

## NOVITÀ PER DARUNAVIR (PREZISTA®)


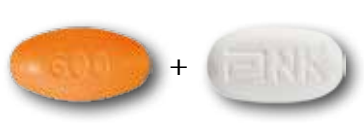
*Estensione dell'indicazione, nuovi dosaggi, nuove formulazioni, nuovi prezzi: il farmaco diventa 'a tutto tondo'.*

A 3 anni dall'immissione in commercio in Italia del Darunavir/r (DRV/r) 800/100 mg QD (una volta al dì), grazie ai dati dello studio

ODIN, le autorità regolatorie ne hanno dato il via libera all'utilizzo anche nella popolazione di pazienti che sono già in terapia (Cahn, AIDS 2011, Apr 24;25(7):929-39; Gazzetta Ufficiale n. 22 del 27-1-2012). Darunavir è un inibitore delle proteasi attivo contro l'HIV-1, per il quale è stata riscontrata anche una

attività della molecola nell'inibizione della maturazione della proteasi virale oltre che dell'attività proteolitica della proteasi matura: questo doppio meccanismo conferisce una particolare potenza al farmaco (Koh Y, JBC Papers, July 17, 2007, DOI 10.1074/jbc.M703938200).

### UTILIZZO NEI PAZIENTI CHE SONO GIÀ IN TERAPIA (PRE-TRATTATI)

OGNI 24 ORE:	
	<p>Il dosaggio raccomandato, in associazione con altri farmaci antiretrovirali, è di 800/100 mg QD con cibo in pazienti che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM).</li> <li>• Hanno livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiore a 100.000 copie/mL.</li> <li>• Hanno una conta delle cellule CD4+ <math>\geq 100</math> cellule/<math>\mu</math>L.</li> </ul> <p>Sono commercializzate compresse da 400 mg (colore <i>arancione chiaro</i>), quindi il paziente deve assumere una volta al giorno 2 compresse di DRV ed 1 compressa di ritonavir (RTV).</p>
OGNI 12 ORE:	
	<p>In tutti gli altri pazienti pretrattati con ART o se il test genotipico HIV-1 non è disponibile, il regime posologico raccomandato è 600 mg due volte al giorno (BID) in associazione a ritonavir 100 mg BID assunti con il cibo.</p> <p>Sono commercializzate compresse da 600 mg (colore <i>arancione</i>), quindi il paziente deve assumere due volte al giorno 1 compressa di DRV ed 1 compressa di ritonavir (RTV).</p>

L'efficacia di DRV/r 800/100 mg QD in soggetti pretrattati è stata dimostrata nello studio registrativo ODIN, randomizzato, controllato, in aperto, della durata di 48 settimane, di Fase III, volto a valutare l'efficacia antivirale a lungo termine, la sicurezza e la tollerabilità di DRV/r 800/100 mg QD verso DRV/r 600/100 mg BID in soggetti HIV-1 pretrattati, con una carica virale basale superiore alle 1000 copie/mL ed in assenza di mutazioni al Darunavir (0 DRV RAM) allo screening.

L'analisi primaria di efficacia a 48 settimane ha dimostrato che DRV/r 800/100 mg

QD in combinazione con un OBR (Optimized Background Regimen, Terapia di Base Ottimizzata) di  $\geq 2$  NRTI è una terapia altamente efficace nel trattamento dei pazienti pretrattati con 0 DRV RAM.

L'analisi ha dimostrato, infatti, una non inferiore risposta virologica alla settimana 48 (carica virale confermata  $< 50$  copie/mL, ITT - TLOVR) rispetto ad una terapia con DRV/r 600/100 mg BID (72.1% per il braccio DRV/r QD e 70.9% per il braccio DRV/r BID).

L'interruzione del trattamento è stata rara e ciò contribuisce ad attestare non solo l'ele-

vata efficacia di questo dosaggio, ma anche la buona tollerabilità e sicurezza.

Le osservazioni sulla sicurezza di DRV/r 800/100 mg QD in questa popolazione suggeriscono infatti che ci sia un miglioramento di tollerabilità rispetto al dosaggio DRV/r 600/100 mg BID grazie ad una minore incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4 e di alterazioni del metabolismo lipidico rispetto al braccio di confronto. Inoltre, non si è osservata alcuna differenza d'incidenza di fallimento virologico e di sviluppo di resistenza tra i due bracci (Cahn, AIDS 2011, Apr 24;25(7):929-39.).

## STUDI DI MONOTERAPIA

I dati di sicurezza ed efficacia del DRV/r 800/100 mg QD sono stati analizzati anche durante gli studi di monoterapia in una popolazione di pazienti soppressi già in terapia.

Nello studio MONET, randomizzato, controllato, 256 pazienti con HIV RNA <50 copie/ml in terapia HAART e senza storia di fallimento virologico, hanno ricevuto fino a 144 settimane DRV/r 800/100 mg QD, o come monoterapia o associato a 2NRTI. Nella analisi

primaria alla settimana 48, DRV/r in monoterapia ha mostrato una efficacia non inferiore rispetto alla combinazione 2NRTI + DRV/r (Arribas J et al. *AIDS* 2010; 24(2): p223-230).

Dopo 144 settimane, lo switch a DRV/r in monoterapia ha confermato una efficacia non-inferiore a DRV/r + 2NRTI nell'analisi includente i cambiamenti, ma non in quella nella quale i cambiamenti erano considerati fallimenti. Non sono state infine riportate

nuove o inaspettate segnalazioni sul profilo di sicurezza della molecola. (Arribas, 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy, July 2011, Abstract MOPE216).

Si ricorda che lo switch a monoterapia con DRV/r QD può rappresentare un'opzione accettabile in un contesto di ottimizzazione terapeutica (rif. Linee Guida Italiane - ottobre 2011).

## UTILIZZO NEI PAZIENTI CHE DEVONO INIZIARE LA TERAPIA (NAÏVE)

### OGNI 24 ORE:



Il dosaggio raccomandato, in associazione con altri farmaci antiretrovirali, è di DRV/r 800/100 mg QD con cibo. Sono commercializzate compresse da 400 mg (colore arancione chiaro), quindi il paziente deve assumere una volta al giorno 2 compresse di Darunavir ed 1 compressa di Ritonavir.

Nello studio Artemis, di fase III, randomizzato, 689 pazienti naïve con plasma HIV-1 RNA  $\geq$  5000 copie/mL sono stati randomizzati a ricevere DRV/r 800/100mg QD + TDF 300mg e FTC 200mg (n=343) oppure LPV/r 400/100mg BID o 800/200mg QD + TDF 300mg e FTC 200mg (n=346).

Sono stati pubblicati i dati a 96 settimane che confrontano l'utilizzo di DRV/r versus LPV/r, in associazione a tenofovir disoproxil + emtricitabina, in pazienti naïve. Il farmaco ha mostrato, oltre alla non inferiorità in termini di risposta virologica, anche la superiorità (79% vs 71%), unitamente ad un buon profilo di sicurezza.

Da notare che, anche in condizioni di bassa aderenza (< del 95%), il farmaco garantisce efficacia di risposta (nei non aderenti: 76% di efficacia virologica versus 53% con LPV/r), non diversa rispetto ad aderenza ottimale. Infine, il braccio DRV/r ha evidenziato

un numero più basso di fallimenti virologici rispetto a LPV/r (12% vs 17%). Il numero di pazienti che ha interrotto lo studio per eventi avversi è risultato significativamente più elevato nel gruppo LPV/r; nel gruppo DRV/r gli effetti collaterali gastrointestinali e l'innalzamento di trigliceridi e colesterolo sono stati meno frequenti (4 vs 13%).

Tali dati hanno portato all'inserimento di DRV/r (800/100 mg QD) tra le opzioni raccomandate per la terapia dei pazienti naïve nelle linee guida DHHS (Mills A et al. *AIDS* 2009. 23:000-000; Fernández-Montero JV, *Expert Opin. Pharmacother* 2009 10(10):1615-1629).

Dai dati presentati a Glasgow 2010, dopo 192 settimane di trattamento DRV/r 800/100mg QD si conferma statisticamente non inferiore e superiore a LPV/r 800/200mg (differenza stimata nella risposta verso LPV/r: 11.6% (95% CI: 4.4-18.8)

(ITT-TLOVR)  $p < 0.001$  per la non inferiorità;  $p = 0.002$  per la superiorità).

La superiorità statistica è stata dimostrata sia grazie ad una migliore risposta virologica sia grazie a minori interruzioni nel braccio di trattamento con DRV/r 800/100mg QD. (*Journal of the International AIDS Society* 2010, 13(Suppl 4):P3; <http://www.jiasociety.org/content/13/S4/P3>).

## NUOVI PREZZI DI CESSIONE ALL'ENTE (STRUTTURE SANITARIE)

PREZISTA® 300mg 120 cpr € 480,00; PREZISTA® 600mg 60 cpr € 480,00; PREZISTA® 400mg 60 cpr € 317,10. I prezzi sono da intendersi a confezione.

Ogni confezione corrisponde a 30 giorni di terapia. Conseguentemente, il prezzo terapia/die di PREZISTA® 400mg 2 cp + Norvir® 100mg 1 cp. risulta essere pari a € 11,32.

Le immagini e le dimensioni delle compresse sono da considerarsi a puro titolo esemplificativo

Supplemento reso possibile grazie al contributo di:

Janssen