

QUADERNO

SUPPLEMENTO A READ FILES - ANNO XV, N. 3/2014

Direttore Scientifico e Coordinamento Scientifico HIV:

Mauro Moroni, Milano

Editore: © Effetti srl

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71

del 10 febbraio 2006. Poste Italiane Spa -

Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

DOLUTEGRAVIR: UNA SOLIDA OPZIONE PER L'INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

A cura di

Antonella Castagna,
IRCCS San Raffaele, Milano

PAG. 1

L'INIZIO DELLA TERAPIA
ANTIRETROVIRALE

PAG. 4

DOLUTEGRAVIR

PAG. 5

GLI STUDI CLINICI
CON DOLUTEGRAVIR
NELLA TERAPIA INIZIALE
DELL'INFEZIONE DA HIV

PAG. 13

IL PROFILO DI SAFETY



DOLUTEGRAVIR: UNA SOLIDA OPZIONE PER L'INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

A cura di **Antonella Castagna**, Divisione Malattie Infettive, IRCCS San Raffaele, Milano

L'inizio della terapia antiretrovirale è un momento cruciale e spesso delicato nella storia di ogni paziente con infezione da HIV.

Molti sono i fattori che entrano in gioco nell'orientare la nostra proposta terapeutica: i principali riguardano l'efficacia, la tollerabilità, la convenienza del regime mentre altri non meno importanti riguardano la presenza di interazioni farmacologiche o di restrizioni dietetiche.

Vi sono fattori legati all'equilibrio virus-ospite, quali il numero delle cellule CD4+, la viremia, la presenza o meno di mutazioni associate a resistenza ai farmaci, e alcuni legati più espressamente alle progettualità del paziente (la relazione con il partner, il desiderio di gravidanza nella donna) e alle sue preoccupazioni: il timore della lipodistrofia, la fatica nell'accettare una terapia che "non puoi smettere mai", le difficoltà soggettive e oggettive nell'aderire al programma diagnostico-terapeutico.

Nel condizionare la nostra proposta terapeutica determinanti sono, inoltre, le fragilità del singolo paziente a livello renale, osseo, cardiovascolare, l'abuso di alcol e di farmaci ricreazionali, e le comorbidità, prime fra tutte le sindromi depressive e le coinfezioni con virus epatitici.

La scelta degli INI

La disponibilità degli inibitori dell'integrasi (INI) sta cambiando rapidamente il nostro approccio nell'impostare la terapia antiretrovirale di prima linea perché consente di rispondere più facilmente a

bisogni che appaiono spesso conflittuali nella gestione di una patologia cronica: mantenere nel tempo l'efficacia limitando la tossicità.

Vi sono condizioni in cui gli inibitori dell'integrasi in associazione agli NRTI non sono, almeno per i dati che abbiamo oggi a disposizione, la scelta più corretta nel paziente naive, prima fra tutte la presenza di virus con mutazioni per PRO o per

Linee Guida DHHS 2014: regimi antiretrovirali raccomandati in prima linea

Regimi basati su NNRTI

EFV/TDF/FTC (AI)

Regimi basati su PI

ATV/r + TDF/FTC (AI)

DRV/r + TDF/FTC (AI)

Regimi basati su INI

DTG + ABC/3TC (AI) - solo per pazienti HLA-B*5701 negativi

DTG + TDF/FTC (AI)

EVG/COBI/TDF/FTC - solo per pazienti con CrCl stimata pre-trattamento ≥ 70 ml/min (AI)

RAL + TDF/FTC (AI)

In aggiunta a questi regimi, anche i seguenti regimi sono raccomandati ma solo per i pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 cp/ml nella fase pre-ART

Regimi basati su NNRTI

EFV + ABC/3TC (AI) - solo per pazienti HLA-B*5701 negativi

RPV/TDF/FTC (AI) - solo per pazienti con conta dei CD4 > 200 cell/mm³

Regimi basati su PI

EFV + ABC/3TC (AI) - solo per pazienti HLA-B*5701 negativi

QUADERNO 1

<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

GLI INIBITORI DELL'INTEGRASI RISPONDONO AI BISOGNI ATTUALI DI GESTIONE DELL'INFEZIONE DA HIV: MANTENERE L'EFFICACIA NEL TEMPO LIMITANDO LA TOSSICITÀ

Linee Guida IAS 2014: regimi antiretrovirali raccomandati in prima linea

Tipo di regime	Combinazioni	Rating	Commenti
INI + 2 NRTI	Dolutegravir + tenofovir/emtricitabina	Ala	Dolutegravir viene somministrato 1 volta al giorno. Associato a modesti aumenti dei livelli di creatinina a causa dell'inibizione della creatinina sierica
	Dolutegravir + abacavir/lamivudina	Ala	Non esistono evidenze che abacavir/lamivudina funzioni meno in pazienti con livelli di HIV-RNA > 100.000 copie/ml quando somministrato con dolutegravir. Sono in fase di sviluppo combinazioni a dose fissa
	Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina	Ala	Combinazione a dose fissa in monosomministrazione giornaliera. Cobi è associato a modesti aumenti di livelli di creatinina per inibizione di creatinina; ha interazioni simili a ritonavir
	Raltegravir + tenofovir/emtricitabina	Ala	Raltegravir viene somministrato 2 volte al giorno
NNRTI + 2 NRTI	Efavirenz/tenofovir/emtricitabina	Ala	I sintomi a livello di SNC di efavirenz possono perdurare oltre 2-8 settimane ma non è più consigliato l'utilizzo per le donne in gravidanza
	Efavirenz + abacavir/lamivudina	Ala	I sintomi a livello di SNC di efavirenz possono perdurare oltre 2-8 settimane ma non è più consigliato l'utilizzo per le donne in gravidanza
	Rilpivirina/tenofovir/emtricitabina	Ala	Combinazione a dose fissa in monosomministrazione giornaliera. La terapia basata su rilpivirina non è raccomandata nei pazienti con livelli basali di HIV-RNA > 100.000 copie/ml
PI/r + 2 NRTI	Atazanavir + tenofovir/emtricitabina	Ala	Atazanavir è associato a nefrolitiasi, colelitiasi e danno renale cronico
	Atazanavir + abacavir/lamivudina	Ala	Atazanavir è associato a nefrolitiasi, colelitiasi e danno renale cronico
	Darunavir + tenofovir/emtricitabina	Ala	Durante la terapia iniziale 800 mg darunavir somministrato 1 volta al giorno con 100 mg di ritonavir somministrato 1 volta al giorno

Gunthard HF et al, JAMA 2014; 15:199-208

Tabella 2

GLI INIBITORI DELL'INTEGRASI HANNO DIMOSTRATO DI ESSERE EFFICACI ALMENO QUANTO I FARMACI DI CONFRONTO E IN ALCUNE CONDIZIONI DI AVERE ATTIVITÀ ANTIVIRALE SUPERIORE

Linee Guida EACS 2014: regimi di combinazione iniziali raccomandati* per le persone adulte con HIV naive alla ART

Un farmaco dalla colonna A dovrebbe essere combinato con un farmaco della colonna B (**)

A	B	Osservazione
NNRTI	NRTI	
EFV (i)	ABC/3TC (vii)	ABC/3TC coformulato
RPV (ii)	o TDF/FTC	TDF/FTC coformulato EFV/TDF/FTC coformulato RPV/TDF/FTC coformulato
PI/r		
ATV/r (iv)	ABC/3TC (vii)	ATV/r 300/100 mg/die
DRV/r (iv)	o TDF/FTC	DRV/r 800/100 mg/die
INI		
EVG/COBI	TDF/FTC	TDF/FTC/EVG/COBI coformulato (ix)
DTG	ABC/3TC o TDF/FTC	DTG 50 mg qd TDF/FTC coformulato ABC/3TC/DTG coformulato
RAL	ABC/3TC o TDF/FTC	RAL: 400 mg bd

* Vengono considerati solo i farmaci approvati da EMA per l'inizio della terapia antiretrovirale (ordine alfabetico).

** I farmaci anti-HIV generici sono sempre più diffusi e possono essere utilizzati fino a quando sono in grado di sostituire il farmaco e non "spacchettano" le combinazioni a dose fissa.

(i) EFV: non raccomandato per la terapia iniziale nelle donne in gravidanza o senza una contraccezione valida; la continuazione è possibile se EFV è iniziato prima della gravidanza; non attivo verso ceppi HIV-2 e HIV-1 gruppo O.

(ii) RPV: solo se CD4 > 200 cellule/mm³ e HIV-RNA < 100.000 copie/ml; controindicati i PPI, gli H2 antagonisti devono essere assunti 12 ore prima o 4 ore dopo RPV.

(iv) Lo studio Castle (LPV/s vs ATV/r) ha dimostrato la migliore tollerabilità di ATV/r. La cosomministrazione con i PPI è controindicata nei soggetti experienced. Se la cosomministrazione è inevitabile, è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e non si dovrebbero superare dosi di PPI pari a 20 mg di omeprazolo, da assumere 12 ore circa prima di ATV/r. Lo studio Artemis (LPV/r vs DRV/r) ha mostrato migliore efficacia e tollerabilità di DRV/r. (vii): ABC è controindicato se il paziente è HLA B*5701 positivo. Anche se HLA B*5701 negativo, è mandatario il counselling sulla HSR. ABC dovrebbe essere utilizzato con attenzione nei soggetti con alto rischio cardiovascolare e/o con carica virale > 100.000 copie/ml.

(ix) Non dovrebbe essere iniziato in soggetti con eGFR < 70 ml/min. EVG/COBI/TDF (FTC non dovrebbe essere iniziato nei soggetti con eGFR < 90 ml/min. tranne se è il trattamento preferito).

RT ed è vero inoltre che vi sono aree di incertezza sul loro utilizzo in prima linea, aree in cui sono necessari ulteriori dati e ulteriori studi; basti pensare alle donne, ai pazienti con età avanzata, a quelli con infezione avanzata, ai pazienti con infezione acuta e ai pazienti con set-point virali molto elevati.

I vantaggi della nuova classe

In generale, però, negli studi clinici registrativi gli inibitori dell'integrasi hanno dimostrato di essere efficaci almeno quanto i farmaci di confronto e in alcune condizioni di avere attività antivirale superiore ai farmaci del gruppo di controllo (DTG + ABC/3TC nei confronti di EFV/FTC/TDF, DTG nei confronti di DRV/r) (1-4).

La maggiore efficacia degli inibitori dell'integrasi tende, inoltre, a perdurare anche nel medio termine (Studi SINGLE, FLAMINGO) e in alcuni casi ad emergere almeno nel lungo termine (studio STARTMRK) (5).

A mio parere vi è, poi, un altro elemento a favore dell'utilizzo degli inibitori dell'integrasi in prima linea ed è rappresentato dalla dinamica del "decay virale".

Nello studio SINGLE il 50% dei pazienti raggiunge la soppressione virologica in 4 settimane: le possibili implicazioni cliniche di questo dato a

Tabella 3

Adattata da European AIDS Clinical Society - Guidelines - Version 7.1 - Novembre 2014

ANCHE I RISULTATI DI EFFICACIA IMMUNOLOGICA OTTENUTI DAGLI INI SONO SOLIDI, IL PROFILO DI TOLLERABILITÀ È BUONO E LE INTERRUZIONI PER EVENTI AVVERSI SIMILI O INFERIORI AGLI ALTRI FARMACI

lungo termine devono essere chiaramente approfondite, ma l'osservazione ha in sé una grande rilevanza nella percezione dell'efficacia della terapia da parte del paziente e ha potenziali implicazioni concrete nel ridurre il rischio di trasmissione ad altri.

I dati di efficacia immunologica sono solidi: il recupero di CD4 è pari, e in alcuni casi più elevato, rispetto a quello ottenuto con il farmaco di confronto (studi SINGLE, FLAMINGO, STARTMRK, GS-102) (6).

Il profilo di tollerabilità è in generale buono e il tasso di discontinuazione per eventi avversi è pari e in alcuni casi inferiore rispetto al farmaco di paragone.

La scelta del backbone

Grazie ai dati prodotti con gli studi sugli inibitori dell'integrasi si riapre la possibilità di una scelta reale tra i due "backbone" non timidinici: nei pazienti in cui temiamo l'utilizzo di abacavir vi sono dati solidi nell'utilizzo di tutti gli inibitori dell'integrasi in associazione a TDF/FTC; per i pazienti in cui temiamo l'utilizzo di tenofovir vi sono oggi dati eccellenti sull'utilizzo di DTG + ABC/3TC.

Le conferme delle Linee Guida

In termini di convenienza, un importante passo avanti è stato fatto con la possibilità della somministrazione "once a day" degli inibitori dell'integrasi: oggi abbiamo a disposizione un singolo STR elvitegravir/cobicistat/TDF/FTC, l'associazione once-

Linee Guida italiane HIV/AIDS 2013: regimi raccomandati per l'inizio della cART

	Regime	Raccomandazione (Forza/evidenza)
Preferiti	TDF/FTC + EFV	[AI]
	ABC/3TC + EFV (se HIV-RNA < 100.00 copie/ml)	[AI]
	TDF/FTC/RPV (utilizzabile solo se HIV-RNA < 100.000 copie/ml)	[AI]
	TDF/FTC + ATV + r	[AI]
	ABC/3TC + ATV + r (se HIV-RNA < 100.00 copie/ml)	[AI]
	TDF/FTC + DRV + r	[AI]
	ABC/3TC + DRV + r	[AI]
	TDF/FTC + RAL	[AI]
	ABC/3TC + RAL	[AI]
	TDF/FTC/EVG/COBI	[AI]
	TDF/FTC + DTG	[AI]
	ABC/3TC + DTG	[AI]
Alternativi	TDF/FTC + LPV/r	[BI]
	ABC/3TC + LPV/r	[BI]
	TDF/FTC + NVP	[BI]

*In caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa anche non alla classe specifica, i regimi basati su NNRTI e INI sono controindicati; ABC causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701; DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD. EVG/COBI da non utilizzare con e-GFR < 70 ml/min/1.73²; Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale; NVP da utilizzare nelle donne con T CD4+ < 250 cellule/μl e negli uomini con T CD4+ < 400 cellule/μl; Previste le prime due settimane di induzione a metà dosaggio. In seguito, a pieno dosaggio (400 mg/die) con la formulazione a lento rilascio (1 compressa una volta al dì) TDF/FTC/EVG/COBI e DTG non sono ancora disponibili per l'uso clinico in Italia/in attesa di negoziazione del prezzo da parte dell'AIFA; "/" = coformulato; "+" = non coformulato; "r" = RTV come booster.*

OTABELLO 4

Modificata da Linee Guida Italiane HIV/AIDS, Novembre 2013

a day DTG + TDF/FTC o DTG + ABC/FTC e in un futuro molto vicino la disponibilità anche in Italia di un altro STR con DTG/ABC/3TC.

Le Linee Guida internazionali e nazionali (Tabelle 1-4) hanno recepito positivamente la grande mole di dati prodotta e concordano nel considerare l'associazione inibitore dell'integrasi con il backbone non timidinico un regime fortemente "raccomandato" per l'inizio della terapia antiretrovirale (7-10).

DOLUTEGRAVIR

Dolutegravir (DTG) è il primo inibitore dell'integrasi di seconda generazione (11-12), ha un profilo farmacocinetico favorevole (13), caratterizzato da una prolungata emivita (circa 14 ore), che ne consente la somministrazione in singola somministrazione giornaliera senza necessità di ricorrere al "booster" (5-6).

La dose di DTG 50 mg QD può essere somministrata con o senza cibo (14).

In presenza di resistenza agli inibitori dell'integrasi è, invece, opportuno assumere DTG 50 mg BID con il cibo per aumentarne l'esposizione.

È opportuno (15), inoltre, assumere antiacidi contenenti magnesio/alluminio o integratori di calcio,

ferro e composti multivitaminici (9-10) lontano dall'assunzione di DTG (2 ore dopo o 6 ore prima). DTG viene metabolizzato in larga misura attraverso la uridin difosfato glucuronosil transferasi -1 A 1 (UGT1A1) e, in misura molto minore, attraverso il citocromo P450 e questo rende ragione delle limitate interazioni farmacologiche che il farmaco presenta.

Il profilo di interazioni

Non sono necessari aggiustamenti della dose di DTG 50 mg in associazione ad altri farmaci antiretrovirali ad eccezione di efavirenz e nevirapina, tipranavir/r e in associazione a rifampicina (DTG 50 mg BID) (16).

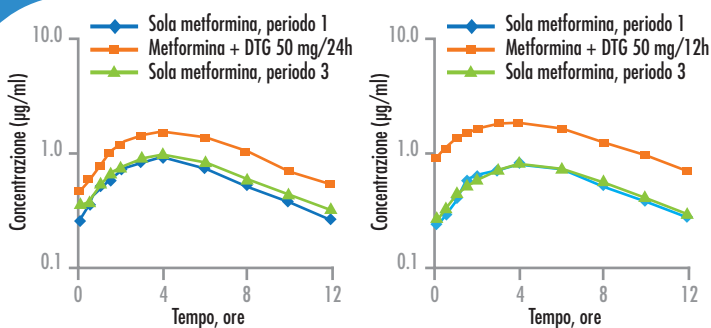
Etravirina può essere somministrata con DTG solo in associazione a un PI/r.

Poiché "in vitro" DTG inibisce il trasportatore renale di cationi organici di tipo 2 (OCT2) e il trasportatore "multidrug and toxin extrusion transporter" (MATE)-1, DTG può aumentare significativamente le concentrazioni di dofetilide e metformina.

Uno studio "in vivo" condotto su volontari sani (17) conferma la presenza di un'interazione negativa nei pazienti in terapia con metformina (MET), la cui esposizione può aumentare in presenza di DTG. L'effetto sembra essere dose-dipendente (Figura 1), per cui è necessario un attento monitoraggio del paziente, in particolare all'inizio o alla interruzione di DTG e può rendersi necessaria una riduzione della dose di metformina.

Occorre, però, segnalare che in nessuno dei 41 pazienti diabetici, arruolati negli studi di fase III e in trattamento con DTG e MET, si sono verificati episodi di acidosi lattica o ipoglicemia.

Concentrazioni plasmatiche di metformina in relazione all'uso concomitante di DTG in volontari sani



Zong J et al, HIV14 Glasgow. Abstract P052

PRIMO INI DI SECONDA GENERAZIONE, DTG PRESENTA UNA EMIVITA PROLUNGATA CHE PERMETTE LA SOMMINISTRAZIONE QD SENZA BOOSTER, LE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE SONO LIMITATE

GLI STUDI CLINICI CON DOLUTEGRAVIR NELLA TERAPIA INIZIALE DELL'INFEZIONE DA HIV

SINGLE: il confronto con EFV

SINGLE è uno studio di fase III, di non-inferiorità, multicentrico, randomizzato, nel quale soggetti adulti con infezione da HIV-1, naive alla terapia antiretrovirale, HLAB 5701 negativi, con HIV-RNA > 1.000 copie/ml sono stati randomizzati a ricevere in un rapporto 1:1 DTG 50 mg QD + ABC/3TC o EFV/TDF/FTC (1).

È uno studio multicentrico condotto in Nord America, Europa e Australia. È uno studio in doppio cieco, nel quale, quindi, tutti i pazienti hanno ricevuto 3 compresse QD fino alla 96° settimana; solo a partire da quella data lo studio è stato condotto in aperto (Figura 2).

È uno dei principali studi con il nuovo farmaco, l'unico in cui la randomizzazione sia stata stratificata sia per i valori basali di HIV-RNA (≤ 100.000 vs > 100.000 copie/ml) che per i valori basali di CD4 (≤ 200 vs > 200 cellule/mm³).

Tra i principali criteri di esclusione allo studio, la presenza dell'allele HLA-B5701, la coinfezione da HBV, l'insufficienza epatica moderata o severa, una clearance di creatinina < 50 ml/min.

End-point primario dello studio è la proporzione di pazienti con HIV-RNA < 50 copie/ml alla 48° settimana; il margine di non inferiorità è fissato al 10%, le analisi per verificare la superiorità nel caso in cui sia ITT che PP avessero confermato la non inferiorità sono pre-specified nel disegno dello studio. La virological failure (PDVF) è definita dalla conferma di HIV-RNA > 50 copie/ml alla settimana 24 o successivamente.

I pazienti con PDVF entro le 48 settimane hanno dovuto discontinuare lo studio; dopo la 48° settimana i pazienti con HIV-RNA tra 50-200 copie/ml possono rimanere nello studio a discrezione dell'investigatore. Hanno eseguito lo screening 1.090 pazienti, 833 hanno ricevuto il farmaco assegnato, 414 nel gruppo DTG + ABC/3TC e 419 nel gruppo EFV/TDF/FTC.

L'età mediana dei partecipanti è di 35 anni, le donne sono il 16%, i neri sono il 24%, solo il 4% dei pazienti

SINGLE: il disegno dello studio

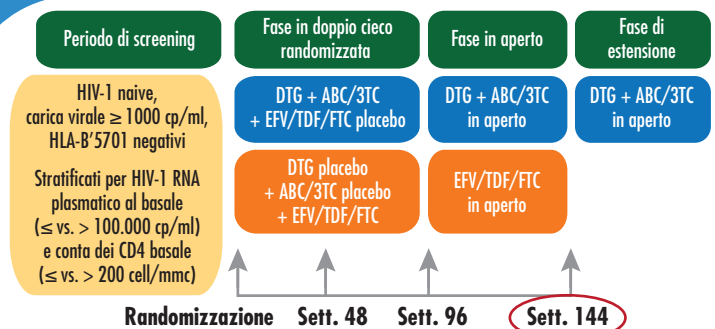


FIGURA 2

Pappa K et al, ICAAC 2014. Abstract H-647a

LO STUDIO SINGLE, DI CONFRONTO TRA DTG + ABC/3TC O EFV/TDF/FTC, HA STRATIFICATO I NAIVE PER VALORI BASALI DI HIV-RNA E DI CD4

Variazione dei valori di creatinina nelle prime 48 settimane dello studio SINGLE

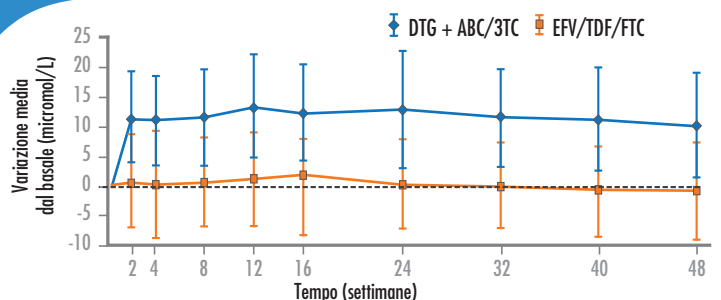


FIGURA 3

Walmsley SL et al, 2013; 369:1807-18

Efficacia virologica e immunologica a 144 settimane nello studio SINGLE

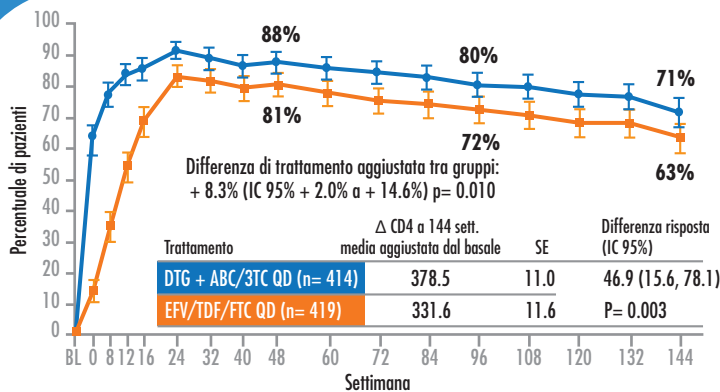


FIGURA 4

Pappa K et al, ICAAC 2014; Abstract H-647a

DAL SINGLE EMERGONO LA SUPERIORITÀ VIRO-IMMUNOLOGICA A LUNGO TERMINE, LA TOLLERABILITÀ E LA MANEGGEVOLEZZA DEL NUOVO INIBITORE DELL'INTEGRASI

Analisi genotipica delle PDVF nello studio SINGLE a 144 settimane

	DTG + ABC/3TC QD (N= 414)	EFV/TDF/FTC QD (N= 419)
Soggetti con PDVF	39 (9%)	33 (8%)
Mutazioni primarie a INI	0	0
Mutazioni primarie a NRTI	K65R 0	1
Mutazioni primarie a NNRTI	Qualsiasi 0	6
	K101E 0	1
	K103N 0	2
	K103K/N 0	2
	G190G/A 0	2

Definizione di PDVF (fallimento virologico sec. protocollo): conferma di HIV-RNA > 50 copie/ml alla sett. 24 o oltre.

TABELLA 5

Pappa K et al, ICAAC 2014; Abstract H-647a

ha una diagnosi di AIDS. La viremia mediana è di 4.68 log₁₀ copie/ml e il valore mediano dei CD4 è di 338 cellule/mmc.

A 48 settimane l'88% nel gruppo DTG e l'81% nel gruppo EFV ha HIV-RNA < 50 copie/ml; la differenza aggiustata per viremia e CD4 basali tra i due gruppi è del 7% (IC 95% 2-12), quindi il criterio di non inferiorità è rispettato; inoltre DTG è risultato statisticamente

superiore a EFV (p= 0.003). Anche il recupero di CD4 è più elevato nel gruppo DTG (267 vs 208 cellule/mmc).

Le differenze di efficacia sono legate principalmente alla minor frequenza di eventi avversi (10/414, 2%) nel gruppo DTG rispetto al gruppo EFV (42/419, 10%). Il profilo di tollerabilità delle due associazioni è diverso: rash, eventi neuropsichiatrici quali sogni anomali, ansietà, vertigini sono più frequenti nel gruppo EFV/TDF/FTC, l'insonnia è più frequentemente riportata con l'associazione DTG + ABC/3TC. Rispettivamente 51 pazienti nel gruppo DTG e 84 nel gruppo EFV hanno interrotto lo studio prima della 48^a settimana; nel gruppo DTG + ABC/3TC è stato documentato un solo evento avverso grave farmaco correlato, mentre nel gruppo EFV/TDF/FTC sono stati riportati 8 eventi avversi gravi farmaco-correlati.

Si è osservato, come atteso, un incremento precoce e modesto dei valori di creatinina, stabile nel tempo nel gruppo DTG + ABC/3TC, non associato a significative variazioni del rapporto albumina/creatinina urinaria (Figura 3).

A 144 settimane (2) il 71% dei pazienti randomizzati a DTG + ABC/3TC e il 63% dei pazienti randomizzati a EFV/TDF/FTC ha una viremia < 50 copie/ml, una differenza importante che conferma la superiorità a lungo termine di DTG (differenza 8.3, IC 95% 2.0, 14.6, p= 0.010) (Figura 4). La differenza è più facilmente percepibile nelle donne (69% vs 49%), nei pazienti di etnia non-bianca (71% vs 47%).

Anche il recupero di CD4+ si mantiene più elevato: 379 cellule/mmc nel gruppo DTG + ABC/3TC vs 332 cellule/mmc nel gruppo EFV/TDF/FTC.

Il vantaggio in prima linea

Il vantaggio deriva soprattutto dalla tollerabilità e maneggevolezza della combinazione. Le PDVF sono infatti il 9% nei pazienti in DTG e l'8% nei pazienti in EFV/TDF/FTC, ma, a differenza del gruppo di controllo, nessuno dei pazienti nel gruppo sperimentale ha sviluppato mutazioni associate a resistenza a DTG + ABC/3TC (Tabella 5). Nei pazienti con allele HLA-B5701 negativo DTG in associazione ad ABC/3TC ha un profilo di sicurezza migliore ed è più efficace di EFV/TDF/FTC: pertanto l'associazione EFV/TDF/FTC non può essere più considerata attualmente il gold standard per l'inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti con infezione da HIV.

SPRING-2: il confronto con RAL

SPRING-2 è lo studio nel quale dolutegravir si confronta in doppio cieco con raltegravir nella terapia iniziale dell'infezione da HIV (18).

È uno studio di 96 settimane, di fase III, randomizzato, di non inferiorità, condotto in 100 centri in Canada, USA, Australia ed Europa.

Soggetti adulti con infezione da HIV-1 e HIV-RNA > 1.000 copie/ml sono stati randomizzati a ricevere in un rapporto 1:1 dolutegravir (DTG) 50 mg QD o raltegravir (400 mg BID), in associazione con TDF/FTC o ABC/3TC a discrezione dell'investigatore. La randomizzazione è stata stratificata in base alla viremia (HIV-RNA ≤ 100.000 o > 100.000 copie/ml) e al backbone utilizzato (Figura 5).

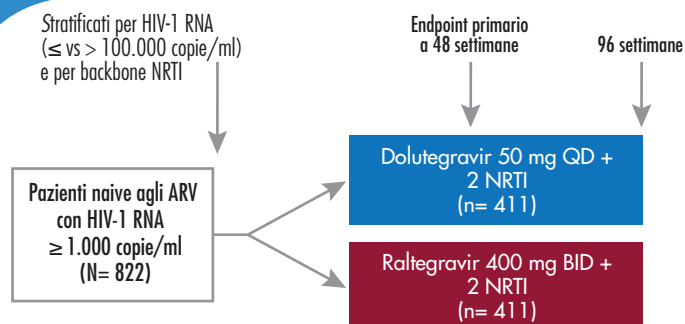
Tra i criteri di esclusione la diagnosi di patologia del gruppo C in fase attiva, la presenza di una insufficienza epatica di grado medio o severo, la presenza di una clearance della creatinina < 50 ml/min. L'analisi primaria di efficacia è in ITT (FDA snapshot), il margine di non inferiorità è fissato al 10%.

End-point primario dello studio è la proporzione dei pazienti con HIV-RNA < 50 copie/ml a 48 settimane. I pazienti sono stati classificati come "responder" se avevano HIV-RNA < 50 copie/ml (a 48 + 6 settimane).

In tutti gli altri casi, inclusa l'eventuale modifica del backbone effettuata dopo la quarta settimana, i pazienti sono stati considerati come "non responder". La virological failure è definita nel protocollo dalla presenza ai 2 valori consecutivi di HIV-RNA > 50 copie/ml tra la settimana 24 e la settimana 48. 1.035 pazienti hanno effettuato lo screening; 822, 411 per gruppo, sono stati quindi randomizzati.

Alla settimana 48, 361 (88%) nel gruppo DTG e 351 (85%) nel gruppo RAL hanno raggiunto HIV-RNA < 50 copie/ml: la differenza aggiustata tra i 2 gruppi è 2.5% (IC 95% -2.2%, 7.1%), di conseguenza il criterio di non inferiorità è rispettato. Come atteso, alla settimana 8, 350 (85%) pazienti nel gruppo DTG e 323 (79%) nel gruppo RAL hanno già raggiunto la soppressione virologica. L'end-point primario è stato raggiunto nei due gruppi indipendentemente dal valore di viremia al basale o dal backbone utilizzato (Figura 6). Nei pazienti con

SPRING 2: il disegno dello studio



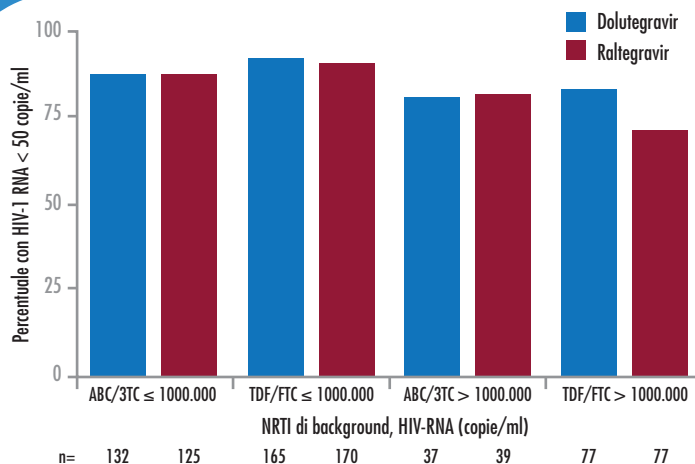
* NRTI come backbone scelti dal medico: sia tenofovir/emtricitabina che abacavir/lamivudina

Raffi F et al, Lancet Infect Dis 2013; 381:735-43

FIGURA 5

DALLO SPRING-2 EMERGE CHE DTG PER PROFILO DI RESISTENZA E SOMMINISTRAZIONE QD È UNA VALIDA ALTERNATIVA A RAL BID NEI NAIVE

Efficacia virologica a 96 settimane in relazione alla viremia basale e al backbone utilizzato nello studio SPRING-2



Raffi F et al, Lancet Infect Dis 2013; 13:927-35

FIGURA 6

CD4 < 200 cellule/mmc, la viremia negativa è stata raggiunta in 43/55 pazienti (78%) nel gruppo DTG e in 34/50 pazienti (68%) nel gruppo RAL. Venti pazienti (5%) nel gruppo DTG e 28 (7%) nel gruppo RAL hanno avuto una virological failure entro le 48 settimane. Tra i pazienti in cui è stato possibile ottenere il genotipo, nessuno degli 8 pazienti nel gruppo DTG e 1 dei 19 pazienti nel gruppo RAL ha

Analisi genotipica delle PDVF nello studio SPRING-2 a 96 settimane

	Gruppo dolutegravir (n= 411)		Gruppo raltegravir (n= 411)	
	Prime 48 sett.	Sett. 48-96	Prime 48 sett.	Sett. 48-96
Soggetti con PDVF	20 (5%)	2 (< 1%)	28 (7%)	1 (< 1%)
Genotipizzazione dell'integrasi al basale e al momento della PDVF	8 (40%)	2 (100%)	19 (68%)	1 (100%)
Mutazioni di resistenza agli INI	0	0	1 (5%)	0
Genotipizzazione della proteasi o della trascrittasi inversa al basale e al momento della PDVF	12 (60%)	2 (100%)	19 (68%)	1 (100%)
Mutazioni di resistenza agli NRTI	0	0	4 (21%)	0

PDVF, fallimento virologico definito dal protocollo (HIV-1 RNA \geq 50 c/ml alla sett. 24 o dopo).
 Un partecipante aveva le mutazioni di resistenza agli INI T97T/A, E138E/D, V151V/I, e N155H, mutazioni di resistenza agli NRTI A62A/V, K65K/R, K70K/E, e M184V; uno aveva la mutazione di resistenza agli NRTI M184M/I; uno la mutazione di resistenza agli NRTI A62A/V; e un partecipante aveva la mutazione di resistenza agli NRTI M184M/V.

TABELLA 6

Raffi F et al, Lancet Infect Dis 2013; 13:927-35

DTG SOMMINISTRATO QD SENZA BOOSTER NÉ RESTRIZIONI DIETETICHE È BEN TOLLERATO ED EFFICACE IN ASSOCIAZIONE CON ABC/3TC O TDF/FTC NELLA TERAPIA INIZIALE DI HIV

sviluppati mutazioni per INI (Tabella 6).

Il numero di eventi avversi che ha comportato l'interruzione del trattamento è esiguo in entrambi i gruppi; 10 (2%) nel gruppo DTG e 7 (2%) nel gruppo RAL. Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono nausea (14% in DTG vs 13% in RAL) cefalea (12% in entrambi i gruppi), nasofaringiti (11% in DTG e 12% in RAL), diarrea (11% in entrambi i gruppi).

Sono stati riportati 2 decessi nello studio: 1 omicidio nel gruppo DTG e 1 suicidio nel gruppo RAL. Gli eventi avversi seri sono stati riportati in 29 (7%) pazienti nel gruppo DTG e in 31 (8%) pazienti nel gruppo RAL, ma solo 3 e 5 rispettivamente considerati come farmaco correlati.

La variazione media della clearance della creatinina stimata alla settimana 48 è stata -16.5 ml/min (SD 14.17) nel gruppo DTG e -5.4 ml/min (13.88) nel gruppo RAL, senza differenze tra i due gruppi nelle variazioni del rapporto albumina/creatinina urinaria. Nessun paziente ha avuto incrementi della creatinina di grado 3 o 4 o ha interrotto lo studio per problemi renali. Incrementi delle ALT di grado 3 o superiore sono stati riportati in 13 (3%) pazienti nel

gruppo DTG e in 17 (4%) nel gruppo RAL; gli eventi sono stati considerati farmaco-correlati in 2 pazienti in entrambi i gruppi. Sono stati recentemente pubblicati anche i dati a 96 settimane: 332/411 pazienti (81%) nel gruppo DTG e 314/411 (76%) nel gruppo RAL hanno mantenuto HIV-1 RNA < 50 copie/ml (differenza aggiustata 4.5%, IC 95% -1.1% - 10.0%) con conferma quindi della non inferiorità. In entrambi i gruppi la stragrande maggioranza delle PDVF si è verificata nelle prime 48 settimane; tra le 48 e le 96 settimane si è verificata solo in 2 pazienti nel gruppo DTG e in 1 pa-

ziente nel gruppo RAL (18).

349/411 pazienti nel gruppo DTG e 332/411 nel gruppo RAL hanno completato le 96 settimane di trattamento (19).

Confronto tra INI in prima linea

SPRING-2 è lo studio di confronto, il primo, e per il momento unico "testa a testa" tra due inibitori dell'integrasi.

Il disegno in doppio cieco non consente di valutare completamente il potenziale legato alla somministrazione QD di dolutegravir nei confronti della somministrazione BID di raltegravir, ma l'insieme dei dati documenta chiaramente che dolutegravir 50 mg QD, che può essere somministrato una sola volta al giorno, senza booster e senza restrizioni dietetiche, è un inibitore dell'integrasi ben tollerato ed efficace, sia in associazione a ABC/3TC che a TDF/FTC per la terapia di prima linea dell'infezione da HIV-1.

Rappresenta, in particolare per profilo di resistenza e per la singola somministrazione giornaliera, una valida alternativa all'utilizzo di raltegravir BID.

FLAMINGO: il confronto con DRV/r

FLAMINGO è uno studio di 96 settimane (3), multicentrico di fase 3b, in aperto, randomizzato, di non inferiorità, nel quale adulti con infezione da HIV-1, mai trattati in precedenza con antiretrovirali, con HIV-RNA ≥ 1.000 copie/ml, in assenza di mutazioni primarie associate a resistenza a NRTI o PI allo screening sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a dolutegravir 50 mg QD o a darunavir/ritonavir 800/100 mg QD con TDF/FTC o ABC/3TC nei pazienti con allele HLA B57 01 negativo, a scelta del ricercatore (Figura 7). Altri criteri di esclusione: recente diagnosi di patologia del gruppo C in fase attiva, insufficienza epatica di grado medio o severo, clearance della creatinina < 50 ml/min.

La randomizzazione è stata stratificata sia per viremia allo screening (HIV-RNA ≤ 100.000 o > 100.000 copie/ml) che per il backbone utilizzato.

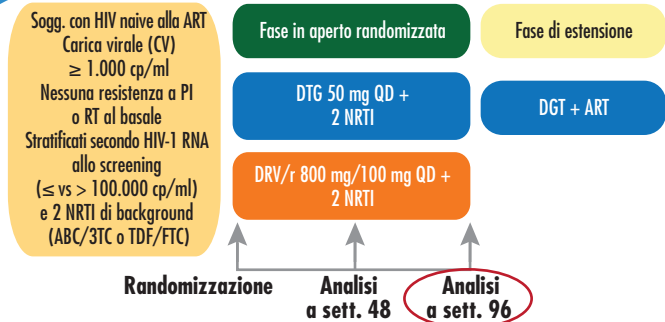
End-point primario dello studio è la proporzione di pazienti con HIV-RNA < 50 copie/ml a 48 settimane mediante l'analisi FDA snapshot, con l'algoritmo MSD (missing, switch, o discontinuation equals failure).

La virological failure era definita secondo protocollo dalla presenza di due valori consecutivi di HIV-RNA > 200 copie/ml alla settimana 24 o successivamente. In presenza di "confirmed virological failure" è stata effettuata l'analisi genotipica e fenotipica (trascrittasi inversa, proteasi, integrasi) sul campione basale e sul primo campione con sospetta "virological failure".

Alla 48° settimana 217/242 (90%) nel gruppo DTG e 200/242 (83%) nel gruppo trattato con DRV/r ha raggiunto HIV-RNA < 50 copie/ml (differenza tra i gruppi 7.1%, IC 95% 0.9-13.2): il criterio di non inferiorità è rispettato e, secondo analisi prespecificate di superiorità, DTG si è dimostrato superiore a DRV/r ($p=0.025$). Il decay virale è quello atteso: alla settimana 8 221/242 (87%) dei pazienti trattati con DTG ha HIV-RNA < 50 copie/ml; nel gruppo trattato con DRV/r solo il 31% (74/292).

Il recupero mediano (IQR) di CD4 è simile: 210 (120-350) cellule/mmc nel gruppo trattato con DTG e 210 (110-290) nel gruppo trattato con DRV/r. La superiorità è mantenuta anche a 96 settimane; la soppressione virologica è mantenuta nell'80% dei pazienti nel gruppo DTG e nel 68% dei pazienti in DRV/r (4) (Figura 8). La differenza è maggiormente percepibile nei pazienti con viremie > 100.000 copie, indipendentemente dal backbone utilizzato (Figura 8).

FLAMINGO: il disegno dello studio



End-point primario: proporzione con HIV-1 RNA < 50 cp/ml alla sett. 48, analisi FDA snapshot, -12% margine di non inferiorità
 End-point secondari: attività antivirale, sicurezza, tollerabilità, outcome clinici e resistenza virologica.

FIGURA 7

Molina JM et al, HIV14 Glasgow, Abstract 0153

NEL FLAMINGO LA SUPERIORITÀ VIROLOGICA VS DRV/R SI MANTIENE A 96 SETTIMANE

Efficacia virologica a 96 settimane in relazione alla viremia basale e al background utilizzato nello studio FLAMINGO

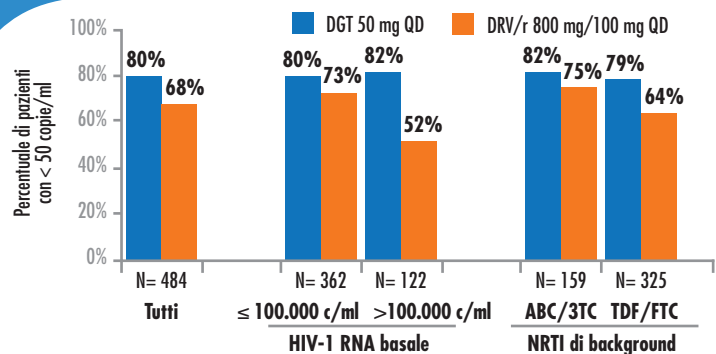


FIGURA 8

Molina JM et al, HIV14 Glasgow, Abstract 0153

Due pazienti in terapia con DTG + TDF/FTC (HIV-RNA 2.270 e 668 copie/ml, entrambi alla settimana 24) e due pazienti in terapia con DRV/r + ABC/3TC (HIV-RNA 218 copie/ml alla settimana 48 e HIV-RNA 61.754 copie/ml alla settimana 36) hanno avuto virological failure: in nessuno dei quattro pazienti si è osservata emergenza di mutazioni primarie associate a resistenza (Tabella 7).

In generale, in entrambi i gruppi, pochi gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento (2% in DTG vs 4% in DRV/r). Quelli riportati più frequentemente ($> 10\%$ dei pazienti) sono diar-

Analisi genotipica delle PDVF nello studio FLAMINGO

Visita	PDVF*		Mutazioni primarie emergenti	
	DTG 50 QD (n= 242)	DRV/r 800/100 QD (n= 242)	DTG 50 QD (n= 242)	DRV/r 800/100 QD (n= 242)
Qualsiasi	2 (< 1%)	4 (2%)	0	0
Sett. 24	2 (< 1%)	0	0	0
Sett. 36	0	1 (< 1%)	0	0
Sett. 48	0	1 (< 1%)	0	0
Sett. 72	0	1 (< 1%)	0	0
Sett. 84	0	1 (< 1%)	0	0
Sett. 96	0	0	0	0

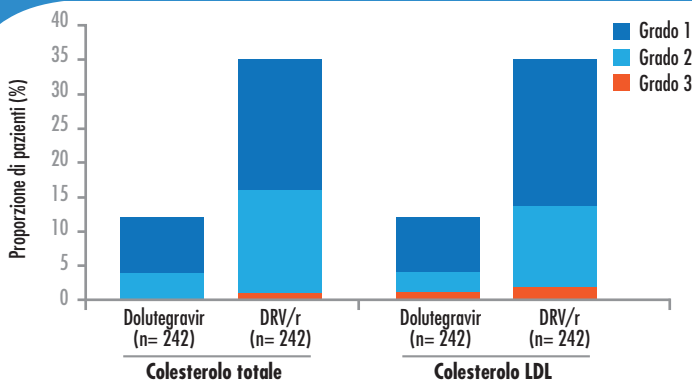
* Conferma carica virale > 200 copie/ml a partire dalla settimana 24.

0 **TABELLA 7**

Molina JM et al, HIV 14 Glasgow, Abstract 0153

I DATI SUL PROFILO DI RESISTENZA DI FLAMINGO APRONO PER DTG PROSPETTIVE DI UTILIZZO NEI PAZIENTI DIFFICILI E IN SEMPLIFICAZIONE TERAPEUTICA

Variazioni del profilo lipidico rispetto ai valori basali nello studio FLAMINGO



Riassunto delle tossicità emergenti per i lipidi: colesterolo totale (digiuno): grado 1, 200-239 mg/dl (5,18-6,19 mmol/L); grado 2, 240-300 mg/dl (6,20-7,77 mmol/L); grado 3, > 300 mg/dl (> 7,77 mmol/L); colesterolo LDL (digiuno): grado 1, 130-159 mg/dl (3,37-4,12 mmol/L); grado 2, 160-190 mg/dl (4,13-4,90 mmol/L); grado 3, > 190 mg/dl (> 4,90 mmol/L).

0 **FIGURA 9**

Clotet B et al, Lancet 2014; 383:2222-31

rea (17% nel gruppo DTG e 29% nel gruppo DRV/r), nausea (16% nel gruppo DTG e 18% nel gruppo DRV/r), cefalea (15% nel gruppo DTG e 10% nel gruppo DRV/r), infezioni delle vie aeree superiori (5% nel gruppo DTG e 10% nel gruppo DRV/r). Gli eventi avversi seri sono stati riportati più frequentemente nel gruppo DTG (11% vs 5%), ma solo in un paziente l'evento è stato giudicato come correlato al farmaco (un tentativo di suicidio in un pa-

ziente con precedenti ideazioni suicidarie).

Il trattamento con DTG è associato ad un profilo lipidico più favorevole (Figura 9), con un incremento medio inferiore del colesterolo LDL (differenza media aggiustata -0.30, IC 95% -0.42-0.19, p< 0.0001) e un minor numero di pazienti nel gruppo DTG con un valore di LDL di grado 2 (2% vs 7%; p= 0.0001).

Come atteso, vi è un incremento evidente della creatinina nel gruppo DTG alla 2° settimana, stabile nel corso dello studio. Nessun paziente ha discontinuato lo studio per problemi renali e non si sono osservate variazioni significative del rapporto albumina/creatinina urinaria rispetto ai valori basali, in nessuno dei 2 gruppi.

Nove pazienti (4%) nel gruppo DTG e 6 nel gruppo DRV/r hanno avuto nel corso dello studio incrementi di ALT di grado 3 o superiori; 1 paziente nel gruppo DTG e 4 nel gruppo DRV/r hanno interrotto lo studio per problemi epatici, in nessun caso farmaco-correlati. In generale sono a favore di DTG anche le risposte date dai pazienti nell'ambito dell'HIV Treatment Satisfaction Questionnaire.

Verso nuovi scenari di utilizzo

In FLAMINGO si concretizza un confronto importante, quello con PI largamente utilizzato e sulla cui barriera genetica non vi sono dubbi, tanto da essere stato estesamente studiato anche in monoterapia: DRV/r.

Lo studio si differenzia per diverse ragioni dagli altri studi sui naive: è condotto in aperto e questo disegno potrebbe aver favorito l'abbandono dello studio nei pazienti del braccio di controllo. Utilizza come cut-off per la definizione di "virological failure" le 200 copie/ml e questo, considerando le dinamiche di decay virale molto diverse tra INI e PI/r, potrebbe aver penalizzato qualche paziente nel braccio di controllo che ha iniziato con viremie molto elevate e alla 48 settimana ha ancora una viremia detectabile, seppur in riduzione (20).

Lascia inoltre qualche incertezza nel classificare correttamente i pazienti con valori tra 50 e 200 copie/ml ma due dati emergono con chiarezza: l'efficacia di dolutegravir è indiscutibile anche in questo confronto e soprattutto lo "0 a 0" nei confronti di DRV/r rispetto allo sviluppo di resistenze apre a mio avviso per questo farmaco scenari non immaginabili finora, in particolare per il "difficult to treat patient" e stimola l'esplorazione di nuove strategie di semplificazione terapeutica.

SAILING: il confronto con RAL nel paziente naivo agli INI, in fallimento virologico

SAILING ha studiato efficacia e sicurezza di DTG 50 mg QD nei pazienti con resistenza documentata a 2 o più classi, naive per inibitori dell'integrasi (Figura 10). È uno studio di 48 settimane, di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco (21), ha arruolato pazienti che presentavano allo screening due viremie consecutive > 400 copie/ml (o in alternativa una singola viremia > 1.000 copie), con resistenza a due o più classi di antiretrovirali e disponibilità di 1-2 farmaci attivi per la terapia di background.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere in un rapporto 1:1 DTG 50 mg QD o RAL 400 mg BID, in associazione a una terapia di background ottimizzata. End-point primario dello studio è la proporzione di pazienti con HIV-RNA < 50 copie/ml (FDA snapshot analysis), il margine di non inferiorità è stato fissato al 12%. End-point secondario, ma importante dello studio, è la proporzione di pazienti con selezione di mutazioni associate a resistenza a INI.

La randomizzazione è stata stratificata in base alla viremia basale (HIV-RNA < 50.000 copie/ml), all'utilizzo di DRV/r, alla presenza o meno di 2 farmaci attivi nella terapia di background. La definizione di virological failure nel protocollo (PDVF) è abbastanza complessa: riduzione di HIV-1 RNA < 1 log₁₀ copie/ml alla settimana 16 (facevano eccezione i pazienti che avevano già raggiunto HIV-RNA < 400 copie/ml o in presenza di HIV-1 RNA ≥ 400 copie/ml alla settimana 24 o successivamente) o rebound virale (HIV-1 RNA ≥ 400 copie/ml nei pazienti che avevano precedentemente negativizzato) o incremento di HIV-RNA > 1 log₁₀ copie/ml in relazione al nadir di viremia raggiunto. Hanno eseguito lo screening 1.441 pazienti, 715 sono stati randomizzati (354 nel gruppo DTG e 361 nel gruppo RAL).

A 48 settimane (Figura 11) 251 pazienti (71%) nel gruppo DTG e 230 (64%) nel gruppo RAL ha raggiunto HIV-RNA < 50 copie/ml (differenza aggiustata 7.4%, IC 95 0.7-14.2): sono stati soddisfatti quindi i criteri per la superiorità di DTG (p=0.03). Va inoltre ricordato che la differenza in termini di risposta è più evidente nei pazienti che avevano a disposizione 2 farmaci attivi, che non hanno utilizzato DRV/r o l'hanno utilizzato pur in presenza di mutazioni primarie per PI e che avevano una viremia > 50.000

SAILING: il disegno dello studio

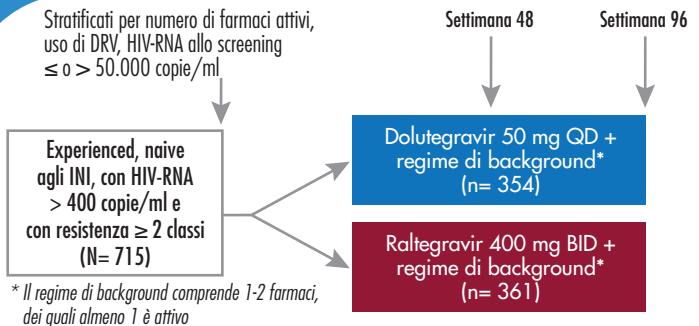
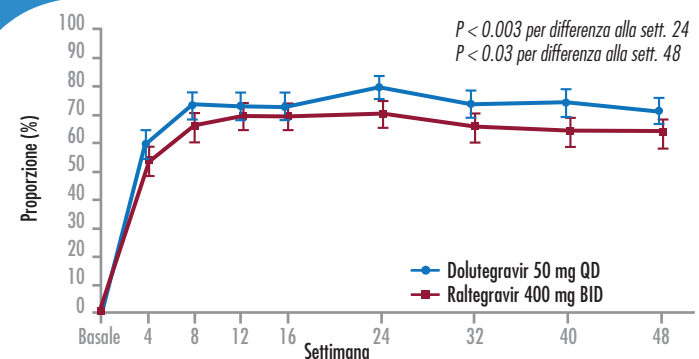


FIGURA 10

Cahn P et al, Lancet 2013; 382:700-8

NEL SAILING LA SUPERIORITÀ DI DTG SI CONFERMA NEI CONFRONTI DI RAL IN PAZIENTI IN FALLIMENTO VIROLOGICO E NAIVE AGLI INI

Proporzione dei pazienti con HIV-RNA < 50 copie/ml alle singole visite nello studio SAILING



Le barre mostrano gli IC 95%. L'analisi include tutti i partecipanti randomizzati ai gruppi di trattamento che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco, tranne quelli con violazione delle regole di good clinical practice.

FIGURA 11

Cahn P et al, Lancet 2013; 382:700-8

copie/ml (Tabella 8). Una PDVF è stata osservata in 21 pazienti nel gruppo DTG (6%) e 45 (12%) nel gruppo RAL. 2/21 pazienti nel gruppo DTG e 19/45 nel gruppo RAL non hanno mai raggiunto la soppressione virologica.

Un numero significativamente superiore di pazienti con PDVF e genotipo amplificato ha selezionato un virus con resistenza a INI nel gruppo RAL (16/38) rispetto al gruppo DTG (4/17) (Tabella 8).

Dei 4 pazienti nel gruppo DTG un paziente ha selezionato la R263R/K, (DTG FC = 1.1), un paziente ha

Proporzione di pazienti con HIV-RNA < 50 copie/ml alla 48^a settimana sulla base della stratificazione effettuata alla randomizzazione nello studio SAILING

	Dolutegravir (n= 354)	Raltegravir (n= 361)	Differenza (95% CI; p)
Risposta sec. stratificazione basale			
Score di sensibilità fenotipica = 2 ⁺	181/250 (72%)	169/267 (63%)	9.1% (1.1 - 1.7)
Score di sensibilità fenotipica <2	70/104 (67%)	61/94 (65%)	2.4% (-10.8 - 15.6)
HIV-RNA ≤ 50.000 copie/ml	186/249 (75%)	180/254 (71%)	3.8% (-3.9 - 11.6)
HIV-RNA > 50.000 copie/ml	65/105 (62%)	50/107 (47%)	15.2% (1.9 - 28.4)
Nessun uso di DRV/r o uso in presenza di mutazioni primarie ai PI	201/282 (71%)	176/284 (62%)	9.3% (-1.6 - 17.0)
Uso di DRV/r in assenza di mutazioni primarie ai PI	50/72 (69%)	54/77 (70%)	-0.7% (-15.4 - 14.1)

Dati in n (%) n/N (%) o % (IC 95%) sec, l'analisi snapshot FDA su tutti i partecipanti randomizzati ai gruppi di trattamento e che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco, escludendo 4 partecipanti in un sito con violazioni della good clinical practice.

+ Score di sensibilità fenotipica = 2 include anche 2 pazienti con un punteggio pari a 3.

Q-TABELLA 8

Adattato da Cahn P et al, Lancet 2013; 302:700-8

DTG MANTIENE UN'ATTIVITÀ SUPERIORE A RAL NEI PAZIENTI FALLITI E IL FALLIMENTO AL NUOVO INIBITORE DELL'INTEGRASI NON SI ASSOCIA ALLA SELEZIONE DI MUTAZIONI ASSOCIATE A RESISTENZA

Analisi genotipica delle PDVF nello studio SAILING

	Dolutegravir (n= 411)	Raltegravir (n= 411)
Soggetti con PDVF	20 (5%)	28 (7%)
Genotipizzazione dell'integrasi al basale e al momento della PDVF	8 (40%)	18 (64%)
Mutazioni di resistenza agli INI	0	1 (6%) *
Genotipizzazione della proteasi o della trascrittasi inversa al basale e al momento della PDVF	12 (60%)	19 (68%)
Mutazioni di resistenza agli NRTI	0	4 (21%) *§

I dati sono espressi in n (%). PDVF: fallimento virologico definito dal protocollo. NRTI= inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa.

* I pazienti mostravano mutazioni dell'integrasi: 197 e N155H e mutazioni della trascrittasi: A62A/V, K70K/E, e M184V.

§ Un paziente presentava la mutazione M184M/I, uno la A62A/V, e uno la M184M/V.

Q-TABELLA 9

Adattato da Cahn P et al, Lancet 2013; 382:700-8

selezionato la R263K (DTG FC = 1.9), un paziente con preesistente Q148 al basale ha selezionato le mutazioni E138T/A e T97A con compromissione della suscettibilità fenotipica a RAL e DTG, un paziente ha selezionato la V151V/I (DTG FC = 0.92).

Va, inoltre, segnalato che nel corso delle 48 settimane 12 pazienti nel gruppo RAL e solo 4 nel gruppo DTG hanno selezionato virus con mutazioni

associate a resistenza alla terapia di background (Tabella 9).

Rispettivamente 283 pazienti (78%) nel gruppo RAL e 299 pazienti (84%) nel gruppo DTG hanno completato le 48 settimane; i pazienti in trattamento con DTG hanno continuato lo studio in aperto, con controlli trimestrali, fino ad oggi.

L'INI per i pazienti experienced

Anche se il disegno in doppio cieco non consente di valutare completamente il possibile vantaggio della somministrazione QD di DTG, lo studio dimostra chiaramente che il farmaco, in un setting il cui l'efficacia del regime di background è eterogenea e in qualche modo compromessa, ha un'attività antivirale superiore a quella di RAL e che il fallimento a DTG non si associa alla selezione di mutazioni associate a resistenza al farmaco. Non vi è dubbio che sulla base dei dati prodotti, la disponibilità di dolutegravir arricchisce significativamente l'armamentario terapeutico disponibile per i pazienti con resistenza alle classi farmacologiche tradizionali.

I risultati di SAILING sono, inoltre, largamente generalizzabili: pur in presenza di un alto tasso di screening failure, le diverse etnie sono ben rappresentate, le donne costituiscono il 32% dei casi, quasi il 50% dei pazienti ha una pregressa diagnosi di AIDS, l'esposizione

precedente alla terapia antiretrovirale è consistente e vi è una buona distribuzione dei diversi sottotipi di HIV.

SAILING genera inoltre una considerazione importante, sottolinea come il monitoraggio virologico attento del paziente pretrattato, rappresenti una condizione necessaria per prevenire la progressiva evoluzione verso una cross-resistenza agli INI.

IL PROFILO DI SAFETY

Nei 5 studi clinici condotti in pazienti naive (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO) o naive agli inibitori dell'integrasi (SAILING) quasi 1.600 pazienti hanno ricevuto dolutegravir alla dose di 50 mg QD.

La discontinuazione del farmaco per eventi avversi è infrequente, paragonabile a quella di raltegravir e darunavir/r e inferiore ad efavirenz.

Gli eventi avversi più frequenti (diarrea, nausea, cefalea) sono nella maggioranza dei casi di severità modesta e non hanno condizionato l'interruzione del trattamento.

I disturbi psichiatrici e, in generale, i disturbi a carico del Sistema Nervoso Centrale sono di entità simile a quelli osservati con RAL e DRV/r e minori rispetto a quelli osservati con efavirenz.

Nei pazienti coinfecti con HBV o HCV l'incremento delle transaminasi è in generale inferiore a quello osservato con RAL o EFV e simile a quello osservato con DRV/r.

Il trattamento con dolutegravir si associa a un modesto e precoce incremento della creatinina, stabile nel tempo.

Sono stati descritti pochi casi di ipersensibilità o rash severo, paragonabili o inferiori a quelli osservati con RAL, EFV e DRV/r.

Ad oggi il trattamento con DTG 50 mg QD non è associato a sviluppo di resistenza, diversamente da quanto osservato con EFV, RPV, RAL ed EVG (20) (Tabella 10). È fondamentale che lo studio dei pattern di resistenza a dolutegravir e della loro possibile evoluzione continui. Si tratta di una

Lo sviluppo di resistenze negli studi clinici di fase III con dolutegravir

	N	Resistenze emergenti con il trattamento			
		NRTI	Integrasi	NNRTI	Proteasi
ABC/3TC + DTG	414	0	0	-	-
TDF/FTC (o ABC/3TC) + DTG	411	0	0	-	-
TDF/FTC (o ABC/3TC) + DTG	242	0	0	-	-
TDF/FTC/EFV	419	1	-	4	-
TDF/FTC (o ABC/3TC) + RAL	411	4	1	-	-
TDF/FTC (o ABC/3TC) + DRV/r	242	0	-	-	0

I dati sono espressi in numeri.

Pozniak AL et al, Lancet 2014; 383:2191-3

0 TABELLA 10

NEI 1.600 PAZIENTI CHE HANNO RICEVUTO DOLUTEGRAVIR 50 MG QD, LE PERCENTUALI DI DISCONTINUAZIONE PER EVENTI AVVERSI SONO INFERIORI AI FARMACI DI CONFRONTO MA SOLO IL TRATTAMENTO CON DTG NON SI ASSOCIA A RESISTENZE

premessa indispensabile per collocare adeguatamente in pratica clinica un farmaco che per efficacia, tollerabilità, convenienza e costi è cruciale nello scenario terapeutico attuale.

Oggi dolutegravir è finalmente disponibile anche in Italia, in associazione con altri farmaci antiretrovirali, per il trattamento degli adulti e degli adolescenti di oltre 12 anni di età con infezione da HIV.

BIBLIOGRAFIA

DOLUTEGRAVIR: UNA SOLIDA OPZIONE PER L'INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

1. **Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al.** Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Eng J Med* 2013; 369:1807-18.
2. **Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F, et al.** Dolutegravir + abacavir/lamivudine once daily superior to tenofovir/emtricitabine/efavirenz in treatment naïve HIV. Subjects: 144-week results from SINGLE (ING114467). ICAAC 2014. September 5-9, 2014. Washington, DC. Abstract H-647a.
3. **Clotet B, Feinberg G, van Lunzen J, et al.** Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (Flamingo): 48 week lts from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; 383:2222-31.
4. **Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al.** Dolutegravir is Superior to Darunavir/Ritonavir in Treatment-Naive HIV-1 Infected Individuals: 96 Week Results From FLAMINGO. *HIV Drug Therapy Glasgow*; November 2-6, 2014; Abstract 0153.
5. **Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al.** Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 63:77-85.
6. **Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, et al.** A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65:e118-20.
7. **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. Disponibile su <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
8. **Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. International Antiviral Society-USA Panel.** Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014; 312:410-25.
9. **European AIDS Clinical Society.** Guidelines. Version 7.1. November 2014. Disponibile su: <http://www.eacs-society.org>.
10. **Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1.** Novembre 2013. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf.

11. **Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al.** Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* 2000; 287:646-50.
12. **Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al.** In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:813-821.
13. **Min S, Song I, Borland J, et al.** Pharmacokinetics and safety of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:254-8.
14. **Song I, Borland J, Chen S, et al.** Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1627-1629.
15. **Patel P, Song I, Borland J, et al.** Evaluation of antiacid and multivitamin effects on S/GSK1349572 pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66:1567-1572.
16. **Kelly E, Dooley PS, Borland J, et al.** Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013; 62:21-27.
17. **Zong J, Borland J, Jerva F, et al.** The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *HIV Drug Therapy Glasgow*; November 2-6, 2014, Abstract P052.
18. **Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al.** Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381:735-43.
19. **Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al.** Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 96 week results from a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:927-35.
20. **Pozniak AL, Arribas JR.** FLAMINGO: how much rozier can antiretroviral therapy get? *Lancet.* 2014; 28; 383:2191-3.
21. **Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al.** Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 2013; 382:700-8.



Supplemento a ReAd^{files} Anno 15 Numero 3/2014

Direttore Responsabile: F. Tacconi

Coordinamento Scientifico HIV: M. Moroni

Redazione: A. Invernizzi, M. Luciani

Progetto grafico: effetti srl

Impaginazione: M. Compostini

Direzione, amministrazione:

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

Stampa: Magicgraph (Busto Arsizio, VA)

Quaderno in HIV edito da **effetti** ©2014 - Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Realizzato con il contributo non condizionato di

