studio randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità, che ha coinvolto 67 centri clinici in Australia, America, Asia ed Europa.

Nello studio sono stati screenati (da settembre 2006 a giugno 2008) 689 pazienti con infezione da HIV-1, naive al trattamento. Tra questi 563 sono risultati eleggibili e randomizzati a ricevere raltegravir (RAL) 400 mg BID o efavirenz (EFV) 600 mg QD, entrambi in associazione a tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC).

Le analisi previste dal protocollo sono state eseguite alla settimana 48 (analisi primaria), alla settimana 96 (analisi secondaria) ed alle settimane 156, 192 e 240 (analisi esplorative).

L'obiettivo primario dello studio è il raggiungimento della soppressione virologica alla settimana 48, intesa come la percentuale di pazienti con HIV-RNA < 50 copie/ml, con l'approccio ITT NC = F (non completer = failure).

Al momento dell'arruolamento i pazienti, in prevalenza di sesso maschile (80.8% e 81.9% nei gruppi RAL e EFV rispettivamente), avevano un'età media di 37.6 e 36.9 anni (nei gruppi RAL e EFV rispettivamente).

La conta mediana delle cellule CD4 era pari a 212 e 204 cellule/mmc; la viremia plasmatica era sostanzialmente simile nei due gruppi di trattamento con una media di HIV-RNA di 5.0 log<sub>10</sub> copie/ml.

La percentuale di pazienti che al basale presentava una carica virale > 100.000 copie/ml era di 54.8% nel gruppo di RAL e di 50.7% nel gruppo di EFV.

Nella figura 2 è riportato il diagramma dello studio STARTMRK a 5 anni con la stratificazione dei pazienti arruolati.

Nel corso delle 240 settimane, i pazienti che

### TAABELLA 1.

Rockstroh JK et al. XIX IAC, Washington 2012, Abstract LBPE19

### Studio STARTMRK: dati sulla comparsa di resistenze

	Gruppo RAL (N= 281) n (%)	Gruppo EFV (N= 282) n (%)
Fallimento virologico (conferma RNA virale $\geq$ 50 copie/ml)	55 (19.6)	59 (20.9)
Dati di resistenze disponibili (conferma RNA > 400 copie/ml)	23 (8.2)	20 (7.1)
Solo resistenza a RAL o EFV	1	7
Resistenza a RAL o EFV e agli NRTI	3	3
Solo resistenza agli NRTI	3	2

### TAABELLA 2.

Rockstroh JK et al. XIX IAC, Washington 2012, Abstract LBPE19

hanno completato lo studio sono stati 210 (74.5%) nel gruppo RAL + TDF/FTC e 184 (64.8%) nel gruppo EFV + TDF/FTC.

## Risposta virologica e immunologica nel corso dello studio

Nella **tabella 1** sono riportati i risultati virologici (NC= F) ed immunologici (OF) ottenuti nel corso dello studio.

A 240 settimane il 71% dei pazienti nel gruppo RAL (198/279) ed il 61.3% nel gruppo EFV (171/279) ha raggiunto la soppressione della carica virale.

Il dato, seppur da ricondurre nei limiti e confini di un'analisi esplorativa, incontra i criteri della definizione di superiorità del regime in termini di efficacia virologica.

Il recupero immunologico alla settimana 240, inteso come variazione della conta dei CD4 rispetto ai valori al basale, appare più elevato (374 cellule/mmc) nel gruppo RAL rispetto al gruppo EFV (312 cellule/mmc).

Alla settimana 240, il fallimento virologico si è verificato in percentuali simili nei due gruppi di trattamento: 55 pazienti nel gruppo RAL (19.6%) e 59 pazienti nel gruppo EFV (20.9%), come si evince dalla **tabella 2**. I dati del test genotipico al fallimento virologico sono disponibili rispettivamente per 23 (8.2%) e 20 (7.1%) pazienti con HIV-RNA > 400 copie/ml. In 4 pazienti nel gruppo RAL ed in 10 pazienti nel gruppo EFV sono insorte mutazioni associate a resistenza ai rispettivi farmaci. Tra la settimana 192 e 240, 6 pazienti in totale hanno riportato un fallimento virologico: 2 pazienti nel gruppo RAL e 4 pazienti nel gruppo EFV.

Il test genotipico è stato disponibile per 2 pazienti nel gruppo RAL con nessuna mutazione associata e per 3 pazienti nel gruppo EFV, con evidenza in tutti i casi di mutazioni associate a resistenza ad EFV.

## Le conferme per il profilo di sicurezza

Nella **tabella 3** è riportata la valutazione degli eventi avversi riscontrati durante lo studio nei due bracci di trattamento.

### Studio STARTMRK: eventi avversi

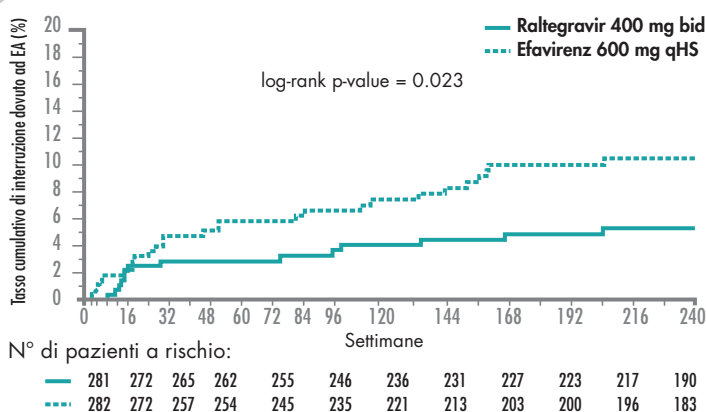
Numero (%) di pazienti	Gruppo RAL	Gruppo EFV	Diff.† (RAL-EFV) (N= 563) % (95% CI)	p
	(N= 281) n (%)	(N= 282) n (%)		
Con uno o più EA	271 (96.4)	276 (97.9)	-1.4 (-4.6, 1.5)	0.325
Con nessun EA	10 (3.6)	6 (2.1)	-1.4 (-1.5, 4.6)	0.325
Con EA correlati al farmaco	146 (52.0)	226 (80.1)	-28.2 (-35.5, -20.6)	<0.001
Con EA gravi	57 (20.3)	57 (20.2)	0.1 (-6.6, 6.7)	1.000
Con EA gravi correlati al farmaco	8 (2.8)	7 (2.5)	0.4 (-2.6, 3.3)	0.801
Deceduti #	5 (1.8)	5 (1.8)	0.0 (-2.5, 2.6)	1.000
Interruzioni per EA	14 (5.0)	25 (8.9)	-3.9 (-8.3, 0.3)	0.096
Interruzioni per EA correlati al farmaco	3 (1.1)	14 (5.0)	-3.9 (-7.2, -1.2)	---- §
Interruzioni per EA gravi	11 (3.9)	10 (3.5)	0.4 (-3.0, 3.8)	---- §
Interruzioni per EA gravi correlati al farmaco ‡	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.4 (-2.2, 1.3)	---- §

† Test di significatività eseguiti sui pz. che hanno sviluppato almeno un EA nella categoria. Non è stato eseguito nessun aggiustamento per molteplicità in rispetto all'ipotesi di test per la valutazione della sicurezza. ‡ Determinata come correlata al farmaco possibilmente, probabilmente o in modo definitivo. # Nessuno degli EA che hanno causato decessi (sarcoma di Kaposi; ca polmonare metastatico; ca polmonare maligno; emorragia cerebrale; intossicazione da alcol e tossicità polifarmacologica nei 5 pz. in RAL; linfoma plasmablastico; emottisi; sepsi; decesso di causa non nota; polmonite, shock settico, e leucemia nei 5 pz. in EFV) è stato riconosciuto come correlato al farmaco. § - = non prespecificato da analisi statistica

### TABELLA 3.

Rockstroh JK et al, XIX IAC, Washington 2012, Abstract LBPE19

### Tempo all'interruzione per la comparsa di eventi avversi



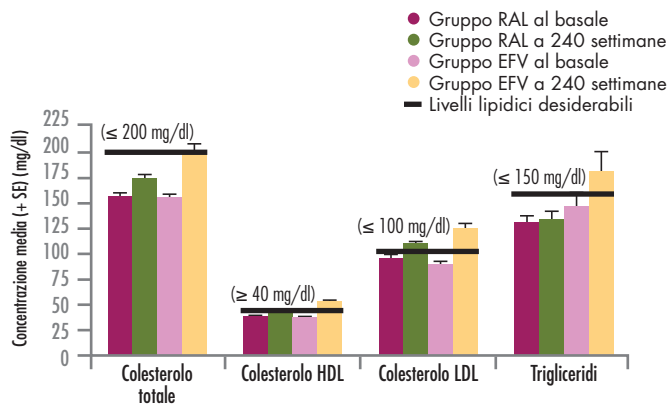
### FIGURA 3.

Rockstroh JK et al, XIX IAC, Washington 2012, Abstract LBPE19

**UNA MINORE PERCENTUALE DI PAZIENTI NEL GRUPPO RALTEGRAVIR HA RIPORTATO EVENTI AVVERSI RISPETTO AD EFAVIRENZ, CON INTERRUZIONI DELLA TERAPIA PIÙ RARE E MENO PRECOCI**

## IL REGIME RALTEGRAVIR+TDF/FTC OFFRE UN VANTAGGIO ANCHE IN TERMINI DI MIGLIOR PROFILO LIPIDICO E DI RIDOTTA NECESSITÀ DI IPOLIPEMIZZANTI

### Studio STARTMRK: profilo lipidico

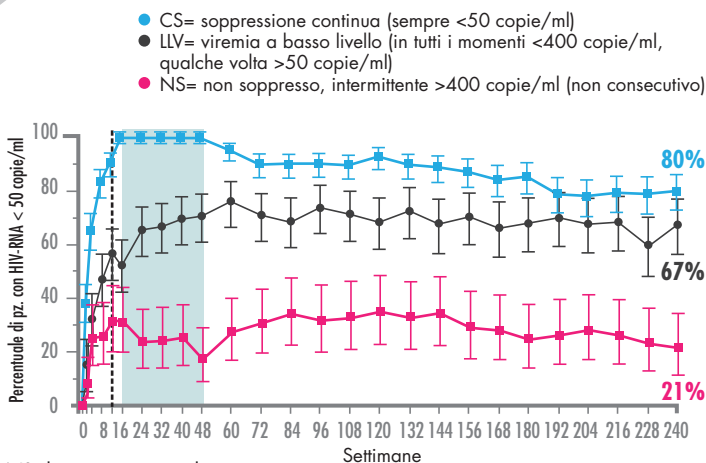


§ Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002

### FIGURA 4.

Rockstroh JK et al, XIX IAC, Washington 2012, Abstract LBPE19

### Studio BENCHMRK: risposta virologica alla settimana 240



N° di pazienti a rischio:

●	199	197	197	186	172	162	151
●	111	110	109	103	95	90	89
●	63	63	63	60	55	57	56

Approccio OF= solo le interruzioni per mancanza di efficacia sono state considerate fallimenti; OLRAL= RAL in aperto

### FIGURA 5.

Eron J et al, XIX IAC, Washington 2012, Abstract TUPE025

Una minore percentuale di pazienti nel gruppo trattato con RAL (52%) ha riportato eventi avversi farmaco-correlati rispetto al braccio con EFV (80%) ( $p < 0.001$ ).

Anche le interruzioni del regime per eventi avversi farmaco-correlati sono apparse meno frequenti nel gruppo RAL (3; 1.1%) rispetto al gruppo EFV (14; 5%). L'interruzione del trattamento per eventi avversi si è verificata più precocemente nel braccio di EFV (figura 3).

L'analisi della tipologia degli eventi avversi clinici che si sono verificati in almeno il 5% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento, mostra che per tutta la durata dello studio, gli eventi avversi a carico del SNC ed i disturbi psichiatrici, seppur presenti in entrambi i gruppi, sono risultati meno frequenti nel gruppo RAL (18.1% e 18.5%) rispetto al gruppo EFV (49.6% e 30.9%).

Un altro dato importante, trattandosi di regimi di prima linea, è la percentuale di comparsa del rash: 1.1% nel braccio RAL e 8.2% nel braccio EFV.

Il regime RAL + TDF/FTC sembra offrire un vantaggio anche in termini di variazioni del profilo lipidico, in particolare per i valori di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi (figura 4).

Solo in 13 pazienti nel gruppo RAL ed in 34 pazienti nel gruppo EFV sono stati aggiunti farmaci ipolipemizzanti alla terapia antiretrovirale nel corso delle 240 settimane.

I risultati a lungo termine di efficacia virologica, risposta immunologica, tollerabilità e variazioni del profilo lipidico, confermano il potenziale innovativo del regime RAL + TDF/FTC nello scenario delle terapie antiretrovirali di prima linea (21).

### I dati a lungo termine nel paziente experienced

L'interesse ed il potenziale innovativo legato all'utilizzo di raltegravir trova conferma anche nei pazienti HIV-positivi *experienced*, sia in fallimento virologico che in soppressione virologica.

Lo studio BENCHMRK ha confrontato l'efficacia di un regime contenente RAL rispetto ad un regime basato su una terapia ottimizzata, in pazienti in fallimento virologico con triplice resistenza di classe (22).

I risultati a lungo termine di questo studio, nel quale sono stati valutati pazienti in una situazione

clinica estremamente complessa, sono stati presentati alla XIX International AIDS Conference svoltasi a Washington.

I dati a 5 anni hanno dimostrato che il regime anti-retrovirale basato su RAL in pazienti multifalliti ottiene risultati estremamente rilevanti soprattutto in termini di efficacia virologica, immunologica e di tollerabilità come evidenziato dalle figure 5 e 6.

Le analisi di efficacia evidenziano un vantaggio consistente di RAL nei confronti del braccio con placebo, anche nei pazienti con alti livelli basali di HIV-RNA e basse conte di CD4.

Di rilevanza appare anche il concetto relativo alla rapidità della risposta virologica iniziale, legata in gran parte alla potenza antivirale del singolo farmaco e al numero di farmaci attivi, ed il concetto legato al mantenimento della soppressione virologica, elemento cruciale nel ridurre e ritardare la progressione di malattia in questi pazienti.

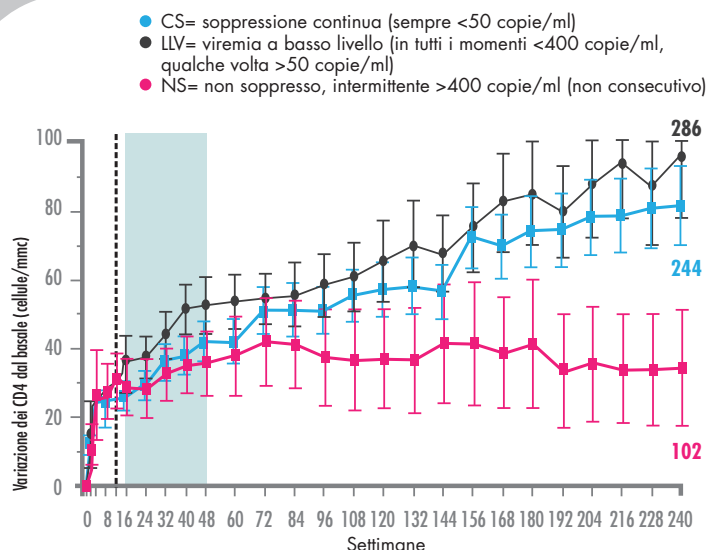
I fattori al basale, predittivi per il raggiungimento della risposta virologica precoce, come si evince dalla tabella 4, sono risultati essere l'HIV-RNA <100.000 copie/ml, i CD4+ > 200 cellule/mmc e la presenza del rapido "viral decay" (HIV-RNA <50 copie/ml almeno una volta prima della settimana 12).

La definizione di risposta virologica precoce si basa sui valori di HIV-RNA tra la settimana 16 e la settimana 48 mediante 5 timepoints (settimana 16, 24, 32, 40, 48). Essa viene classificata come soppressione continua (in tutti i timepoints HIV-RNA < 50 copie/ml), bassi livelli di viremia (in tutti i timepoints HIV-RNA < 400 copie/ml con una o più valutazioni > 50 copie/ml) e come pazienti mai soppressi (valori intermittenti di HIV-RNA > 400 copie/ml) (tabella 4) (23).

## Conclusioni

La numerosità e la varietà dei dati ad oggi disponibili sia nei pazienti *naive* che nei pazienti *experienced* hanno confermato l'efficacia a lungo termine del regime terapeutico basato su raltegravir. L'efficacia di questo farmaco, associata alla sua buona tollerabilità, permette di ampliare ulteriormente le opzioni terapeutiche a disposizione del clinico per garantire un successo duraturo nella gestione dell'infezione da HIV.

### Studio BENCHMRK: risposta immunologica alla settimana 240



N° di pazienti a rischio:

●	199	190	195	186	171	161	149
●	111	107	107	99	95	89	88
●	63	82	63	59	56	57	56

Approccio OF= solo le interruzioni per mancanza di efficacia sono state considerate fallimenti; OLRAL= RAL in aperto

### FIGURA 6.

Eron J et al, XIX IAC, Washington 2012, Abstract TUPE025

### Fattori al basale predittivi di risposta virologica precoce

Fattore al basale	P-value†
HIV-RNA ( $\leq 100.000$ : > 100.000) copie/ml	<0.001
Conta dei CD4 ( $\leq 50$ : > 50 e $\leq 200$ : > 200) cellule/mmc	<0.001
Rapido "viral decay" (si: no)‡	<0.001
GSS (< 2 vs $\geq 2$ )	0.072
PSS (< 2 vs $\geq 2$ )	0.592

† E' stata condotta una tavola di contingenza k-b-k utilizzando ogni fattore prognostico; è stato fornito il p dal test Mantel-Haenszel chi-quadro.

‡ Rapido "viral decay": HIV-RNA < 50 copie/ml almeno una volta tra la settimana 2 e la 12.

### TABELLA 4.

Eron J et al, XIX IAC, Washington 2012, Abstract TUPE025

**L'EFFICACIA VIRO-IMMUNOLOGICA ED IL BUON PROFILO DI TOLLERABILITÀ A LUNGO TERMINE DI RALTEGRAVIR SONO STATI DIMOSTRATI ANCHE NEI PAZIENTI MULTIFALLITI, IL RAPIDO "VIRAL DECAY" È UN FATTORE PREDITTIVO DI RISPOSTA VIROLOGICA PRECOCE**

## BIBLIOGRAFIA

- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. *Department of Health and Human Services*. March 27, 2012. <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Ultimo accesso in data 15 novembre 2012.
- HIV-CAUSAL Collaboration, Ray M, Logan R, Sterne JA, et al.** The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS* 2010; 24:123-37.
- Hogg R, Samji H, Cescon A, et al.** Temporal Changes in Life Expectancy of HIV+ Individuals: North America. *CROI* 2012. Abstract 137.
- van Sighem A, Gras L, Reiss P, et al on behalf of the ATHENA national observational cohort study.** Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010; 24:1527-35.
- The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration.** Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008; 372:293-99.
- Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al, ICoNA Foundation Study Group.** Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2010 Feb; 11(2):104-13. Epub 2009 Sep 1.
- Elzi L, Erb S, Furrer H, et al, for the Swiss HIV Cohort Study.** Choice of Initial Combination Antiretroviral Therapy in Individuals With HIV Infection: Determinants and Outcomes. *Arch Intern Med.* 2012 Aug 13;1-9. doi:10.1001/archinternmed.2012.3216. [Epub ahead of print].
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al.** Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:125.
- 9 Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al.** Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:796.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Tepler H, et al.** Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis* 2010; 50:605.
- Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al.** Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010; 375:396.
- Martinez E, Larrousse M, Libre JM, et al.** Simplification of antiretroviral therapy by switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir in virologically suppressed HIV-1-infected patients (SPIRAL): a randomised open-label trial. *XVIII International AIDS Conference*. July 18-23, 2010. Vienna. Abstract MOAB0103.
- Buzón MJ, Massanella M, Libre JM, et al.** HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med* 2010; 16:460.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.** Disponibile all'indirizzo <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Ultimo accesso in data 15 novembre 2012.
- Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel.** *JAMA.* 2012; 308(4):387-402.
- European AIDS Clinical Society Guidelines-Version 6.1-November 2012.** Disponibile all'indirizzo [http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EA\\_CSGuidelines-v6.1-English.pdf](http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EA_CSGuidelines-v6.1-English.pdf). Ultimo accesso in data 15 novembre 2012.
- Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 Luglio 2012.** Disponibile all'indirizzo [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1301\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf). Ultimo accesso in data 15 novembre 2012.
- Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, et al.** Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Sep; 55(1):39-48.
- Rockstroh JK, Lennox JL, DeJesus E, et al.** Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct; 53(8):807-16.
- DeJesus E, Rockstroh J, Lennox J, et al.** Raltegravir (RAL) - based therapy demonstrates superior virologic suppression and immunologic response compared with efavirenz (EFV) - based therapy with a favorable metabolic profile through 4 years in treatment - naïve patients: 192 week (wk) results from STARTMRK. *IDSA 2011. Abstract 30623, poster H. 405.*
- Rockstroh JK, DeJesus E, Saag M, et al, for the STARTMRK Study Team.** Long-term Safety and Efficacy of Raltegravir (RAL)-Based Versus Efavirenz (EFV)-Based Combination Therapy in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Patients: Final 5-Yr Double-Blind Results from STARTMRK. *XIX International AIDS Conference, Washington, 2012 July, 22-27. Abstract LBPE19.* Disponibile su: <http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=21410>. Ultimo accesso in data 15 novembre 2012.
- Eron J, Cooper D, Steigbigel R, et al.** Exploratory analysis in the BENCHMRK studies at Wk 192: late outcomes based on early virologic responses. *6th IAS Conference, Rome, poster MOPE225.* Disponibile su: <http://pag.ias2011.org/EPo-sterHandler.axd?aid=3559>. Ultimo accesso in data 15 novembre 2012.
- Eron J, Cooper D, Steigbigel R, et al.** Final 5-Year Results of the BENCHMRK Studies: Sustained Antiretroviral Effect of Raltegravir, and Exploratory Analysis of Late Outcomes Based on Early Virologic Response. *XIX International AIDS Conference, Washington DC, July 22-27, 2012. Abstract TUPE025.* Disponibile su: <http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=12576>. Ultimo accesso in data 15 novembre 2012.





MSD Italia s.r.l.

email: [info@contattamsd.it](mailto:info@contattamsd.it)

[www.msd-italia.it](http://www.msd-italia.it) • [www.contattamsd.it](http://www.contattamsd.it) • [www.univadis.it](http://www.univadis.it)

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia s.r.l.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD Italia s.r.l.