

ETRAVIRINA, IL CONTRIBUTO DELLA RICERCA ALLA HAART DI NUOVA GENERAZIONE

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

M. Andreoni
A. Antinori
G. Di Perri
A. Lazzarin
M. Moroni
C.F. Perno

- **La gestione terapeutica long term del paziente HIV+: una sequenza di scelte razionali** PAG. 3
- **Etravirina: un profilo farmacologico innovativo** PAG. 6
- **La sfida della tollerabilità** PAG. 12
- **Alzare la barriera genetica alle resistenze** PAG. 16
- **Il ruolo degli NNRTI nella pratica clinica** PAG. 21
- **Dagli studi registrativi alle nuove strategie di combinazione nel paziente multiexperienced** PAG. 25

FACULTY

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

| | |
|-----------------------------|---|
| Massimo Andreoni | Cattedra Malattie Infettive, Università Tor Vergata, Roma |
| Andrea Antinori | Istituto Nazionale di Malattie Infettive, IRCCS Lazzaro Spallanzani, Roma |
| Giovanni Di Perri | Clinica Universitaria di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino |
| Adriano Lazzarin | Dipartimento di Malattie Infettive, IRCCS San Raffaele, Milano |
| Mauro Moroni | Vice Presidente Commissione Nazionale AIDS, Roma |
| Carlo Federico Perno | Dipartimento Medicina Sperimentale e Scienze Biomediche, Università di Roma Tor Vergata |

La gestione terapeutica *long term* del paziente HIV+: una sequenza di scelte razionali

Mauro Moroni

Key points

- L'obiettivo della terapia antiretrovirale consiste nel garantire la soppressione virale completa e duratura nei soggetti *naive* ed il recupero viro-immunologico nei soggetti falliti.
- Ne deriva l'esigenza di strategie a lungo termine nell'utilizzo delle classi di farmaci e nella tempistica d'impiego.
- Etravirina è definita una molecola NNRTI di seconda generazione, in virtù della più elevata barriera genetica. La disponibilità di ETR amplia pertanto lo spettro delle indicazioni per la classe degli NNRTI.

La gestione clinica e terapeutica della persona sieropositiva non può esimersi da una preliminare analisi di una complessa serie di fattori.

La popolazione di pazienti sieropositivi è eterogenea per età, comorbidità, assetto genetico, storia personale, disponibilità al trattamento.

I farmaci differiscono per la potenza soppressiva, il numero di somministrazioni e di capsule o compresse, gli eventi avversi, le interazioni con altre famiglie di farmaci.

I virus differiscono anche nei soggetti *naive*, per differente spettro di resistenze, per il tropismo recettoriale, per la fitness.

La scelta della combinazione iniziale per soggetti *naive* rappresenta, quindi, oggi più che in passato, un momento terapeutico complesso e di grande responsabilità.

L'obiettivo del trattamento iniziale, come chiaramente indicato dalle più autorevoli linee guida, consiste nell'ottenere la "massima e durevole" soppressione della replicazione virale, accompagnata dal miglior recupero immunologico quantitativo e funzionale, premesse per

la riduzione della morbilità HIV correlata e per il prolungamento della sopravvivenza.

L'orizzonte del Medico prescrittore nell'allestire la terapia d'esordio nel soggetto *naive* deve pertanto estendersi in un arco temporale illimitato, nel corso del quale garantire la soppressione durevole.

Solo così, nel prossimo futuro, il paziente con infezione da HIV plurifallito, portatore di ceppi virali multi-resistenti rappresenterà il solo "prodotto" di un passato remoto, la "coda di un serpente" che è destinata ad esaurirsi.

La ricerca clinica continuerà a programmare studi di confronto tra farmaci con *end-point* valutati in archi temporali limitati a 48 o 72 settimane.

La pratica clinica, invece, deve procedere diversamente, programmando la scelta di farmaci e di classi di farmaci, intesa a garantire gli obiettivi ottimali nell'arco di decenni.

La visione prospettica che oggi deve stare alla base della terapia d'esordio ha comportato, come prima ricaduta, la riconsiderazione dei parametri virologici e immunologici circa il momento ottimale per iniziare il trattamento.

E' questo un aspetto che da sempre anima la dialettica scientifica, ma che si ripropone con particolare forza alla luce di studi osservazionali su amplissime casistiche.

La *querelle* rimane aperta ed ha costretto una delle più accreditate linee guida a "deliberare" anche in forza di meno dei canonici 2/3 dei membri del *panel* scientifico [1-4].

La seconda ricaduta consiste nella rapida collocazione di molecole innovative tra i farmaci di prima scelta, purché sostenute da studi controllati che ne documentino concreti vantaggi nei confronti delle opzioni già consolidate.

Un nuovo approccio alla classe degli NNRTI: etravirina

Sino alla disponibilità di etravirina, nella storia farmacologia di una persona HIV+, era disponibile un'unica occasione terapeutica per l'intera classe dei farmaci NNRTI, esposta al rischio di estinguersi con la comparsa, nell'ambito della popolazione virale, di un'unica mutazione.

La peculiarità dello spettro di resistenza di etravirina ha profondamente mutato l'approccio all'intera classe degli NNRTI.

La definizione di etravirina come NNRTI di seconda generazione si fonda sull'assenza di *cross*-reattività con la mutazione che conferisce resistenza a tutti i precedenti NNRTI, la K103N, e sulla necessità di mutazioni multiple per raggiungere la resistenza fenotipica [5-7]. Sulla scorta di queste caratteristiche e dei dati ottenuti dagli studi DUET-1 e DUET-2, ETR è stata registrata per il trattamento dei soggetti HIV+.

I *trial* "DUET 1 e 2" sono studi randomizzati, in doppio cieco, di fase III condotti in soggetti HIV pretrattati portatori di ceppi con mutazioni associati a resistenze (RAMs). I pazienti sono stati trattati con etravirina o placebo + DRV/RTV + 2 NRTI ed uso opzionale di enfuvirtide.

Alla 48ª settimana, la percentuale di soggetti soppressi, il grado di riduzione della carica virale ed il recupero immunologico, favorivano significativamente i soggetti trattati con le associazioni che includevano etravirina [8,9].

Approccio ai pazienti pluritrattati

I pazienti pluritrattati, reduci da fallimenti multipli e portatori di ceppi virali multiresistenti costituiscono una popolazione eterogenea.

Multiple e complesse sono, infatti, le cause che hanno condotto ai fallimenti e le storie personali di ciascun paziente.

Il trattamento di questi soggetti è pertanto una sfida difficile ma ambiziosa, in quanto anche per questi pazienti è oggi imperativo mirare al raggiungimento della soppressione della replicazione virale.

Ciò è possibile osservando un percorso ormai consolidato con risultati insperati.

Il percorso parte dall'analisi delle cause di fallimento tra le quali, prioritarie, la scarsa adesione e fattori farmacocinetici; la ricostruzione della singola storia clinica e farmacologica che comprenda il nadir dei CD4 e lo zenit della carica virale, le comorbilità e gli effetti avversi dei farmaci; le modalità di esordio del trattamento e dei successivi cambiamenti; l'analisi attuale e storica delle resistenze.

L'associazione innovativa va poi introdotta tempestiva-

LA DISPONIBILITÀ DI
ETRAVIRINA AMPLIA
LO SPETTRO DELLE IN-
DICAZIONI PER LA
CLASSE DEGLI NNRTI
AI PAZIENTI CON INFE-
ZIONE DA HIV PLURI-
TRATTATI

mente, ai primi riscontri di fallimento virologico e soprattutto deve comprendere almeno due, preferibilmente tre, farmaci ancora efficaci.

In questo contesto, studi clinici preliminari su soggetti plurifalliti e trattati con associazioni innovative comprendenti ETR, hanno generato risultati sorprendentemente favorevoli.

Soggetti falliti a farmaci appartenenti alle classiche tre classi di farmaci e portatori di ceppi virali R5 sono stati trattati con ETR, RAL e maraviroc. L'analisi alla 48ª settimana di 26 dei 28 soggetti inclusi nello studio, ha documentato la soppressione virale nel 92% ed un recupero medio di 267 CD4 [10]. L'associazione utilizzata non prevedeva l'impiego di NRTI, farmaci non raramente responsabili di tossicità croniche severe nei pazienti pluritrattati.

Anche lo studio TRIO, ANRS 139, si fonda sull'associazione di ETR assieme a RAL e DRV/RTV [11]. I risultati sono del tutto soddisfacenti ed un recente poster presentato al CROI 2010 non documenta interazioni farmacologiche negative tra ETR e RAL o DRV [12].

Infine, appaiono particolarmente significativi, in quanto maturati "sul campo" e non nell'ambito di studi clinici controllati, i dati emersi da 877 pazienti europei plurifalliti, trattati con ETR nell'ambito del programma "expanded access".

Il numero medio di CD4 all'arruolamento era 278 cellule/mmc e la carica virale media 5248 copie/ml.

ETR era associata ad un ampio spettro di altri farmaci comprendenti in parte RAL e MVC. La percentuale di soggetti virologicamente soppressi è pari al 13% alla 4ª settimana, al 48% alla 12ª settimana ed al 67% alla 24ª [13].

Attualmente ETR è prescrivibile esclusivamente nei soggetti pluritrattati. Appare tuttavia legittimo ipotizzarne l'impiego in prima linea sulla scorta delle peculiarità del farmaco e dell'attuale epidemiologia delle resistenze.

EFV rappresenta di fatto l'unica opzione nell'ambito di

terapie di prima scelta fondate sulla classe di NNRTI. La resistenza a questa classe di farmaci è attualmente la più diffusa a causa della bassa barriera genetica di EFV [14]. ETR potrebbe, quindi, rappresentare una valida alternativa a EFV.

In conclusione, a seguito della disponibilità di ETR, la strategia di impiego della classe di farmaci NNRTI è profondamente mutata. In primo luogo, il fallimento virologico di regimi comprendenti EFV non rappresenta oggi l'accantonamento definitivo dell'intera classe, in

quanto questa può essere recuperata con ETR associata ad altre molecole attive.

In futuro, è auspicabile che gli studi clinici autorizzino l'impiego di ETR in prima linea. Ciò allargherebbe lo spazio per l'esordio con combinazioni NNRTI-based anche ai soggetti HIV+ *naive* portatori di virus con la mutazione associata a resistenza per EFV e costituirebbe questo un sensibile obiettivo, tenendo presente che la mutazione K103N è la più rappresentata nel soggetto *naive*.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Zolopa A, et al.** Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PloS One* 2009;4(5):e5575
- 2) **Sterne JA, et al.** Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373 (9672): 1352-1363
- 3) **Baker JV, et al.** CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008; 22(7): 841-848
- 4) **Kitahata MM, et al.** Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl. J Med.* 2009; 360(18): 1815-1826
- 5) **Andries K, et al.** TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 4680-4686
- 6) **Vingerhoets J.** An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. 2008 http://www.natap.org/2008/ResisWksp/ResisWksp_47.htm
- 7) **Daryl S, et al.** Etravirine: A second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. *Clinical Therapeutics* 2009; 31 (4): 692-704
- 8) **Madruga JV, et al.** Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 29-38
- 9) **Lazzarin A, et al.** Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 39-48
- 10) **Nozza S, et al.** Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS* 2010;24:1-4
- 11) **Yazdanpanah Y, et al.** High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49(9):1441-1449.
- 12) **Barrail-Tran A, et al.** Lack of Interaction between Etravirine and Raltegravir plus Darunavir/Ritonavir When Combined in Treatment-experienced Patients: A Substudy of the ANRS 139 TRIO Trial. *CROI 2010 – Abstracts* 606
- 13) **Florence E, et al.** Antiretroviral treatment use and HIV-RNA suppression rates for 877 European patients in the etravirine expanded access programme Abstracts of the Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow, UK 9–13 November 2008. *J Inter AIDS Society* 2008, 11 (Supp. 1): P36
- 14) **Zaccarelli M, et al.** Is there any potential for first-line etravirine use? Analysis from a large data set of antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients undergoing resistance test. *JAIDS* 2010; 53 (1):150-151

Etravirina, un profilo farmacologico innovativo

Giovanni Di Perri

Key points

- Etravirina (ETR) costituisce non solo una novità nello specifico ambito dell'efficacia terapeutica (attività antiretrovirale nei confronti di infezioni già resistenti agli NNRTI di prima generazione), ma anche in funzione di alcune specifiche proprietà, come tollerabilità e sicurezza.
- ETR si differenzia anche nel contesto delle interazioni farmacologiche: presenta una efficace compatibilità alla co-somministrazione con i PI/r, in particolare valorizzata dagli studi DUET, e una compatibilità con la somministrazione di metadone, incompatibile con gli NNRTI di prima generazione. Rispetto agli NNRTI di prima generazione, ed in particolare ad EFV, ETR subisce maggiormente gli effetti della rifampicina sull'aumento della *clearance* metabolica, ma risulta compatibile all'associazione con rifabutina.
- Il suo profilo è sostanzialmente maneggevole, efficace e ben tollerato; le sue prospettive d'impiego, grazie anche allo sviluppo di una nuova formulazione farmaceutica da 200 mg, si connotano per una potenzialità complessiva che va ben oltre, a mio parere, le iniziali indicazioni d'uso.

La categoria degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), dopo alcuni anni di impiego sperimentale, torna a riproporre nuove molecole caratterizzate da proprietà che senz'altro valgono la definizione di "seconda generazione".

Si parla sostanzialmente di etravirina (ETR), già immessa sui mercati occidentali, mentre per quanto riguarda rilpivirina (TMC 278) e lersivirina (UK-453061), la fase sperimentale è ancora in corso e se ne pronostica la disponibilità sul mercato nei prossimi anni.

Allorquando una seconda generazione di farmaci supera le diverse fasi di scrutinio sperimentale ed esordi-

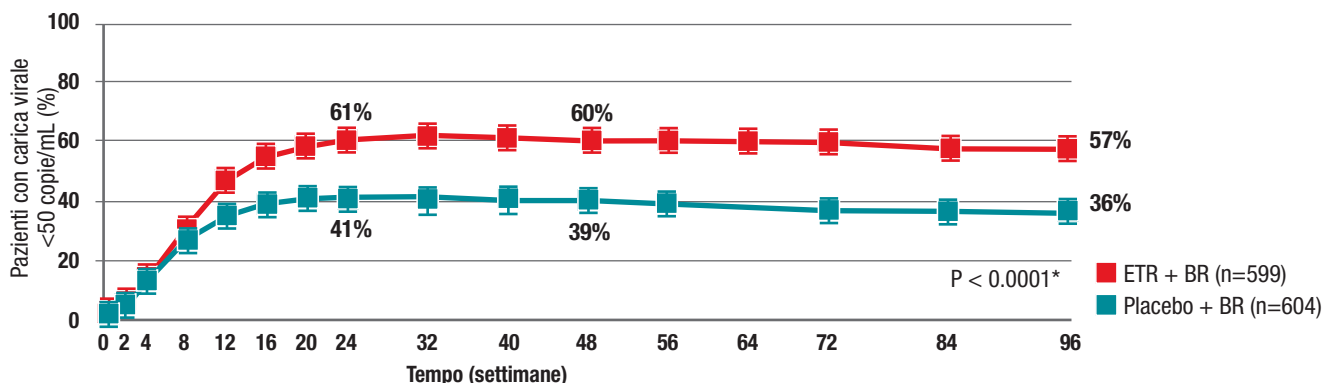
sce nel mercato, ne sono state evidentemente identificate e valorizzate alcune caratteristiche che vengono a costituire un progresso rispetto alle molecole della generazione precedente. Le proprietà innovative di ETR, ivi compreso il profilo farmacologico, vanno evidentemente interpretate alla luce di ciò che fino ad ora è stato l'indirizzo di sviluppo della molecola, considerando comunque in prospettiva anche lo spazio che il farmaco andrà ad occupare oltre le attuali indicazioni d'uso proprio in virtù di queste proprietà.

Per definire ETR come un NNRTI di seconda generazione è sufficiente prendere in considerazione la sua attività antiretrovirale, anche in presenza di svariate combinazioni di mutazioni codificanti la resistenza agli NNRTI di prima generazione.

A ciò sono da aggiungere la sostanziale innocuità per ciò che concerne la tollerabilità neurologica e la possibilità d'impiego anche nel caso di precedenti reazioni avverse a prevalente espressività cutanea, in seguito a esposizione agli NNRTI di prima generazione (efavirenz (EFV), e nevirapina (NVP)). Benché quest'ultima rimanga una caratteristica degli NNRTI, comune anche ad ETR, sulla base dei dati disponibili la presenza in

L'INNOVATIVITÀ DEGLI STUDI DUET È DEFINITA DALL'UTILIZZO DI ALMENO 2 FARMACI ATTIVI E DALLA GARANZIA DEL SUCCESSO TERAPEUTICO PER LA PRESENZA DI DARUNAVIR/R NEI DUE BRACCI DI STUDIO

1 STUDI DUET: EVIDENZA DELLO SPECIFICO E INDIPENDENTE APPORTO ANTIRETROVIRALE DI ETR RISPETTO AI CONTROLLI



* Logistic regression model

BR, regime di background; IC, intervallo di confidenza; ETR, etravirina; ITT, intention-to-treat; TLOVR, tempo alla perdita della risposta virologica. L'aumento medio di CD4 è stato di 128 cellule/mm³ nel braccio ETR + BR vs 86 nel braccio placebo + BR (p<0,0001)

Mills A, et al. 5th IAS 2009 [Poster MOPEB036]

anamnesi di un *rash* cutaneo in corso di terapia con EFV o NVP non predispone ad analogo evento in caso di assunzione di ETR. Da considerare, inoltre, fra le proprietà qualificanti la molecola, come nel caso delle sperimentazioni DUET, effettuate nell'ambito della pluri-resistenza farmacologica, l'assunzione di ETR non abbia determinato alcuna apprezzabile variazione dei parametri lipidici e degli indici di funzionalità epatica rispetto ai controlli [1].

Gli studi DUET - efficacia sui virus resistenti agli NNRTI di prima generazione

Gli studi DUET, identici per disegno sperimentale, e solo differenti per area geografica di svolgimento, hanno costituito una reale novità nel panorama di sviluppo dei nuovi antiretrovirali, in particolare considerando la specifica area di studio, vale a dire quella del paziente con multipli fallimenti precedenti ed evidenza geneticamente codificata di resistenza a composti delle tre classi principali di antiretrovirali. Il disegno di studio, per la prima volta, ha incluso nel braccio sperimentale un NNRTI, ETR, appunto, in virtù della sua attività nei riguardi della maggior parte degli isolati resistenti agli NNRTI di prima generazione.

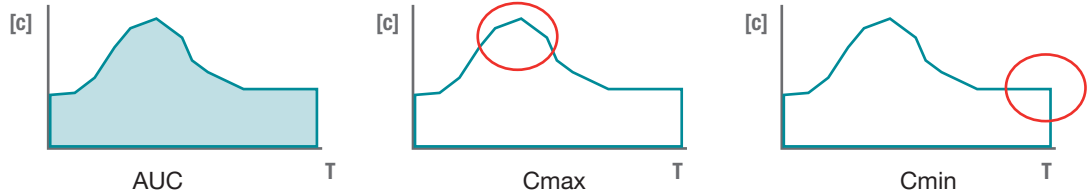
Una seconda caratteristica innovativa degli studi DUET è rappresentata dalla volontà di rispettare, da una parte, uno dei principi della polichemioterapia antiinfettiva, che prevede di perseguire l'impiego di almeno due composti attivi, dall'altra il principio etico di garantire la massima possibilità di successo terapeutico sulla base dei farmaci disponibili. Ci si riferisce alla presenza in entrambe i bracci di studio dell'inibitore della proteasi darunavir (DRV) in associazione a ritonavir (RTV)

GLI STUDI DUET HANNO DIMOSTRATO LA SIGNIFICATIVA EFFICACIA ADDIZIONALE DI ETARVIRINA RISPETTO AL CONTROLLO BASATO SU DARUNAVIR/R

nella posizione di *booster* o potenziatore farmacocinetico. La novità, in tal senso, risiede nel fatto che, al momento dell'inizio dello studio DRV era ancora in fase sperimentale, benché se ne conoscessero ed apprezzassero già le proprietà in termini di capacità di inibire la replicazione di virus già sottoposti a selezione da parte di precedenti PI.

La realizzazione di queste volontà, certamente facilitate dal fatto che entrambe le molecole protagoniste degli studi DUET fossero sviluppate dalla stessa industria farmaceutica, hanno inoltre tolto qualsiasi ambiguità interpretativa per quanto concerne l'apporto di ETR in termini di efficacia, trattandosi nel caso del braccio di controllo comunque del miglior regime terapeutico possibile al momento in cui lo studio ebbe inizio. Si rammenti, inoltre, come negli studi DUET era facoltà dell'investigatore impiegare o meno enfuvirtide (T20), in funzione del profilo genotipico virale e dell'anamnesi terapeutica.

2 INTERAZIONI DELL'ETRAVIRINA (ETR) CON INIBITORI DELLA PROTEASI (PI)



| | AUC | Cmax | Cmin |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|
| DRV/RTV ETR | +15% -37% | +11% -32% | +2% -49% |
| LPV/RTV ETR | -13% -35% | -11% -30% | -20% -45% |
| ATV/RTV ETR | -14% +30% | -3% +30% | -38% +26% |
| FPV/RTV ETR | +69% -/+ | +62% -/+ | +77% -/+ |
| TPV/RTV ETR | +18% -76% | +14% -71% | +24% -82% |

DRV: darunavir; LPV: lopinavir; ATV: atazanavir; FPV: fosamprenavir; TPV: tipranavir; RTV: ritonavir
 AUC: area sotto la curva; Cmax: concentrazione massima; Cmin: concentrazione minima

L'ANALISI DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE INDICA CHE ETR ESERCITA UN'AZIONE INDUTTRICE SULL'ISOENZIMA CYP 3A4 (COME EFV E NVP) ED UN'AZIONE INIBITRICE SU CYP 2C9 E 2C19

I risultati degli studi DUET hanno innanzitutto dimostrato la significativa efficacia addizionale apportata da ETR nella terapia di pazienti con infezioni già a resistenza multipla rispetto ad un braccio di controllo basato su DRV/RTV, N/NtRTI ed eventualmente T20. Gli stessi studi hanno, quindi, permesso la caratterizzazione dell'attività di ETR sulla base delle specifiche mutazioni agli NNRTI di prima generazione. Su queste basi, analisi retrospettive dei genotipi risultanti da fallimenti agli NNRTI di prima generazione hanno permesso di stimare in oltre l'80% le infezioni non più responsive ad EFV e NVP che risulterebbero invero sensibili alla somministrazione di ETR [2]. Si tratta, come si vede dalla strutturazione tecnica degli studi DUET, di un'evidenza ineludibile maturata dal congruo studio di oltre 1200 pazienti, con una differenza finale che attesta il braccio di studio con ETR ad

un'efficacia virologica del 61% (HIV RNA < 50 copie/mL) in confronto al braccio di controllo per il quale l'efficacia è stata del 40% [3] (figura 1).

Caratteristiche farmacologiche

ETR viene metabolizzata nel perimetro del citocromo P 450, in particolare attraverso l'idrossilazione da parte degli isoenzimi CYP 3A4, 2C9 e 2C19, con successiva glucuronazione del metabolita ed eliminazione per via biliare, mentre l'escrezione renale si limita ad una quota dell'1.2%. E' importante rilevare, ai fini di una migliore comprensione delle interazioni farmacologiche di ETR, come il farmaco eserciti un'azione induttrice sull'isoenzima CYP 3A4 (come EFV e NVP) ed un'azione inibitrice su CYP 2C9 e 2C19.

In analogia agli NNRTI di prima generazione si caratterizza per una prolungata emivita di eliminazione (41 ore) ed, in parte, per un elevato legame proteico (99.9%, con prevalente legame all'albumina rispetto alla α 1-glioproteina acida - AAG).

Oggetto di diverse revisioni farmaceutiche, ETR è attualmente in uso in compresse da 100 mg. Benché le indicazioni attuali circa la frequenza di assunzione si limitino alla bi-somministrazione quotidiana, l'emivita del farmaco risulta oltremodo compatibile con la monosomministrazione, ed in questo senso si segnalano alcune iniziali esperienze di impiego in tal senso [4].

La biodisponibilità per via orale non è stata stabilita (non è disponibile alcuna formulazione per uso endovenoso per il confronto) e per quanto riguarda l'effetto del cibo, l'assunzione immediatamente successiva ad un pasto

si associa ad un aumento dell'assorbimento di circa il 50%. Il meccanismo d'azione prevede il legame del farmaco nella tasca conformazionale attiva della trascrittasi inversa, alla quale la molecola riesce a legarsi anche in caso di modificazioni sostanziali riconducibili a mutazioni codificanti per la resistenza nei riguardi degli NNRTI di prima generazione, e questo grazie ad intrinseche caratteristiche che ne permettono una certa flessibilità strutturale [5].

Interazioni farmacologiche

ETR, per quanto concerne il proprio profilo di interattività con altre molecole, tende generalmente a riprodurre (se non nella magnitudo, almeno nella direzione dell'effetto finale) il comportamento di EFV e NVP. Ciò è principalmente riconducibile all'effetto induttore sull'isoenzima CYP 3A4. Si consideri, quindi, come al determinismo di questo effetto concorra un aumento della sintesi degli enzimi stessi responsabili dell'accelerato metabolismo, al quale, quindi, occorrono alcune settimane per raggiungere la massima espressività funzionale; allo stesso modo si consideri come all'interruzione del farmaco, per il ritorno dell'attività metabolica ai livelli fisiologici, sia necessario un tempo altrettanto prolungato, al quale contribuisce anche la prolungata emivita di eliminazione del farmaco. Da rilevare, come primo elemento di differenziazione rispetto agli NNRTI di prima generazione, come ETR vada anche incontro a glucuronazione, fattore quest'ultimo da tenere presente in alcune specifiche circostanze (e.g. in associazione a rifampicina).

Interazioni con gli altri antiretrovirali

Inibitori della proteasi (PI). Consideriamo innanzitutto DRV/r, farmaco in stabile associazione a ETR negli studi DUET. Benché l'esposizione di ETR subisca un decremento (Cmax, AUC e Cmin, 32, 37 e 49% rispettivamente) e quella di DRV un lieve rialzo, le variazioni non vengono giudicate tali da richiedere una variazione posologica [6]. Circostanza simile per quanto riguarda l'associazione con LPV/r, che esita in lievi decrementi di esposizione da ambo le parti, senza che tali variazioni possano essere considerate di alcuna potenziale ricaduta in termini di efficacia clinica [7]. Controindicata la co-somministrazione con ATV in assenza di RTV, mentre è controversa la questione in caso di ATV/r; in quest'ultimo caso il calo di Cmin di ATV è pari al 40% e l'esposizione di ETR è, invece, aumentata (Cmax, AUC e Cmin, 30, 30 e 26%); l'associazione è controindicata negli USA ed ammessa in Europa [8].

L'associazione con fosamprenavir (FPV) è controindicata negli USA ed ammessa con riserva di modificazione della dose in Europa, in virtù dell'aumento di

INTERESSANTE È LA CONOSCENZA DEGLI EFFETTI RESIDUI DELL'AZIONE INDUTTRICE DI EFV SUL CYP 3A4 UNA VOLTA INTERROTTA LA SOMMINISTRAZIONE DELLO STESSO EFV ED INTRODotta ETR

esposizione di FPV (Cmax, AUC e Cmin, 62, 69 e 77%), mentre l'esposizione di ETR rimane immodificata [9]. Infine tipranavir, unico PI con potere di induzione anziché di inibizione del CYP 3A4, determina una significativa riduzione dei parametri farmacocinetici di ETR (Cmax, AUC e Cmin, 71, 76 e 82%), con lieve aumento di esposizione del TPV (Cmax, AUC e Cmin, 14, 18 e 24%) e pertanto l'associazione fra TPV/RTV ed ETR è controindicata [10] (figura 2).

Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs). Associazioni fra ETR ed altri NNRTI sono prive di alcun senso o logica chemioterapica, in quanto andrebbero a confliggere con lo stesso bersaglio. In tal senso ci valga l'esempio dello studio 2NN, nel quale il braccio di studio caratterizzatosi per i peggiori risultati è stato proprio quello comprendente sia EFV che NVP. Ad ogni buon conto, per completezza si segnala che EFV determina una riduzione dell'AUC e della Cmax di ETR rispettivamente del 41 e del 18% [11].

Ben più interessante è la conoscenza degli effetti residui dell'azione induttrice di EFV sul CYP 3A4, una volta interrotta la somministrazione dello stesso EFV ed introdotta ETR. In uno studio su volontari sani l'assunzione di ETR (sia 200 mg bid che 400 QD), seguita da un wash-out di 2 settimane, è stata successivamente ripresa dopo due settimane di assunzione di EFV (con interruzione dello stesso prima della ripresa della somministrazione di ETR). Le coordinate farmacocinetiche di ETR misurate nelle due settimane successive all'assunzione isolata di EFV, sono risultate significativamente inferiori in entrambi i gruppi (bid e QD) rispetto a quanto misurato negli stessi soggetti prima del periodo di assunzione di EFV. Il calo dei valori di AUC, Cmax e Cmin è risultato rispettivamente del 32, 22 e 42% nel gruppo in terapia QD e del 26, 19 e 34% nel caso del braccio di studio in terapia bid. La magnitudo di tali riduzioni di esposizione di ETR è nell'ordine dei valori re-

gistrati in presenza di DRV/r e pertanto non vengono consigliate revisioni di dosaggio [12].

Sempre per completezza si segnala come la co-somministrazione con NVP determina un calo dell'AUC e della Cmax di ETR del 55 e del 36%[11].

Inibitori nucleosidici-nucleotidici della transcriptasi inversa (N/NtRTI). Gli unici dati in proposito di un minimo di interesse riguardano tenofovir (TDF), unico NtRTI che di fatto ha subito un minimo di analisi in tal senso. In presenza di TDF, l'AUC e la Cmax di ETR vengono ridotte del 19%, e la Cmin del 18%, con uno speculare aumento del TDF (AUC e Cmax del 15%, Cmin del 19%).

Queste variazioni sono prive di qualsiasi significato clinico e non necessitano pertanto di alcuna revisione posologica, come del resto è da ritenersi per tutti gli altri farmaci di questa categoria, benché in proposito si tratti di inferenze e non di specifiche valutazioni [13].

Inibitori dell'integrasi (II). Nel caso di co-somministrazione con raltegravir (RAL) ETR subisce un lieve aumento di esposizione (AUC, Cmax e Cmin del 10, 4 e 17%), mentre si riduce l'esposizione del RAL (AUC, Cmax e Cmin del 10,11 e 34%), senza che tali variazioni giustifichino alcuna variazione di dosaggio [14].

In caso di assunzione con elvitegravir (EVG)/RTV si riducono l'AUC e la Cmin di ETR (2% e 10%) mentre aumenta la Cmax (5%), aumenta lievemente l'esposizione di EVG (AUC, Cmax Cmin del 6, 7 e 6%) e si riduce l'esposizione del RTV (AUC, Cmax, Cmin del 12, 2 e 29%), senza alcuna necessità di modifiche posologiche [15].

Inibitori dell'ingresso virale (EI). Sulla base di studi di cinetica di popolazione, in confronto ai dati storici, non si rivelano sostanziali interazioni fra ETR e T20 [16].

ETR condiziona un decremento dei parametri farmacocinetici di maraviroc (MVC, AUC e Cmax del 53 e 60%) in caso di somministrazione in assenza di PI/r, ed in questo caso il dosaggio di MVC va raddoppiato (600 mg bid). In caso di somministrazione in associazione a PI/r, la presenza di RTV bilancia l'effetto di ETR ed il dosaggio utile di MVC rimane di 150 mg bid, con l'eccezione del caso in cui l'associazione PI/r sia rappresentata da FPV/RTV, circostanza in cui il dosaggio di MVC deve essere di 300 mg bid. La posizione di MVC quale substrato del CYP 3A4 condiziona gli aggiustamenti posologici in questo particolare contesto di associazioni farmacologiche [17].

Altri farmaci

Le caratteristiche di induttore e di substrato del CYP 3A4, nonché di substrato del processo di glucuronazione di ETR condizionano una serie di possibili interazioni farmacologiche, di cui solo alcune costituiscono

AL CONTRARIO DI QUANTO SUCCEDDE CON GLI ALTRI NNRTI, LA CO-SOMMINISTRAZIONE DI ETR E METADONE APPARE COMPATIBILE, IN VIRTÙ DI MINIME INTERFERENZE DI ETR SULLESPOSIZIONE DEL FARMACO

(sulla base dei dati disponibili o sulla base di ragionevoli inferenze) motivo di controindicazione a specifiche associazioni farmacologiche.

Controindicazioni. ETR è controindicata in associazione a rifampicina, rifapentina, carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina; ciò in funzione della sua posizione di substrato del CYP 3A4 e dello stesso processo di glucuronazione, entrambi oggetto di induzione da parte della rifampicina, ed in varia misura da parte delle altre molecole in oggetto. Benché al riguardo non vi siano studi, si ritiene che l'esposizione farmacocinetica di ETR ne risulterebbe eccessivamente penalizzata se associata a questi farmaci. Si noti come, rispetto agli altri NNRTI, in caso di associazione alla rifampicina, ETR risenta in particolare dell'effetto di quest'ultima sull'accelerata glucuronazione e, quindi, successiva eliminazione biliare [18].

Altre rifamicine. Il ricorso alla rifabutina è ammesso senza variazione dei dosaggi nonostante la riduzione di AUC (37%), Cmax (37%) e Cmin (35%) di ETR e della concomitante riduzione degli stessi parametri (17, 10 e 24%) per quanto riguarda la rifabutina. La stessa associazione rimane comunque controindicata in presenza di un PI/RTV [19].

Anti-acidi. ETR può essere somministrata senza alcuna modificazione del dosaggio in presenza sia di ranitidina che di omeprazolo. Nel primo caso non si hanno apprezzabili variazioni dell'esposizione farmacocinetica di ETR, mentre nel secondo caso l'aumento di AUC e di Cmax di ETR, rispettivamente del 41 e del 17% (riconducibili all'inibizione competitiva del CYP 2C19), non viene considerato tale da indicare alcuna modifica posologica [20].

Metadone. La co-somministrazione di ETR e metadone, al contrario di quanto succede con gli altri NNRTI, appare di fatto compatibile, in virtù di minime interferenze di ETR sull'esposizione del metadone. L'AUC, la Cmax e la Cmin dell'enantiomero R del me-

tadone risultano aumentate del 6, 2 e 10% rispettivamente, l'enantiomero S (farmacologicamente non attivo) risulta ridotto dell'11% nei tre parametri, mentre ETR non subisce variazioni di rilievo [21].

Statine. E' stata studiata la co-somministrazione di ETR ed atorvastatina, con effetti trascurabili della seconda sulla prima (aumento dell'AUC e della C_{min}, del 2 e 10%, riduzione della C_{max} del 3%). L'esposizione di atorvastatina ha mostrato un aumento della C_{max} (4%) ed una diminuzione dell'AUC (37%), con aumento del metabolita idrossilato (AUC e C_{max}, 27 e 76%). Non vengono indicate variazioni di dosaggio di ETR, eventualmente da aggiustare la posologia dell'atorvastatina sulla base della risposta terapeutica [22]. Benché non vi siano specifici studi in proposito, si ritiene che in caso di co-somministrazione con simvastatina, fluva-

statina e lovastatina possa essere necessario l'aggiustamento posologico di quest'ultime (verosimilmente ridotte dall'effetto induttore di ETR sul CYP 3A4), mentre è incerta la predizione circa gli effetti di ETR su rosuvastatina (substrato del CYP 3A4 ma anche del 2C9) ed, infine, non dovrebbero esservi particolari effetti sul profilo della pravastatina [18].

Azoli. L'esposizione di ETR è stata descritta in significativo aumento in caso di co-somministrazione di antifungini azolici quali fluconazolo, voriconazolo, itraconazolo e ketoconazolo e le posizioni in proposito sono ancora indefinite; le indicazioni europee non raccomandano alcuna modifica posologica, mentre quelle statunitensi prendono in considerazione la modifica del dosaggio di voriconazolo, itraconazolo e ketoconazolo [18].

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Katlama C, et al.** Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2009;23(17):2289-300.
- 2) **Llibre JM, et al.** Prevalence of etravirine-associated mutations in clinical samples with resistance to nevirapine and efavirenz. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(5):909-13.
- 3) **Lazzarin A, et al.** Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9581):39-4.
- 4) **Lalezari J et al.** Pharmacokinetics (PK) of once-daily etravirine (ETR) without and with once-daily darunavir/ritonavir (DRV/r) in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, Abstract O413, 2008*.
- 5) **Schöller-Gyüre M, et al.** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(9):561-74.
- 6) **Boffito M, et al.** Pharmacokinetics and antiretroviral response to darunavir/ritonavir and etravirine combination in patients with high-level resistance. *AIDS*, 2007, 21: 1449-145.
- 7) **Piscitelli SC, et al.** TMC125 does not alter lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002, abstract A-1824*.
- 8) **Scholler-Gyure M, et al.** Pharmacokinetics of TMC125 with atazanavir and atazanavir/ritonavir. *8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006, abstract 278*.
- 9) **Scholler-Gyure M, et al.** Pharmacokinetics of amprenavir and TMC125 in HIV-infected volunteers receiving TMC125 with fosamprenavir/ritonavir. *46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2006, abstract A-370*.
- 10) **Scholler-Gyure M, et al.** Significant decrease in TMC125 exposures when co-administered with tipranavir boosted with ritonavir in healthy subjects. *13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, 2006, abstract 583*.
- 11) **Baede P, et al.** Drug interactions with TMC125, a potent next generation NNRTI. *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002, abstract A-1827*.
- 12) **Boffito M, et al.** Pharmacokinetics and safety of etravirine administered once or twice daily after 2 weeks treatment with efavirenz in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(2):222-7.
- 13) **Kakuda TN, et al.** Pharmacokinetics of etravirine are not affected by sex, age, race, use of enfuvirtide or treatment duration in HIV-1 infected patients. *9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, New Orleans, 2008, abstract P34*.
- 14) **Anderson MS, et al.** Pharmacokinetic evaluation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC125 and integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention, Sydney, 2007, abstract TUPDB02*.
- 15) **Ramanathan S, et al.** Lack of clinically relevant drug interactions between ritonavir-boosted elvitegravir and TMC125. *47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, 2007, abstract H-1049*.
- 16) **Kakuda TN, et al.** Pharmacokinetics of etravirine are not affected by sex, age, race, use of enfuvirtide or treatment duration in HIV-1 infected patients. *9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, New Orleans, 2008, abstract P34*.
- 17) **Davis J, et al.** An open randomised two period crossover study in 2 cohorts to investigate the effect of steady state TMC125 and the combination of TMC125/DRV/r on the steady state pharmacokinetics of oral maraviroc in healthy subjects. *11th European AIDS Conference, Madrid, 2007, Abstract P4.3/02*.
- 18) <http://www.hiv-druginteractions.org/>. Consultato aprile 2010.
- 19) **Scholler-Gyure M, et al.** Pharmacokinetic interaction between TMC125 and rifabutin. *44th Annual Meeting of IDSA, Toronto, 2006, abstract 963*.
- 20) **Scholler-Gyure M, et al.** A pharmacokinetic study of etravirine (TMC125) co-administered with ranitidine and omeprazole in HIV-volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(4): 508-516.
- 21) **Scholler-Gyure M, et al.** Lack of interaction between TMC125 and methadone. *16th International AIDS Conference, Toronto, 2006, abstract TUPE0084*.
- 22) **Scholler-Gyure M, et al.** Pharmacokinetic interaction between the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC125 and atorvastatin in HIV-negative volunteers. *4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention, Sydney, 2007, abstract WEPEA106*.

La sfida della tollerabilità

Massimo Andreoni

Key points

- L'analisi del profilo di tollerabilità e sicurezza della terapia con etravirina, valutata in 72 studi di fase I-III, unita ai dati relativi agli effetti collaterali del farmaco in programmi di uso allargato, indica che gli eventi avversi che avvengono nelle prime settimane di terapia si riducono successivamente. L'analisi a lungo termine (oltre due anni) non mostra la comparsa di nuovi ed inattesi eventi avversi.
- I disturbi più frequenti sono il *rash* cutaneo, la nausea e la diarrea, ma raramente portano all'interruzione del farmaco.
- Alterazioni dei parametri di laboratorio, compresi quelli epatici, pancreatici, lipidici, della tiroide e della coagulazione sono rari e di modesto significato clinico. Non sono stati segnalati prolungamenti dell'intervallo QT.
- Lo studio della tossicità di etravirina in funzione dell'età, sesso e razza non ha offerto elementi di particolare differenza. Studi sul farmaco in donne in gravidanza hanno escluso l'attività teratogena.

L'analisi degli studi di fase I

La tollerabilità e la tossicità di etravirina è stata inizialmente analizzata in 1.131 soggetti sani arruolati in 50 studi di fase I, nei quali i principali eventi avversi rilevati furono alterazioni a livello del sistema nervoso, dell'apparato gastrointestinale e della cute. Il sintomo più comune rilevato è stato il mal di testa (25,7%) e, complessivamente, effetti collaterali sono stati segnalati in meno del 10% dei soggetti trattati.

Un solo soggetto ha manifestato un evento avverso di grado 4 (aumento asintomatico delle lipasi), mentre quelli di grado 3 sono stati segnalati nel 4,8% dei casi. In questi studi iniziali la comparsa di *rash* cutaneo è stata segnalata nel 9,1% dei casi, quasi sempre di grado 1-2 e comunque mai di grado 4, e nessuna alterazione signi-

ficativa dei parametri di laboratorio è stata riportata. Successivamente, numerosi studi sia di fase IIa e quindi di fase IIb e III hanno riportato dati sulla tollerabilità e tossicità dell'etravirina.

Analisi a 96 settimane degli studi DUET

In figura 1 sono rappresentati gli eventi avversi segnalati nelle prime 96 settimane di trattamento con etravirina negli studi DUET [1,2]. Nella valutazione sulla tossicità del farmaco, essendo stato il protocollo in doppio cieco interrotto a 48 settimane, si deve tener presente il diverso *follow-up* tra i due gruppi (96 settimane nei pazienti trattati con etravirina vs 69,6 settimane nei soggetti trattati con placebo).

Morte ed eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento

In generale i principali eventi avversi occorsi sono state le infezioni (10,5 vs 12,4% nel gruppo placebo), le neoplasie maligne o benigne (3,8% vs 2,3%) e manifestazioni patologiche a livello cardiaco (3,8% vs 2,0%).

I decessi nel corso del trattamento sono stati 19 (3,2%) nel gruppo trattato con etravirina rispetto a 22 (3,6%) nel

TUTTE LE ANALISI
SUL PROFILO DI
TOLLERABILITÀ E
SICUREZZA
CONFERMANDO IL
BUON PROFILO DI
ETRAVIRINA ANCHE
NEL TRATTAMENTO
A LUNGO TERMINE

1

STUDI DUET: SOMMARIO EVENTI AVVERSI (ANALISI COMBINATA A 96 SETTIMANE)

| Evento avverso, % | ETR + BR (n=599) | Placebo + BR (n=604) |
|---|------------------|----------------------|
| Durata del trattamento, mediana (sett) | 96 | 70 |
| Qualsiasi evento avverso (di qualsiasi origine) | 97 | 96 |
| Eventi avversi di grado 3 | 37 | 35 |
| Eventi avversi di grado 4 | 13 | 12 |
| Interruzioni dovute ad eventi avversi | 9 | 6 |
| Eventi avversi gravi | 26 | 26 |
| Decesso (per qualsiasi causa)^ | 3 | 4 |
| Eventi avversi più comuni § | | |
| Rash (qualsiasi tipo) | 21* | 12 |
| Diarrea | 19 | 24 |
| Nausea | 15 | 14 |
| Nasofaringite | 14 | 12 |
| Cefalea | 12 | 14 |
| Tosse | 11 | 9 |
| Herpes simplex | 10 | 10 |
| Eventi avversi di interesse clinico | | |
| A livello del Sistema Nervoso Centrale | 19** | 21 |
| Disturbi psichiatrici | 20*** | 21 |
| Eventi avversi epatici | 9**** | 7 |
| Alterazioni di laboratorio | | |
| Di grado 3 | 42 | 40 |
| Di grado 4 | 11 | 11 |

^Tutti i decessi nel gruppo di pazienti ETR sono stati considerati non correlati o correlati in modo non certo ad etravirina

§ Che si sono manifestati in almeno il 10% dei pazienti del gruppo ETR

*p<0.001 vs placebo

**p<0.3140 vs placebo

***p=0.7204 vs placebo

****p=3370 vs placebo, tutti con test esatto di Fisher

Campbell T, et al. 5th IAS 2009 (Poster MOPEB038)

gruppo placebo. La maggior parte dei decessi è stata dovuta alla progressione di malattia ed in particolare al sopraggiungere di infezioni (1,5% vs 2,2%). In nessun caso la morte è stata attribuita come conseguenza diretta dell'uso di etravirina.

L'incidenza di eventi avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco è stata 8,5% nel braccio etravirina rispetto al 6,1% nel gruppo placebo. Tra i motivi di interruzione della terapia il rash cutaneo è stata la causa più frequente (1,3%).

Eventi avversi a livello cutaneo

Dopo 96 settimane di terapia eventi avversi a livello cutaneo sono occorsi nel 28,5% dei pazienti (vs 19,7% nel gruppo placebo); in particolare un rash cutaneo è stato registrato nel 20,5% dei casi (vs 11,8% del gruppo placebo). In nessun caso il rash è stato di grado 4 e in 8 casi è stato di grado 3. Nel 2,2% dei casi la manifestazione ha portato all'interruzione della terapia. Il rash si è manifestato più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini (31,7% vs 19,3%), emergeva più frequentemente nelle prime settimane di terapia e regrediva nella maggior parte dei casi pur continuando la terapia stessa. Non si

è registrato nessun caso di Sindrome di Stevens Johnson, di epidermoillisi tossica o di eritema multiforme.

Eventi avversi neuropsichiatrici

Nessun quadro caratteristico di manifestazione neuropsichiatrica è stata rilevata nel corso di terapia con etravirina.

In particolare, nessuno dei disturbi neuropsichiatrici si è presentato con una frequenza significativamente diversa rispetto al gruppo placebo. Tra tutti i soggetti trattati con il farmaco il 18,9% (vs 21,4% nel gruppo placebo) ha presentato disturbi a livello del sistema nervoso (mal di testa 11,9%, vertigini 3,3% e sonnolenza 1,8%). Disturbi psichiatrici si sono manifestati nel 19,9% dei pazienti (vs 20,9% del gruppo placebo) con quadri di depressione nel 7,0%, insonnia nel 6,8%, ansietà nel 3,8% e disturbi del sonno nel 1,3% dei casi. I disturbi neuropsichiatrici sono stati nella maggior parte dei casi di grado 1-2 e solo due pazienti (0,3%) hanno dovuto interrompere il trattamento per tale motivo.

Eventi avversi epatobiliari

Eventi avversi al fegato ed alle vie biliari sono stati riscontrati in rari casi e in modo non significativamente di-

verso dal gruppo placebo. Alterazioni degli indici epatici di laboratorio sono stati segnalati nel 4,8% dei soggetti trattati (vs 4,3% del gruppo placebo). Eventi avversi di grado 3-4 sono stati riportati nel 4,2% dei pazienti; in due soggetti deceduti per insufficienza epatica l'evento non fu correlato con l'uso del farmaco. Un'interruzione temporanea della terapia è stata necessaria in 12 soggetti (1,8%) e 8 di questi (1,3%) hanno dovuto interrompere definitivamente il trattamento.

Eventi avversi cardiaci

Nessun segno di tossicità cardiaca direttamente correlato al farmaco è stato riscontrato. Globalmente l'incidenza di eventi avversi cardiaci è stata del 9,3% (vs 8,3% del gruppo placebo); una patologia coronarica è stata registrata in 14 (2,3%) casi, infarto del miocardio in 7 soggetti (1,2%); comunque, in tutti questi casi i pazienti avevano una condizione predisponente alla patologia cardiovascolare, che era preesistente al trattamento.

Eventi avversi pancreatici

Gli studi fin qui condotti indicano che non vi è rischio aumentato di tossicità pancreatica con l'uso di etravirina. Un'elevazione di almeno uno degli enzimi pancreatici amilasi e lipasi è stata registrata nel 3,7% dei pazienti, 6 soggetti (1,0%) hanno sviluppato una pancreatite (vs 4 soggetti del gruppo placebo). In tutti questi casi, comunque, vi erano fattori predisponenti precedenti al trattamento.

Eventi avversi sulla coagulazione del sangue

Gli studi fin qui condotti indicano che non vi è rischio aumentato di alterazione della coagulazione del sangue con l'uso di etravirina. In particolare l'analisi dei parametri della coagulazione non ha evidenziato alterazioni riferibili all'uso del farmaco.

Analisi dei test di laboratorio

In corso di terapia non è stata documentata nessuna significativa modificazione degli esami di laboratorio riferibili direttamente all'uso di etravirina. Le più comuni alterazioni di grado 3 o 4 quali incremento dei trigliceridi, delle amilasi, LDL colesterolo, colesterolo totale e riduzione del numero dei neutrofili si sono manifestate in meno del 5% dei soggetti trattati e comunque con una frequenza simile al gruppo placebo.

Pazienti pediatrici

Uno studio di fase I (TMC125-C126) a diversi dosaggi di etravirina è stato condotto in pazienti con infezione da HIV di età compresa tra 6 e 17 anni. La analisi sulla tossicità del farmaco ha dimostrato che dosaggi di 4mg/kg e 5,2 mg/kg bid sono ben tollerati e sicuri. La maggior parte degli eventi avversi, principalmente rinite e mal di testa, erano di grado 1 e 2; un soggetto ha interrotto il trattamento per un rialzo della creatinina (grado 3) il

GLI EVENTI AVVERSI SI MANIFESTANO PRINCIPALMENTE NELLE PRIME SETTIMANE DI TRATTAMENTO PER RIDURSI CON IL PROSEGUIMENTO DELLA TERAPIA

primo giorno di terapia (tale alterazione non è stata correlata all'uso di etravirina) ed un soggetto ha avuto un incremento dei trigliceridi di grado 4. Un rash cutaneo di grado 1-2 è stato riportato in due soggetti. Lo studio ha confermato che dosaggi di 4 e 5,2 mg/kg bid somministrati per un breve periodo di tempo sono ben tollerati e con scarsa tossicità in soggetti di età superiore a 6 anni.

Studi sugli Early Access Programs

Dati sull'uso compassionevole di etravirina in 2578 soggetti plurifalliti negli USA confermano sostanzialmente i dati ottenuti con gli studi DUET [3]. Dei 51 casi di morte solo in 8 casi questa è stata correlata all'uso di etravirina (pancreatite e pancitopenia). In 285 soggetti (11,1%) è occorso almeno un evento avverso principalmente sotto forma di infezione (4,1%) o disturbi dell'apparato gastrointestinale (2%); solo in 52 soggetti l'evento avverso fu interpretato come possibile/probabile correlazione all'uso di etravirina.

Al 14 settembre 2009 sono stati segnalati 3 casi di Sindrome di Steven Johnson e un caso di epidermolisi tossica in corso di terapia con etravirina.

Negli EAP abitualmente sono arruolati pazienti con un quadro di infezione più avanzato rispetto a quelli arruolati in quelli di registrazione. La numerosità dei casi è molto bassa e quindi l'occorrenza solo in pazienti EAP potrebbe essere del tutto casuale. La ditta produttrice ne ha fatta tempestiva segnalazione.

Studio TMC114-HIV3004 (GRACE)

Questo studio [4] ha valutato l'efficacia, la tollerabilità e la tossicità di etravirina associata a darunavir/r in relazione al sesso e alla razza.

Nessuna differenza in termini di tossicità e tollerabilità è stata dimostrata in relazione al sesso di pazienti. Eventi avversi a livello cutaneo sono stati registrati in 50 sog-

getti (24,2%) con incidenza simile tra femmine (26,9%) e maschi (20,5%). Unica differenza significativa è stata dimostrata per eventi avversi a livello dell'apparato epatobiliare che sono stati più frequentemente segnalati nei maschi (12,5%) rispetto alle femmine (5%).

Per quanto attiene alla razza, una più alta incidenza di eventi avversi è stata registrata in pazienti di razza nera e caucasica rispetto a quella ispanica (24,8%, 29,4% e 11,1%, rispettivamente). L'interruzione della terapia per eventi avversi si è verificata più frequentemente nei pazienti caucasici rispetto ai neri e agli ispanici (14,7%, 7,5% e 8,3%, rispettivamente).

Rischio teratogeno

La somministrazione di etravirina in ratti e conigli in gravidanza non ha dimostrato attività teratogena del farmaco. Inoltre l'uso del farmaco in 3 donne nel corso dell'intera gravidanza e in due donne nel corso del terzo trimestre di gravidanza non ha evidenziato alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Dalle 5 gravidanze sono nati 6 bambini (un parto gemellare), tutti senza alterazioni riferibili all'uso del farmaco [5].

Qualità della vita

Gli studi DUET hanno dimostrato che il trattamento con etravirina in pazienti plurifalliti migliora la qualità della vita. In particolare la sensazione di benessere fisico, funzionale, emozionale e globale era significativamente migliorata nel gruppo trattato con il farmaco rispetto al gruppo placebo.

Conclusioni

Globalmente la tollerabilità e sicurezza del trattamento con etravirina è stata valutata in 72 studi di fase I-III che hanno coinvolto 1225 soggetti sani e 1956 pazienti con infezione da HIV. Di questi 681 soggetti sono stati trattati

per più di 48 settimane con diversi dosaggi di farmaco, 101 trattati per più di due anni, 75 per almeno 3 anni e 20 per più di 4 anni. Inoltre, sono disponibili i dati relativi agli effetti collaterali del farmaco in programmi di uso allargato in quasi 3.000 pazienti.

Tutti questi dati hanno dimostrato che eventi avversi occorrono principalmente nelle prime settimane di trattamento per ridursi di incidenza nel proseguo della terapia. In particolare l'incidenza di qualsiasi evento avverso si è ridotta dal 96% nelle prime 48 settimane al 47,1% dopo la 48 settimana. I disturbi più frequenti sono il *rash* cutaneo, la nausea e la diarrea che occorrono comunque saltuariamente e raramente portano all'interruzione del farmaco. Un *rash* cutaneo è stato segnalato in circa il 20% dei soggetti trattati nella maggior parte dei casi di grado lieve o moderato con un tempo mediano di comparsa di 15 giorni e una durata complessiva di 15 giorni. Il *rash*, usualmente di tipo maculo papulare, si è risolto nella maggior parte di casi con la continuazione del trattamento, mentre un'interruzione si è resa necessaria solo nel 2,6% dei pazienti. Solo negli studi DUET il *rash* è risultato più frequente nelle donne e comunque non ha portato ad una differenza in termini di interruzione di terapia tra i sessi. Quadri più gravi di manifestazioni cutanee non si sono manifestati negli studi registrativi e solo eccezionalmente sono stati segnalati nei programmi di accesso allargato al farmaco. Alterazioni dei parametri di laboratorio compresi quelli epatici, pancreatici, lipidici, della tiroide e della coagulazione, sono rari e di modesto significato clinico. Il farmaco non determina alterazioni elettrocardiografiche e in particolare non sono stati segnalati prolungamenti dell'intervallo QT. Lo studio della tossicità di etravirina in funzione dell'età, sesso e razza non ha offerto elementi di particolare differenza. Studi sperimentali nel ratto e alcuni casi di somministrazione del farmaco in donne in gravidanza hanno dimostrato che il farmaco non possiede attività teratogena. Infine, l'analisi dei dati dei pazienti trattati per più di due anni non mostra la comparsa di nuovi ed inattesi eventi avversi legati al trattamento protratto.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Campbell T, et al.** Long-term safety profile of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 infected patients: pooled 96-week results from the phase III DUET Trial. Presented at: 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009 (Poster MOPEB038).
- 2) **Mills A, et al.** Etravirine demonstrates durable efficacy in treatment-experienced patients in the DUET trials: pooled 96-week results. Presented at: 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009 (Abstract MOPEB036).
- 3) **Towner W, et al.** Efficacy, Safety, and Tolerability of Etravirine With and Without Darunavir/Ritonavir or Raltegravir in Treatment-Experienced Patients: Analysis of the Etravirine Early Access Program in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 53 (5): 614-8.
- 4) **Squires K, et al. GRACE (Gender, Race And Clinical Experience).** 48-week results of darunavir/r-based therapy in the largest trial in North America focused on treatment-experienced women. 5th International AIDS Society Cape Town 2009, poster MOPEB042.
- 5) **Izurieta P, et al.** Safety and pharmacokinetics of etravirine in pregnant HIV-infected women. 12th EACS. Cologne. 11-14 November 2009. Abstract PE4.1/6.

Alzare la barriera genetica alle resistenze

Carlo Federico Perno

Dai dati degli studi DUET all'interpretazione della resistenza a etravirina

- Gli NNRTI di seconda generazione, a barriera genetica più alta rispetto a efavirenz e nevirapina, rappresentano una nuova possibilità per l'utilizzo di questa classe di farmaci anche in linee terapeutiche successive alla prima.
- Etravirina ha un profilo di resistenza solo in parte simile a quello di efavirenz e nevirapina. In ogni caso, una singola mutazione di resistenza non è sufficiente per azzerare l'efficacia di etravirina.
- La disponibilità di etravirina rende ancor più importante il cambiamento terapeutico dei regimi falliti di prima linea, prima che il virus selezioni un numero di mutazioni per NNRTI sufficientemente elevato da ridurre al minimo le *chance* future di efficacia di etravirina.
- Anche etravirina, come ogni farmaco, richiede "compagni di viaggio efficaci": altri farmaci che, per la loro potenza e/o barriera genetica, possano contribuire al successo terapeutico dell'intero schema.
- Alcune mutazioni, come la K103N, molto frequente al fallimento di efavirenz, aumentano la suscettibilità ad etravirina, creando un "effetto paradosso", in cui singole mutazioni di resistenza ad alcuni farmaci generano ipersuscettibilità ad altri.

Il ruolo e la riscoperta degli NNRTI

Gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) condividono alcuni elementi fondanti, caratteristici di tutti i farmaci di questa classe. Il primo è la potenza.

Sia nevirapina, che delavirdina (non più utilizzato), che capravirina (mai giunto alla registrazione), ma soprattutto efavirenz, sono farmaci molto potenti, sicuramente i più potenti, in termini di abbattimento della

carica virale, rispetto alle altre classi. Oggi solo raltegravir (inibitore dell'integrasi) sembra avere caratteristiche almeno simili in termini di potenza pura. Il secondo elemento caratteristico, speculare al primo, è la barriera genetica (figura 1).

Per tutti gli NNRTI della prima generazione, una singola mutazione è sufficiente ad abbattere l'efficacia non solo del farmaco in uso, ma anche dell'intera classe. I dati originari ottenuti in studi di monoterapia (condotti più di

1 POTENZA E BARRIERA GENETICA: DUE ELEMENTI DIVERSI E SINERGICI NEL CONTROLLO DELLA REPLICAZIONE VIRALE

Scarsa potenza

(che genera un parziale controllo della replicazione virale)

+

Bassa barriera genetica

(che permette di selezionare nell'archivio la quasispecie virale già contenente la mutazione di resistenza, pre esistente alla terapia)

=

Sviluppo di resistenza/Fallimento virologico

ETRAVIRINA SI DISTINGUE NETTAMENTE DAGLI NNRTI DI PRIMA GENERAZIONE PROPRIO PER LA BARRIERA GENETICA: LA RESISTENZA A TALE FARMACO COMPARE SOLO DOPO L'ACCUMULO DI UN NUMERO DI MUTAZIONI SIGNIFICATIVO

2

ALGORITMO GENOTIPICO MIGLIORATO PER PREDIRE LA SENSIBILITÀ AD ETR: LISTA COMPLETA DI MUTAZIONI IDENTIFICATE ATTRAVERSO LA CORRELAZIONE CON IL FENOTIPO MATCHATO

| Mutazione | MGRM | TBTC | Test potenziato |
|-----------|------|------|-----------------|
| V90I | 1 | 1 | 1 |
| A98G | | 1 | 1 |
| L100I | 4 | 2,5 | 4 |
| K101E | 2 | 1 | 2 |
| K101H | 1 | 1 | 1 |
| K101P | 4 | 2,5 | 4 |
| K103R | | | 1 |
| V106A | 2 | | 2 |
| V106I | | 1,5 | 2 |
| V106M | 1 | | 1 |
| E138A | 3 | 1,5 | 3 |
| E138G | 3 | | 3 |
| E138K | 2 | | 2 |
| E138Q | 1 | | 1 |
| V179D | 1 | 1 | 1 |
| V179E | 3 | | 3 |
| V179F | 1 | 1,5 | 1 |
| V179I | | | 1 |
| V179L | 2 | | 2 |
| V179M | 1 | | 1 |
| V179T | | 1 | 1 |
| Y181C | 4 | 2,5 | 4 |
| Y181F | 1 | | 1 |
| Y181I | 4 | 3 | 4 |
| Y181V | 4 | 3 | 4 |
| Y188L | 2 | | 2 |
| V189I | 1 | | 1 |
| G190A | | 1 | 1 |
| G190E | 1 | | 1 |
| G190Q | 3 | | 3 |
| G190S | | 1,5 | 2 |
| G190T | 1 | | 1 |
| H221Y | 1 | | 1 |
| P225H | 1 | | 1 |
| M230L | 3 | 2,5 | 3 |
| K238N | 3 | | 3 |
| K238T | 1 | | 1 |

Mutazioni e fattori “determinanti”

1) Studio sui risultati del test fenotipico e genotipico di 4923 campioni con almeno 1 mutazione agli NNRTI da:

■ Lista espansa di mutazioni a ETR derivata da 2 studi; *J Benhamida, et al., DRW 2008; J Vingerhoets et al., DRW 2008.*

■ Mutazioni associate a resistenza agli NNRTI: A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A/M, Y181x, Y188x, G190x, P225x, F227x, M230L, P236L, rappresenta la sostituzione aminoacidica.

MGRM, Monogram
TBTC, Tibotec

Haddad M, et al. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection 2010 February 16-19, San Francisco - Presentato all'8th European in HIV Drug Resistance Workshop, March 17-19 2010, Sorrento

15 anni fa), confermano che, a fronte di un calo della viremia di 2 e più logaritmi, nell’arco di pochi giorni si assiste ad un rapido rialzo della viremia, che torna rapidamente ai livelli di partenza. Il virus che ne emerge è portatore di una o più mutazioni conferenti resistenza completa al farmaco.

Per queste ragioni, gli NNRTI sembravano essere farmaci da abbandonare, data la loro fragilità. L’avvento della triterapia, o comunque di terapie di combinazione

in grado di alzare la barriera genetica, ha portato ad una loro riscoperta e ad un loro utilizzo amplissimo nella pratica clinica, sempre che vengano rispettati alcuni elementi di base.

■ Il primo è l’uso degli NNRTI in regimi terapeutici di prima linea solo in pazienti *naïve* con virus *wild type*: la presenza di mutazioni per NNRTI (ma anche per il *backbone* nucleotidico di accompagnamento) già acquisite al momento dell’infezione può, infatti,

3 FATTORI CORRELATI AL SUCCESSO VIROLOGICO DI COMBINAZIONI CONTENENTI ETRAVIRINA

| Variabile | OR | IC 95% | p |
|---|------|----------|--------|
| 2 o più farmaci attivi in combinazione con ETR | 8 | 2,6-24,5 | 0,0003 |
| Presenza della mutazione Y181V | 0,05 | 0-0,6 | 0,02 |
| Presenza della mutazione K103N | 2,4 | 1,1-5,4 | 0,03 |
| Presenza della mutazione E138A | 0,23 | 0,06-0,9 | 0,03 |

OR, odds ratio; IC, intervallo di confidenza
 Nuovi farmaci ricevuti per la prima volta: darunavir, raltegravir, enfuvirtide
 Marcelin AG, et al. Antimicrob Agents Chemother 2010

LO STUDIO DELLE RESISTENZE A ETR MOSTRA UN APPARENTE PARADOSSO: IL FALLIMENTO AD NNRTI DI PRIMA GENERAZIONE ASSOCIATO ALLA MUTAZIONE K103N, NON SOLO NON PRECLUDE L'USO DI ETR MA NE FAVORISCE L'EFFICACIA

comportare la perdita di efficacia di un regime con NNRTI, entro un tempo anche limitato.

- Il secondo elemento è l'attenzione nell'uso di NNRTI in terapie di mantenimento/semplificazione; essi non andrebbero considerati nei casi in cui non si abbia la garanzia di farmaci di accompagnamento adeguatamente efficaci.
- Il terzo elemento consiste nel garantire una valida aderenza, in quanto la scarsa aderenza può favorire la selezione e la comparsa di ceppi resistenti, soprattutto per i farmaci e le combinazioni a barriera genetica bassa.
- Il quarto elemento da considerare è l'uso degli NNRTI in linee successive alla prima: l'ipotesi di lavoro, condivisa dalla grande maggioranza degli esperti, è che una volta falliti, gli NNRTI di prima generazione non andrebbero riutilizzati; in caso di fallimento di altre terapie (non contenenti NNRTI), il loro uso in seconda linea va comunque considerato con cautela, in quanto la loro bassa barriera genetica, unita alla fragilità dei "compagni di viaggio" (verso cui magari il virus ha già sviluppato una resistenza almeno parziale) li rende insicuri ai fini di un successo a lungo termine.

In sostanza, gli NNRTI di prima generazione sono farmaci di grande validità, di ampio uso, e ampiamente accettati dalla maggioranza dei pazienti. La bassa barriera genetica è però il loro "tallone d'Achille", che chiede particolare attenzione nel loro utilizzo.

Il ruolo di etravirina dopo la prima linea terapeutica

La disponibilità degli NNRTI di seconda generazione ha cambiato le regole del gioco. Etravirina, capostipite di questa classe, ha caratteristiche chimiche tali da inserirla a pieno titolo nella classe degli NNRTI, da cui però si

distingue nettamente proprio per la barriera genetica. Tutti gli studi, *in vitro* ed *in vivo*, confermano che la resistenza a tale farmaco compare solo dopo l'accumulo di un numero di mutazioni significativo, sicuramente superiore alla singola mutazione tipica di nevirapina ed efavirenz. Circa 40 mutazioni, che compaiono in 16 diverse posizioni della trascrittasi inversa, giocano, associate tra loro, ruoli di maggiore o minore rilievo nel generare resistenza ad etravirina [1]. Molte di esse (anche se non tutte) sono tipiche anche della resistenza a nevirapina o a efavirenz, tuttavia in nessun caso una singola mutazione è in grado di alterare l'efficacia di etravirina in modo significativo (figura 2).

Tale somiglianza (ma non uguaglianza, v. *oltre*) di mutazioni di resistenza tra NNRTI di prima e seconda generazione comporta una radicale modifica anche nell'approccio clinico al fallimento di NNRTI di prima generazione. Nel passato, al momento del fallimento della terapia con NNRTI di prima generazione, non ci si curava se il mantenimento della terapia fallita potesse generare l'accumulo di nuove mutazioni per tale classe, dato che la classe stessa risultava comunque irrimediabilmente "bruciata". Oggi, oltre all'importanza clinica di prevenire il fallimento immunologico, si aggiunge la necessità di modificare rapidamente la terapia fallita, prima che il virus generi un numero elevato di mutazioni agli NNRTI, tale da precludere l'uso della seconda generazione (etravirina). Il cambio della prima linea terapeutica fallita deve pertanto oggi essere rapido, al fine di preservare le opzioni terapeutiche future [2].

Le mutazioni nella resistenza a ETR

Le mutazioni in gioco nella resistenza a etravirina sono molteplici. La loro conoscenza, e il loro attento studio, guidato se possibile dal parere esperto, permette di capire le *chance* di efficacia di etravirina, anche in situazioni apparentemente compromesse.

Le più importanti mutazioni di resistenza, ben caratte-

4 ATTIVITÀ ANTIVIRALE IN VITRO DEGLI NNRTI NEI CONFRONTI DI VIRUS MUTAZIONI A ETR

| Isolato | Sottotipo | Mutazione | Variazione (volte) | | |
|---------|-----------|----------------------------------|--------------------|-----|------|
| | | | ETR | EFV | NVP |
| BK132 | B | E138K, G190E, H221H/Y | ND | ND | ND |
| 6383 | CRF02_AG | V901, E138K, V178D, Y181C, M230L | 103 | 11 | >166 |
| 6399 | CRF02_AG | E138K | 5.8 | 3.8 | 6.7 |
| Mole03 | C | V90I, E138K, V179E, Y181Y/C | 280 | 5 | >333 |
| BG05 | C | E138K, V179F, Y181C, M230L | 1666 | 26 | 166 |

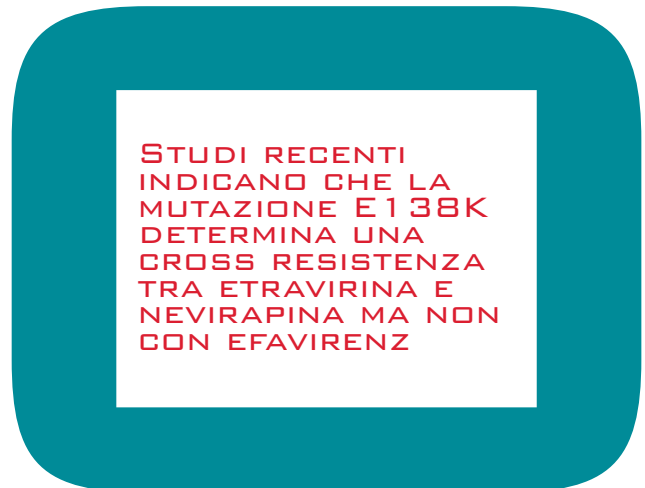
I tre ceppi isolati con mutazioni multiple conferenti resistenza a ETR hanno tutti mostrato una variazione di >100 per ETR e NVP ma solo un livello basso-moderato di resistenza a EFV. E' stata osservata una variazione di 5,8, 3,8 e 6,7 volte in un ceppo (6399) che presentava la nuova mutazione E138K per ETR, EFV e NVP rispettivamente

Asahchop L, et al. 17th CROI 2010, Abs 552. Presentato all'8th European HIV Drug Resistance Workshop, March 17-19 2010, Sorrento

rizzate nello studio DUET (terapia di associazione di etravirina con darunavir, inibitore della proteasi potente e ad alta barriera genetica), sono risultate quelle in posizione 100, 181, e una in posizione 101 (la P) [3,4]. Altre mutazioni, come quelle in posizione 138, sembrano interferire peculiarmente con l'efficacia di etravirina (ma probabilmente non sono sufficienti a generare resistenza a tale farmaco, dovendo accompagnarsi ad altre mutazioni della classe). Nei casi in cui siano presenti tali mutazioni, l'uso di etravirina va considerato con cautela, sempre però tenendo presente che nessuna di queste mutazioni, anche le peggiori, è in grado di causare una resistenza piena al farmaco.

In sostanza, quindi, non tutte le mutazioni sviluppatesi in corso di terapia con NNRTI di prima generazione interferiscono con etravirina. Nel caso della posizione 103, la situazione è addirittura opposta. Tale posizione accoglie le mutazioni più frequentemente legate alla resistenza ad NNRTI di prima generazione.

Efavirenz genera con grande frequenza, al momento del fallimento, la mutazione K103N, che in alcune casistiche rappresenta fino ai due terzi di tutte le mutazioni di resistenza a questo farmaco. Anche nevirapina al fallimento può generare K103N con una certa frequenza. Sorprendentemente, tale mutazione non solo non è associata a resistenza a etravirina, ma addirittura risulta favorirne l'efficacia! Questa osservazione, già messa a fuoco dall'analisi dello studio DUET, è stata ribadita in una recente pubblicazione francese (figura 3) [5], basata su un set di pazienti completamente diverso da quello del DUET, che mostra i fattori associati all'efficacia di etravirina: essi sono, in senso negativo, la presenza di mutazione Y181V (molto più rara della classica Y181C), o di E138A (polimorfismo relativamente raro della trascrittasi inversa, normalmente non collegato al trattamento con NNRTI di prima generazione); in senso



positivo, l'utilizzazione di due farmaci attivi insieme ad etravirina, e la presenza, al momento dell'inizio del trattamento, della singola mutazione K103N. Assistiamo, quindi, ad un apparente paradosso, in cui il fallimento ad NNRTI di prima generazione associato alla comunissima mutazione K103N, non solo non preclude l'uso di etravirina, ma ne può favorire l'efficacia e, quindi, l'utilizzazione.

L'ipersuscettibilità ai farmaci generata da determinate mutazioni è un fenomeno noto nella pratica clinica (è il caso della M184V per AZT o tenofovir, della I50L per darunavir, ecc), tuttavia è la prima volta che si osserva per gli NNRTI. Ciò apre la strada ad un'impostazione di lavoro diversa rispetto al passato, in cui il problema non è se ci siano mutazioni per una determinata classe, ma quali mutazioni, e quante.

La cross resistenza tra NNRTI di prima e seconda generazione è pertanto qualitativo più ancora che quantitativo. Un altro esempio di ciò è dato dalla mutazione E138K, che determina una cross resistenza tra etravirina e nevirapina ma non con efavirenz (figura 4) [6].

In sostanza quindi, etravirina rappresenta un'opzione alquanto innovativa nella pratica clinica [7], in quanto offre opportunità terapeutiche finora inesplorate, sempre che vengano rispettati alcuni principi, che comunque dovrebbero far parte di una buona pratica clinica:

- Cambiare la terapia fallita appena possibile, per evitare l'accumulo di mutazioni per NNRTI, che possono "bruciare" anche etravirina.
- Considerare il numero di mutazioni per NNRTI, ricordando che nessuna di esse da sola causa resistenza completa ad etravirina.
- Coniugare il nuovo farmaco con due farmaci attivi, adeguatamente scelti nell'ambito dei profili di efficacia indicati dal test di resistenza.
- Tenere presente che la K103N (la più comune tra tutte le mutazioni per NNRTI di prima generazione) favorisce l'efficacia di etravirina, invece di inibirla.

In tali circostanze, tramite un'attenta lettura delle terapie pregresse, del test di resistenza e del quadro viroimmunologico, è possibile posizionare etravirina in modo pienamente valido in una strategia terapeutica finalizzata alla personalizzazione del trattamento, e al controllo a lungo termine della viremia. Il rispetto delle aspettative di vita (ormai decennali) delle persone con infezione da HIV passa anche attraverso un utilizzo proprio di tutti i farmaci a disposizione. Anche etravirina rappresenta, oggi, un tassello importante in questa strategia a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Haddad M, et al.** Improved Genotypic Algorithm for Predicting Etravirine Susceptibility: Comprehensive List of Mutations Identified Through Correlation with Matched Phenotype. *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection 2010, San Francisco February 16-19, Abs 574.*
- 2) **Cozzi-Lepri A, et al EuroSIDA Study Group.** Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS. 2007;21(6):721-32.*
- 3) **Vingerhoets J, et al.** Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS. 2010;24(4):503-14.*
- 4) **Di Vincenzo P, et al on behalf of the Antiretroviral Resistance Cohort Analysis (ARCA) Collaborative Group.** Prevalence of mutations and determinants of genotypic resistance to etravirine (TMC125) in a large Italian resistance database (ARCA)dagger. *HIV Med. 2010 [Epub ahead of print].*
- 5) **Marcelin AG, et al, ANRS AC11 Resistance Study Group.** Factors associated with virological response to etravirine in nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(1):72-7.*
- 6) **Asahchop L, et al.** Selection in vitro of a novel etravirine associated resistance mutation in B and non-B HIV-1 subtypes. *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection 2010, San Francisco February 16-19, Abs 552.*
- 7) **Zaccarelli M, et al.** Is there any potential for first-line etravirine use? Analysis from a large data set of antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients undergoing resistance test. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;53(1):150-1.*

Il ruolo degli NNRTI nella pratica clinica

Andrea Antinori

Key points

- Efavirenz e nevirapina rappresentavano finora le uniche molecole della classe degli NNRTI, classe “chiave” della terapia antiretrovirale, ma legata quasi esclusivamente alla prima linea terapeutica.
- Efavirenz è considerato lo *standard of care* come terzo farmaco, all’interno di combinazioni con gli analoghi nucleosidici, riferimento delle principali linee guida, grazie ai risultati degli studi di confronto con PI *unboosted* e *boosted*.
- Le prove di evidenza degli studi controllati si riferiscono alla prima linea terapeutica e allo *switch* in pazienti con soppressione virologica persistente.
- Il fenomeno di *cross* resistenza e la bassa barriera genetica degli NNRTI ha determinato un limitato impiego della classe in linee successive di trattamento, fino alla disponibilità di etravirina, il cui utilizzo in linee terapeutiche successive, è oggi possibile grazie alla barriera genetica più alta.

L’impiego di efavirenz e nevirapina

La classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) può essere considerata una delle classi “cardine” della terapia antiretrovirale. I due farmaci storici, efavirenz (EFV) e nevirapina (NVP), hanno rappresentato per oltre 10 anni l’unica possibilità di impiego in clinica di tale classe, e sono risultati due tra gli antiretrovirali più largamente utilizzati nella pratica. EFV è da tempo lo *standard of care* come terzo farmaco, all’interno di combinazioni con gli analoghi nucleosidici.

La maggior parte dei *trial* registrativi nella prima linea di terapia, in particolare quelli che hanno provato l’efficacia di nuove combinazioni di NRTI (TDF/FTC, ABV/3TC) e delle nuove classi (raltegravir, maraviroc), ha visto EFV come farmaco di riferimento nelle comparazioni. Inoltre, EFV ha superato una serie di prove di efficacia in prima linea con diverse generazioni di inibitori delle proteasi,

prima come PI *unboosted* (IDV, SQV, NVF, ATV) e poi come PI *boosted* (LPV/r, ATV/r), nella maggior parte delle quali ha dato prova di superiorità rispetto al PI di confronto. In base a tali risultati, EFV è oggi farmaco di riferimento principale nella prima linea di terapia nella totalità delle linee-guida nazionali e internazionali.

NVP è ancora oggi un farmaco largamente impiegato negli *switch* terapeutici, in base al buon profilo metabolico e alla convenienza e tollerabilità, e ha alcune dimostrazioni di non-inferiorità nei confronti di PI anche di generazione recente (LPV/r, ATV/r); è a tutt’oggi il farmaco più impiegato nelle combinazioni utilizzate nei paesi a risorse limitate e, nelle stesse aree, nella profilassi della trasmissione di HIV in gravidanza. Tuttavia, la non dimostrata non-inferiorità rispetto ad EFV (2NN), le caratteristiche più marcate di tossicità (*rash* cutanei, epatotossicità), che escludono dalla terapia una parte rilevante della popolazione *naive* che accede alla terapia (donne con CD4 >250 cell/mmc, uomini con CD4 >400 cell/mmc), le conferiscono un carattere alternativo rispetto al farmaco maggiore della classe.

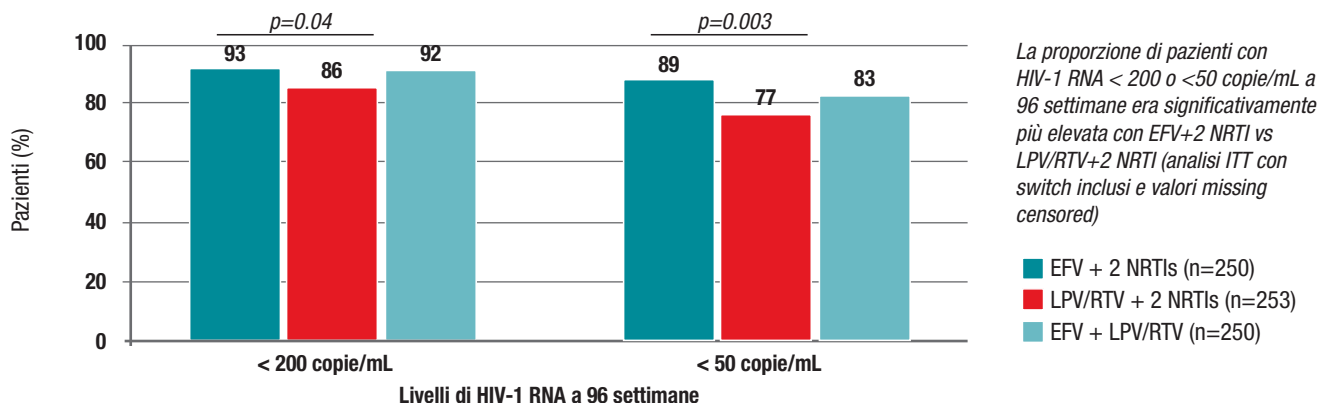
Gli studi di confronto con i PI

Gli studi chiave di EFV di comparazione con i PI sono storicamente quelli che ne hanno stabilito la superiorità rispetto ai PI *unboosted* (DMP-006 per il confronto con IDV, ACTG 934 per il confronto con NFV), e più di recente, quelli che hanno paragonato EFV a due dei PI-*boosted* di riferimento, quali LPV/r (ACTG 5142 e studio Madero) e ATV/r (ACTG 5202).

Nell’ACTG 5142 EFV si è dimostrato superiore a LPV/r, quando associato ad un *backbone* nucleosidico costituito da combinazioni basate su lamivudina più analoghi timidinici (ZDV, D4T-XR) o TDF [1]. Il tempo al fallimento virologico a 96 settimane era significativamente inferiore nel braccio EFV rispetto a quello LPV/r, e il rischio di fallimento virologico nei pazienti in tratta-

1

ACTG 5142. PROPORZIONE DI PAZIENTI RANDOMIZZATI AD ASSUMERE EFV O LPV/R CON VALORI DI HIV-1 RNA <200 e <50 COPIE/ML A 96 SETTIMANE.

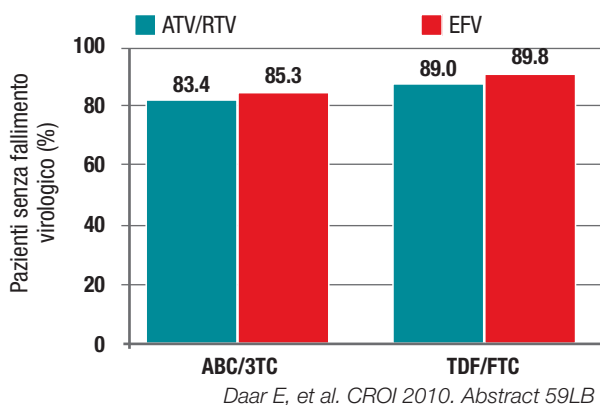


2

ACTG 5202. PROPORZIONE DI PAZIENTI CHE ASSUMEVANO EFV O ATV/R CON FALLIMENTO VIROLOGICO A 96 SETTIMANE DALL'INIZIO DELLO STUDIO

Simile tempo al fallimento virologico con ATV/RTV vs EFV quando combinati con ABC/3TC o TDF/FTC nella popolazione totale in analisi
 - con ABC/3TC, HR: 1.13 (95% CI 0.82-1.56)
 - con TDF/FTC, HR: 1.01 (95% CI: 0.70-1.46)

Proporzione di pazienti senza fallimento virologico a 96 settimane



GLI STUDI CHIAVE DI EFAVIRENZ DI CONFRONTO CON GLI INIBITORI DELLA PROTEASI NE HANNO STABILITO LA SUPERIORITÀ RISPETTO AI PI UNBOOSTED

mento con EFV era del 37% inferiore. La proporzione di soggetti con HIV-1 RNA <50 copie/mL era l'89% in quelli che assumevano EFV contro il 77% di quelli che assumevano LPV/r (P=0.003) (figura 1).

Una superiore risposta virologica era, inoltre, osservata nei pazienti che iniziavano il trattamento con livelli di HIV-RNA >100.000 copie/mL. Risultati simili sono stati dimostrati in un altro studio randomizzato, con cui EFV e LPV/r sono stati messi a confronto in pazienti *advanced* con CD4 <200 cell/mm³ al *baseline* [2], con una dimostrazione di superiore efficacia virologica di EFV a 48 settimane (70% con HIV-RNA <50 copie/mL rispetto al 53% di quelli che assumevano LPV/r). Inoltre, lo studio ACTG 5202 [3] ha di recente dimostrato la sostan-

ziale equivalenza tra EFV e ATV/r quando combinati con un *backbone* nucleosidico costituito da TDF/FTC o ABV/3TC. Dopo 96 settimane di osservazione, la proporzione di pazienti senza fallimento virologico era pari a 83.5% per EFV e 83.4% per ATV/r nei casi con ABC/3TC e 89.8% per EFV e 89% per ATV/r nei casi con TDF/FTC, pari ad un eccesso di rischio di fallimento virologico nei casi in ATV/r, rispettivamente del 13% e dell'1% a seconda dei due *backbone* utilizzati (figura 2).

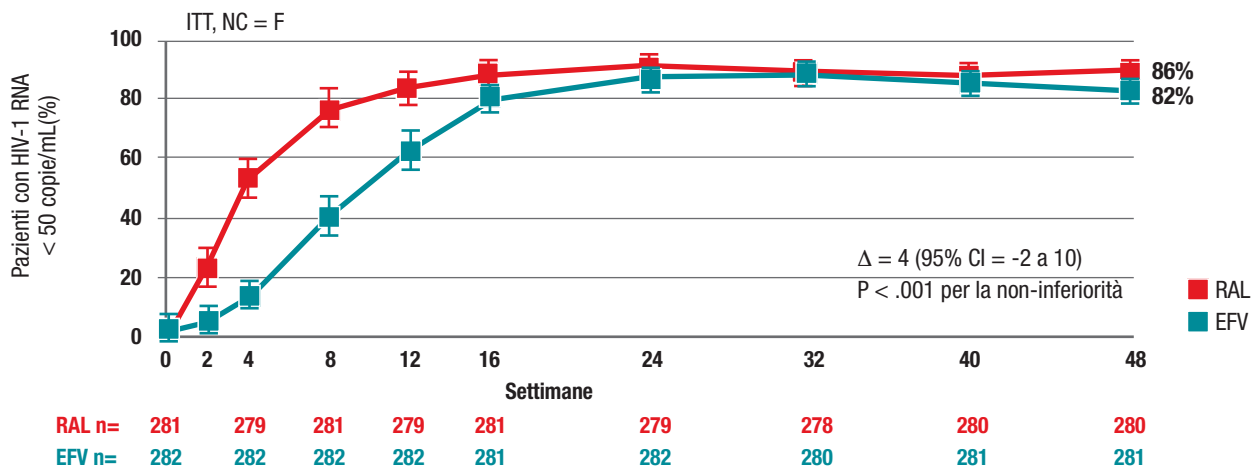
Nei pazienti *naive* che iniziano la terapia, EFV si è, inoltre, dimostrato [4] equivalente a raltegravir quando entrambi sono combinati a TDF/FTC (figura 3) e superiore a maraviroc se combinati a ZDV/3TC.

La prima linea terapeutica e il fallimento

Le prove di evidenza in studi controllati per i due rappresentanti storici della classe degli NNRTI (EFV e NVP) sono prevalentemente confinate alla prima linea di terapia e allo *switch* terapeutico in pazienti con soppres-

3

RISULTATI A 48 SETTIMANE DEL CONFRONTO TRA EFV E RALTEGRAVIR IN SOGGETTI NAIVE (STUDIO STARTMRK)



Lennox JL, et al. Lancet 2009

SULLA BASE DEI RISULTATI OTTENUTI, EFV È POSIZIONATO COSTANTEMENTE COME UNO DEI FARMACI DI SCELTA NELLE COMBINAZIONI PER L'INIZIO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

sione virologica persistente, come recepito dalla maggior parte delle linee guida nazionali e internazionali [5,6] che posizionano costantemente EFV come uno dei farmaci di scelta nelle combinazioni per l'inizio della terapia (figura 4).

I principali vantaggi relativi alla scelta di EFV come terzo farmaco negli schemi iniziali di terapia ARV sono riportati nella figura 5, e sono relativi soprattutto alle caratteristiche di convenienza (QD, possibilità di essere co-formulato in singola compressa), tollerabilità, elevata efficacia in modelli controllati contro diversi farmaci di altre classi. Gli svantaggi sono ascrivibili in primo luogo all'impiego nelle donne in età fertile per il rischio di tossicità fetale, all'elevata incidenza di di-

4

REGIMI RACCOMANDATI E ALTERNATIVI IN BASE ALLE DIFFERENTI LINEE-GUIDA NAZIONALI O INTERNAZIONALI

| | DHHS 2009[5] | EACS 2009[6] | BHIVA 2008[7] |
|---------------------|---------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Raccomandati | | | |
| NNRTI | EFV | EFV*, NVP† | EFV* |
| PI | ATV/r, DRV/r | ATV/r, DRV/r, LPV/r, SQV/r | N/A |
| Inibitori integrasi | RAL | N/A | - |
| NRTI | TDF/FTC | ABC/3TC#, TDF/FTC | ABC/3TC#, TDF/FTC |
| Alternativi | | | |
| NNRTI | NVP | N/A | N/A |
| PI | LPV/r, FPV/r, SQV/r | SQV/r (QD), FPV/r | LPV/RTV, FPV/RTV, ATV/RTV, SQV/RTV |
| Inibitori integrasi | N/A | RAL | - |
| NRTI | ABV/3TC, ZDV/3TC | ZDV/TC, ddl/3TC (FTC) | ZDV/3TC, ddl/3TC (FTC) |

*Fatta eccezione per le donne in gravidanza o con elevata probabilità di stato di gravidanza.

†Usare con estrema cautela in donne con conta di CD4+ > 250 e uomini con conta > 400.

#Usare con cautela in pazienti con rischio CV elevato e/o in pazienti con HIV-RNA >100.000 copie/mL, controindicato in caso di HLAB*5701 positivo.

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. December 1, 2009; 1-161. European AIDS Clinical Society. Guidelines. Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. Gazzard BG, et al. BHIVA Treatment Guidelines Writing Group. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy. HIV Med 2008.

5

VANTAGGI E SVANTAGGI DELL'IMPIEGO DI EFV NELLE COMBINAZIONI DI ANTIRETROVIRALI PER LA PRIMA LINEA DI TERAPIA

Potenziali vantaggi

- Conveniente, dosaggio semplice (QD)
- Superiorità virologica rispetto a LPV/RTV + NRTI[1]
- Efficacia duratura [8,9]
- Efficacia a elevati livelli pre-trattamento di HIV-1 RNA e basse conte pretrattamento di CD4[1,10]
- Bassi livelli di interazioni farmacologiche e possibile co-somministrazione nei casi con TB

Potenziali svantaggi

- Bassa barriera genetica per lo sviluppo di resistenze
- Da impiegare con cautela nelle donne in età fertile
- Gli effetti neuropsichiatrici ne possono limitare l'impiego in una bassa proporzione di pazienti
- Alcuni esperti ne scongiurano l'uso in pazienti con malattie psichiatriche e abuso di sostanze

Riddler SA, et al. N Engl J Med 2008. Arribas JR, et al. J Acquired Immune Defic Syndr 2008. Pozniak AL, et al. J Acquire Immune Defic Syndr. 2006. Ribaldo HJ, et al. J Infect Dis. 2008.

sturbi neuropsichiatrici nelle prime 8-12 settimane di terapia che ne possono limitare l'uso in una quota di pazienti, in particolare quelli con comorbilità psichiatriche e la bassa barriera genetica, che fa sì che un'ampia proporzione di soggetti che falliscono ad EFV o NVP sviluppino resistenze agli NNRTI al fallimento virologico.

TRA I POTENZIALI SVANTAGGI DI EFV, LA BASSA BARRIERA GENETICA HA CONDIZIONATO I RISULTATI OTTENUTI NELLE LINEE SUCCESSIVE, CON LA CLASSE DEGLI NNRTI, FINO ALLA RECENTE DISPONIBILITÀ DI ETRAVIRINA

Fino alla disponibilità di etravirina, le resistenze selezionate durante l'esposizione ad EFV o NVP erano in buona parte crociate per tutti i farmaci della classe degli NNRTI, con la conseguente esclusione della classe stessa dall'impiego successivo.

La bassa barriera genetica di EFV e NVP ne ha, inoltre, fortemente limitato l'impiego nelle linee successive al primo fallimento, come pure nelle combinazioni con classi diverse dagli NRTI (come ad esempio, gli inibitori delle proteasi). L'esperienza storica degli NNRTI è per tale motivo fino ad oggi legata quasi esclusivamente alla prima linea terapeutica, e sono pochi e non favorevoli i dati da studi controllati su EFV o NVP negli schemi di *rescue* o di salvataggio nei pazienti *experienced*.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Riddler SA, et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team.** Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095-2106.
- 2) **Madero JS, et al.** A prospective, randomized, open label trial of efavirenz vs lopinavir/ritonavir based HAART, among HIV infected naive individuals presenting for care with CD4+ cell counts < 200 cell/mm³. *IAC 2008, Mexico City, Abstract TUAB0104.*
- 3) **Daar E, et al.** ACTG 5202: Final Results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in Treatment-naive HIV-infected Patients. *17th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. San Francisco (CA), 2010. Abst. #59LB.*
- 4) **Lennox JL et al, STARTMRK investigators.** Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet. 2009 Sep 5;374(9692):796-806.* Accesso <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647866>
- 5) **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. *December 1, 2009; 1-161.* Accesso <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- 6) **European AIDS Clinical Society.** Guidelines. Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. Accesso <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>
- 7) **Gazzard BG, et al. BHIVA Treatment Guidelines Writing Group.** British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med, 2008;9:563-608.*
- 8) **Arribas JR, et al.** Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Jan 1;47(1):74-8.* Accesso <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971715>.
- 9) **Pozniak AL, et al.** Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Dec 15;43(5):535-40.* Accesso <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971715>.
- 10) **Ribaldo HJ, et al.** Efavirenz-based regimens in treatment-naive patients with a range of pretreatment HIV-1 RNA levels and CD4 cell counts. *J Infect Dis. 2008 Apr 1;197(7):1006-10.* Accesso <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17057609>.

Dagli studi registrativi alle nuove strategie di combinazione nel paziente *multiexperienced*

Adriano Lazzarin

Key points

- Gli studi DUET 1 e 2 sono stati i primi *trial* registrativi ad applicare la regola della combinazione di due farmaci nuovi ed attivi e ad inserire l'*end-point* primario della riduzione dell'HIV RNA a <50 copie/mL.
- La combinazione etravirina e darunavir ha portato ad una riduzione della carica virale <50 copie/mL nel 60% di pazienti multifalliti
- Le associazioni etravirina/darunavir/raltegravir o etravirina/maraviroc/raltegravir consentono di ottenere, a 48 settimane, viremie <50 copie/mL in circa il 90% dei pazienti multifalliti trattati
- L'associazione tra etravirina/raltegravir e maraviroc porta ad un aumento dei linfociti CD4 >200 cell/mm³ a 72 settimane.

Etravirina è la primogenita della famiglia dei nuovi inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa che nascono con caratteristiche peculiari e tali da sopperire ad alcuni dei limiti degli NNRTI attualmente in uso (in particolare, tollerabilità e bassa barriera genetica).

La corrente pratica clinica vede attualmente gli NNRTI posizionati come terzo farmaco di una triplice combinazione, che rappresenta oggi la cART di prima linea di più largo impiego.

Come ampiamente descritto anche in altre parti di questo Quaderno, il fatto che etravirina mantenga la propria efficacia anche in presenza di due o tre mutazioni tra le classiche che rendono il virus resistente agli NNRTI è stato ed è il principale elemento sul quale va operata la scelta per definire schemi di trattamento antiretrovirale che la includono.

L'analisi degli studi DUET

I 599 pazienti randomizzati per il trattamento con etravirina negli studi DUET 1 e 2 sono stati i "pionieri" di una strategia di *rescue-therapy* vincente che introduceva per la prima volta in uno studio registrativo due novità: una combinazione di terapia antiretrovirale con almeno due nuovi farmaci attivi come regola (in questo caso darunavir ed etravirina) e l'abbassamento della soglia di viremia a <50 copie/mL di HIV RNA come *end-point* primario.

Indicazioni queste che sarebbero entrate alla luce dei successi ottenuti negli studi DUET, negli *statement* delle principali linee guida europee ed americane [1-4]. Nell'analisi a 24 settimane [4] la combinazione etravirina-darunavir associata ad un terzo farmaco attivo (NRTI), in genere, evidenziava una efficacia significativamente superiore a quella riscontrata nel gruppo di

DAGLI STUDI DUET LA CONFERMA PER UNA STRATEGIA DI RESCUE INNOVATIVA, CHE UTILIZZA 2 FARMACI ANCORA ATTIVI E PREVEDE COME END POINT UNA CARICA VIRALE <50 COPIE/ML

1 STUDI DUET: RISULTATI PRIMARI E SECONDARI DI EFFICACIA A 96 SETTIMANE NELLA POPOLAZIONE AGGREGATA DEGLI STUDI DUET

| | Settimana 24 [4] | | | Settimana 48 [5] | | | Settimana 96 [6,7] | | |
|--|-------------------------|----------------------|---------|-------------------------|----------------------|---------|-------------------------|----------------------|---------|
| | Etravirina + BR (N=599) | Placebo + BR (N=604) | p value | Etravirina + BR (N=599) | Placebo + BR (N=604) | p value | Etravirina + BR (N=599) | Placebo + BR (N=604) | p value |
| Carica virale <50 copie/mL, n (%) | 353 (59) | 248 (41) | <0,0001 | 361 (61) | 240 (40) | <0,0001 | 344 (57) | 219 (36) | <0,0001 |
| Carica virale <400 copie/mL, n (%) | 445 (74) | 317 (53) | <0,0001 | 428 (72) | 286 (47) | <0,0001 | n/a | n/a | n/a |
| Variazione media della carica virale dal basale (log₁₀ copie/mL) | -2,4 | -1,7 | <0,0001 | -2,3 | -1,5 | <0,0001 | -2,2 | -1,4 | <0,0001 |
| Variazione media della conta CD4 dal basale (cell/mm³) | +86 | +67 | 0,0060 | +98 | +73 | 0,0006 | +128 | +86 | <0,0001 |

BR: regime di background; intent-to-treat: analisi del tempo alla perdita della risposta virologica; p value per etravirina versus placebo; n/a: non disponibili

2 STUDIO ANRS TRIO: TERAPIA OTTIMIZZATA DI BACKGROUND PIÙ RALTEGRAVIR, ETRAVIRINA E DARUNAVIR

| | % di pazienti |
|--|---------------|
| Nessuna | 12,6% |
| NRTI | 83,5% |
| Enfuvirtide (10/12 naive a enfuvirtide) | 11,6% |
| Punteggio di sensibilità genotipica dell'OBT (algoritmo ANRS) | |
| 0 | 20% |
| 0,5 | 40% |
| 1 | 23,3% |
| >1 | 16,7% |

Yazdanpanah Y, et al. Clin Infect Dis 2009

controllo (figura 1), sia in termini di aumento dei linfociti CD4, che di percentuale di pazienti con < 50 copie/mL di HIV RNA [5-7].

I risultati venivano confermati anche alle settimane 48 e 96 di follow-up e mostravano una viremia negativa in > 90% dei pazienti ancora in trattamento, con ulteriore aumento dei linfociti CD4 rispetto a quello osservato alla 48 settimana.

Al termine della osservazione anche la mortalità (3% versus 4%) e l'incidenza di AIDS related diseases (6% versus 9%) sono risultate inferiori nel gruppo dei trattati con etravirina. Il raggiungimento di questi risultati è stato possibile anche grazie al buon profilo di tollerabilità. In primis la scarsa insorgenza di sintomi neuropsichici (importanti con l'uso degli altri NNRTI) e l'insorgenza di rash [8].

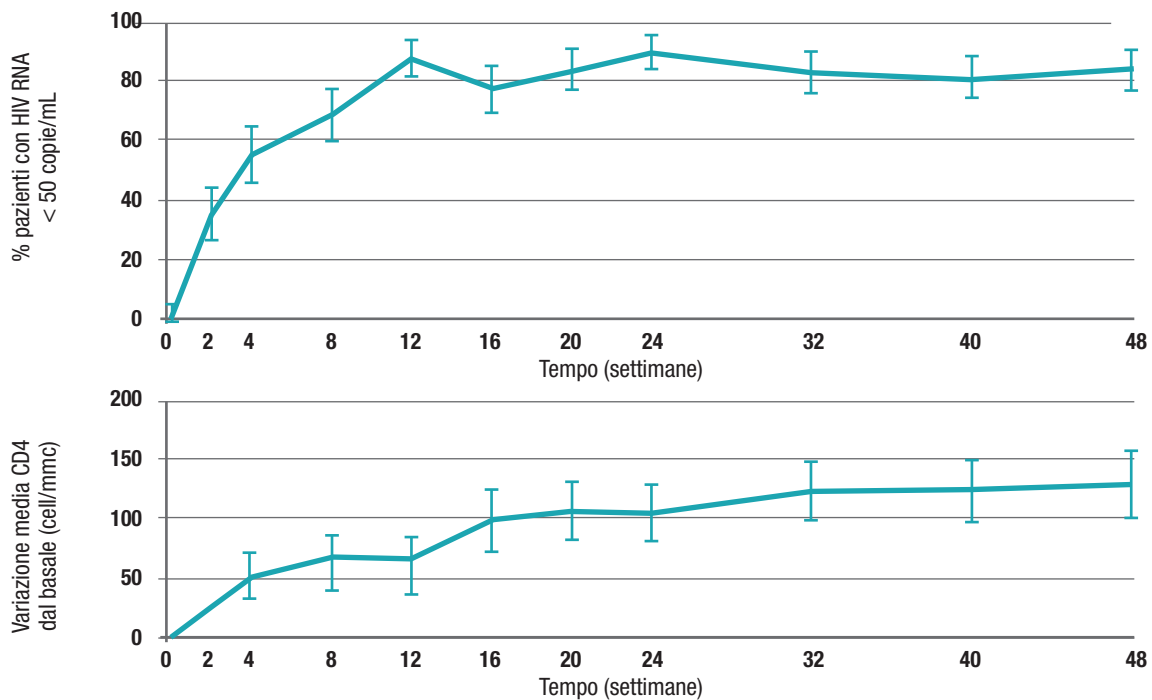
Le potenzialità del farmaco

Le potenzialità di etravirina come molecola in grado di ovviare alla carenza di una efficace seconda linea di NNRTI nei pazienti pretrattati con efavirenz e nevirapina sono maggiori rispetto a quelle delineate dagli studi DUET:

- come possibile combinazione (NNRTI che ha mantenuto una documentata efficacia) con un backbone di analoghi nucleos(t)idici al primo fallimento
- come molecola a sè, senza una necessaria associazione con un PI/potenziato da baby-dose di ritonavir nei pazienti multifalliti che non abbiano più disponibile un PI/r in grado di garantire una adeguata efficacia.

A 96 SETTIMANE LA VIREMIA È NEGATIVA IN OLTRE IL 90% DEI PAZIENTI ANCORA IN TRATTAMENTO CON ETR, CON ULTERIORE AUMENTO DEI CD4: CONFERMATA LA RIDUZIONE DI MORTALITÀ E DI NUOVE PATOLOGIE AIDS-CORRELATE

3 STUDIO ANRS 139 TRIO: EFFICACIA VIROIMMUNOLOGICA



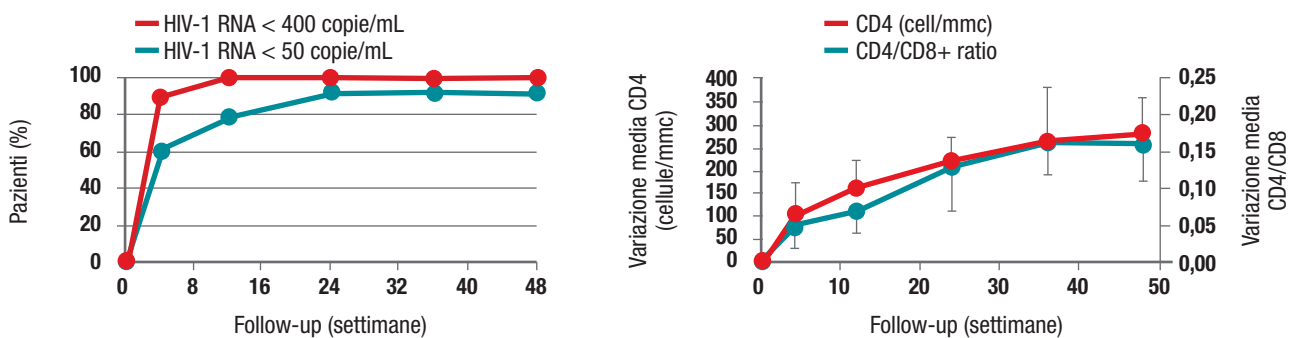
Yazdanpanah Y, et al. Clin Infect Dis 2009

Non va sottovalutato il fatto che, dall'inizio degli studi DUET, sono trascorsi quattro anni, durante i quali l'ultima linea di PI (darunavir, in particolare) è stata estesivamente impiegata e, quindi, pur considerando l'alta barriera genetica della classe dei PI, e di darunavir in particolare in parecchi pazienti multifalliti si trova un *panel* di resistenze che non consente la selezione di un PI di sicura efficacia, da combinare con le nuove molecole.

In questi casi etravirina potrebbe (o meglio dovrebbe) entrare in schemi di terapia che ne prevedono l'associazione con maraviroc e raltegravir.

L'UTILIZZO DI ETR NEGLI SCHEMI DI TERAPIA CON I NUOVI FARMACI ARV HA DIMOSTRATO UNA NOTTEVOLE EFFICACIA VIRO-IMMUNOLOGICA, CON UN BUON PROFILO DI TOLLERABILITÀ COMPLESSIVA

4 ANDAMENTO DEI PARAMETRI VIROIMMUNOLOGICI CON LA TERAPIA ETR/RAL/MVC



Nozza S, et al. AIDS 2010

5

SICUREZZA EMATOLOGICA: RISULTATI IN 28 PAZIENTI HIV POSITIVI IN FALLIMENTO TERAPEUTICO CHE HANNO RICEVUTO RALTEGRAVIR, MARAVIROC E ETRAVIRINA DA SOLI COME TERAPIA DI SALVATAGGIO

| | Basale | Settimana 48 | Cambio settimana 48 | p |
|--|------------------|------------------|---------------------|---------|
| Emoglobina (g/dL) | 13,6 (12,3-15,1) | 15,1 (14,5-15,9) | 1,1 (0,6-2,5) | <0,0001 |
| Piastrine (10 ⁹ /mm ³) | 178 (149-207) | 203 (163-243) | 7,5 (-17/+61) | 0,047 |
| Leucociti (10 ⁶ /mm ³) | 5150 (4100-5900) | 6700 (5300-8300) | 1400 (0-2900) | 0,0007 |
| Linfociti (10 ⁶ /mm ³) | 1800 (1400-200) | 2300 (2000-2900) | 600 (100-950) | 0,0002 |
| Neutrofili (10 ⁶ /mm ³) | 2450 (2000-3700) | 3800 (2600-4700) | 500 (-200/+1300) | 0,061 |

Nozza S, et al. AIDS 2010

Gli studi con i nuovi farmaci: efficacia

La combinazione di raltegravir ed etravirina/darunavir è stata impiegata in più studi [9,10] ed ha dimostrato seppure con l'aggiunta nell'86% dei casi di un quarto farmaco (che peraltro garantiva un GSS aumentato di almeno un punto soltanto nel 41% dei casi, figura 2) una notevole efficacia (figura 3) e un buon profilo di tollerabilità complessiva.

La combinazione con gli inibitori del CCR5 è meno invitante, oltre che per l'impiego limitato ai ceppi a fenotipo R5 anche perché maraviroc presenta dei livelli di biodisponibilità completamente diversi se associato ad un PI/r (aumentata) o ad un NNRTI (ridotta).

In una serie di pazienti multifalliti nei quali il profilo di resistenze sconsigliava l'uso di darunavir, abbiamo associato etravirina a raltegravir e maraviroc ed ottenuto risultati molto favorevoli sotto il profilo immuno-virologico [10] (figura 4).

I casi trattati hanno avuto una rapida riduzione della viremia al di sotto delle 50 copie/mL e soprattutto uno spiccato aumento della percentuale e del numero assoluto dei CD4, che si mantengono tuttora a distanza di 72 settimane dall'inizio del trattamento >200 cellule/mmc rispetto al valore basale.

Gli studi con i nuovi farmaci: il profilo di tollerabilità

Nonostante l'inconveniente dell'elevato numero di compresse previste dallo schema, dovuto soprattutto alla necessità di usare 600 mg di maraviroc, la buona tollerabilità ha consentito di protrarre il trattamento long-term grazie ad una aderenza molto elevata e su-

LA BUONA TOLLERABILITÀ DELLO SCHEMA ETR/RAL/MVC ALLA BASE DELL'ELEVATA DURABILITÀ ED ADESIONE ALLA TERAPIA (SUPERIORE AL 90%) OTTENUTE

periore al 90%. Sono in corso valutazioni sulle TDM dei singoli farmaci, sia per etravirina che per maraviroc e raltegravir. Saranno naturalmente da studiare con TDM le interazioni tra i farmaci assunti dai pazienti al fine di ottimizzarne la combinazione.

Interessante appare nei casi studiati, il cambiamento evidente dei valori di eritrociti e leucociti, significativamente aumentati dopo 48 settimane dalla interruzione del trattamento con analoghi nucleosidici (figura 5).

Un ragionevole equilibrio tra vantaggi e svantaggi di una terapia antiretrovirale di combinazione, anche nelle situazioni più complesse e di difficile soluzione, può portare a risultati insperati e la disponibilità di un nuovo NNRTI con le caratteristiche di etravirina può apportare un notevole contributo all'ottimizzazione del trattamento antiretrovirale ed al miglioramento delle sue performances cliniche.

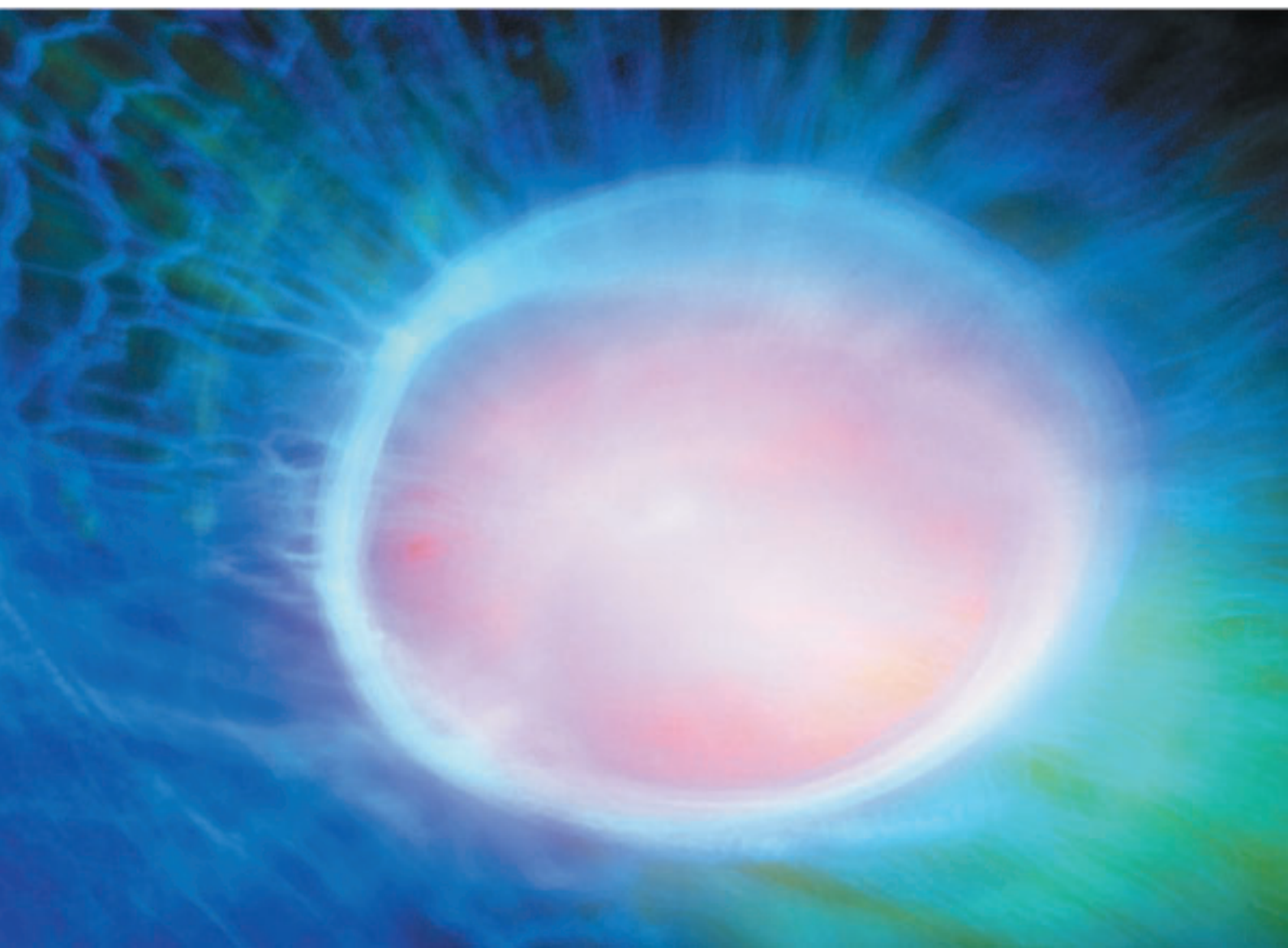
BIBLIOGRAFIA

- 1) **USA Department of Health and Human Services (DHHS).** Panel on antiretroviral guidelines for adult and adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents; 1 december 2009* (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/adultandadolescentsGL.pdf>)
- 2) **Hammer SM, et al.** Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the international AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008; 300: 55-570.
- 3) **European AIDS Clinical Society.** Guidelines. *Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe.* Disponibile a: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>
- 4) **Lazzarin A, et al.** Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 39-48.
- 5) **Katlama C, et al.** Pooled 24-week results of DUET-1 and DUET-2: efficacy of TMC125 (etravirine; ETR) in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *Presented at the 11th European AIDS Conference, Madrid, Spain, 24-27 October, 2007.*
- 6) **Trotter B, et al.** Durable efficacy and safety of etravirine (ETR; TMC125) in treatment-experienced, HIV-1 infected patients: pooled week 96 results from the Phase III DUET-1 and DUET-2 trial. *Presented at: 18th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research (CAHR). Vancouver, Canada, 23-26 april 2009 (Abs P148).*
- 7) **Mills A, et al.** Etravirine demonstrates durable efficacy in treatment-experienced patients in the DUET trials: pooled 96-week results. *Presented at: 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009 (Abstract MOPEB036).*
- 8) **Florence E, et al.** Antiretroviral treatment use and HIV-RNA suppression rates for 877 European patients in the etravirine expanded access programme. *Abstracts of the Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK 9-13 November 2008 J Inter AIDS Society 2008, 11 (Suppl. 1) :P36.*
- 9) **Yazdanpanah Y, et al.** High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49(9):1441-1449.
- 10) **Nozza S, et al.** Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and NRTI-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS* 2010; 24(6):924-8.

Innoviamo, per tradizione. Da sempre, puntiamo sulla ricerca e lo sviluppo di soluzioni terapeutiche all'avanguardia, capaci di migliorare la qualità della vita. Innoviamo, rimanendo saldamente radicati alla nostra tradizione.

Una tradizione fatta di ricerca, ma anche di valori, gli stessi che, da oltre un secolo, guidano le azioni e le decisioni di tutti i dipendenti del nostro Gruppo Johnson & Johnson.

Innovazione per tradizione.



Quaderno in HIV Supplemento a ReAid^{Plus} Anno 10 Numero 2/2010 Direttore Responsabile: F. Tacconi Direttore Scientifico: M. Moroni Coordinamento Editoriale: C. Balotta, L. Meroni
Impaginazione: Effetti srl Direzione, redazione, amministrazione: Via Gallarate, 106 - 20151 Milano, Tel. 02/3343281 Stampa: Magicgraph (Busto Arsizio, VA) Pubblicazione registrata al Tribunale
di Milano n. 73 del 06-02-2007. Quaderno in HIV edito da **effetti**® srl