



NUOVE STRATEGIE
TERAPEUTICHE
PAZIENTE-ORIENTATE:

PRESENTE E **FUTURO**

TERAPIA:
dolutegravir + lamivudina

nadir 

COME REGIME DI MANTENIMENTO, CI SONO DATI INCORAGGIANTI SU 225 PAZIENTI, IN 3 STUDI MOLTO DIFFERENTI. STUDI PIÙ AMPI E CONTROLLATI SARANNO, INVECE, DISPONIBILI PER CHI DEVE INIZIARE LA TERAPIA, SULLA BASE DEL RAZIONALE DEI RISULTATI DI 1 PICCOLO STUDIO PILOTA. IL REGIME, CHE NON CONTIENE INIBITORI DELLA PROTEASI E POTENZIATORI FARMACOCINETICI, È PROMETTENTE PER DIVERSE RAGIONI.

Premessa

La necessità di minimizzare l'esposizione cumulativa ai farmaci, vista l'assunzione della terapia antiretrovirale per tutta la vita della persona con HIV, autorizza a concepire e sperimentare regimi terapeutici a minor numero di farmaci rispetto allo standard di tre. Tuttavia, soprattutto in questo caso, le insidie del rischio del fallimento terapeutico e dell'insorgenza delle resistenze devono particolarmente essere tenute in considerazione.

Le numerose comorbidità che possono insorgere nella persona con HIV dovute anche all'invecchiamento, richiedono che le molecole del regime da sperimentare abbiano profili di interazione scarsi o comunque noti/gestibili, nell'ottica della costruzione di regimi complessivi che tengano conto anche di numerosi altri farmaci che le persone possono/deve assumere per le più diverse ragioni. È richiesto, a monte, anche un profilo di tollerabilità noto, alto e consolidato.

Sono l'inedita potenza e la barriera alle resistenze di dolutegravir (Tivicay®, inibitore dell'integrasi, DTG) che lo candidano a questi contesti, pensandolo quindi come farmaco di "core" (cardine) di un regime terapeutico a minor numero di farmaci rispetto allo standard di tre.

In quest'ottica, riportiamo i risultati di 4 studi sul regime a due farmaci dolutegravir + lamivudina (3TC) in contesti clinici molto differenti. Una delle esperienze principali è italiana.

DTG 50 mg/die + 3TC 300 mg/die (due compresse una volta al giorno) si propone, in prospettiva, come un regime terapeutico a due farmaci, potente, tollerabile, maneggevole e con costi interessanti.

Prof. Maurizio Zazzi (*Università di Siena*): *Il regime terapeutico DTG + 3TC è di grande interesse dal punto di vista virologico, poiché pone, per la prima volta, il quesito di una terapia a soli due farmaci con 3TC, ma senza inibitore di proteasi (IP), ossia la classe di antiretrovirali con la quale il 3TC è stato 'storicamente' associato nelle duplici.*

In questo caso, infatti, l'attacco al virus avveniva sia nella fase iniziale della replicazione (nella nuova cellula infettata, 3TC) sia attraverso l'interferenza con il rilascio di virus da parte della cellula con infezione latente, che va incontro a riattivazione (IP). Invece, la combinazione 3TC + DTG concentra l'attività solo nel blocco delle fasi replicative iniziali, prima dell'integrazione.

Con l'uso di 3TC + DTG sarà inoltre chiarito se il ruolo di 3TC nella duplice terapia dipenda dalla classe di farmaci con cui è associato oppure no.

Da notare che il beneficio del 3TC nella terapia a due farmaci con IP è stato dimostrato anche in pazienti con pregressa resistenza al 3TC stesso, lasciando quindi ancora aperto il quesito sul meccanismo dell'effetto protettivo "a prescindere" della molecola.

La proposta di questa combinazione è stata possibile grazie alla potenza virologica e alla barriera genetica di DTG, configurando DTG come nuovo possibile "core" per le terapie a due soli farmaci.

Gli Studi sulla persona con viremia soppressa

Lo Studio italiano (*Maggiolo et al. BMC Infectious Diseases (2017) 17:215*). È osservazione, di coorte, non controllato.

Sono stati inclusi 94 pazienti (in media alla quarta linea terapeutica) che avevano carica virale < 50 cp/mL da almeno 6 mesi e senza documentata resistenza agli inibitori dell'integrasi o alla lamivudina. Gli *switch* terapeutici sono stati eseguiti nell'ambito della normale pratica clinica (e non allo scopo di quest'analisi) a causa di tossicità, del rischio di aggravamento di tossicità in esordio, della necessità clinica e/o delle potenziali interazioni farmacologiche, proponendo al paziente più opzioni in accordo con le Linee Guida Italiane sull'ottimizzazione del regime antiretrovirale.

In totale erano presenti, al basale, 159 comorbidità e venivano assunti ben 207 farmaci per altre patologie (diuretici, beta-bloccanti, aceinibitori, calcio-antagonisti, statine, benzodiazepine, insulina, metformina, inibitori della pompa protonica, ecc.).

Nessun paziente ha presentato blips viremici di HIV-RNA a 2 e a 6 mesi dopo lo switch. Dopo 6 mesi, si è osservato un aumento medio di CD4 di circa 50 cellule, senza cambiamento del rapporto CD4/CD8. Si è rilevato un aumento

Dr. Franco Maggiolo (*ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo*): *Nel panorama dell'ottimizzazione, l'associazione DTG + 3TC pur intrigante, deve ritenersi ancora in fase di sperimentazione.*

Sino ad ora i risultati sono incoraggianti, ma un estensivo uso della combinazione mi sembra inopportuno sino a che non si siano raccolti dati più consistenti e conferme anche a medio-lungo termine.

In clinica, qualora si ritenga opportuno applicare quest'opzione per sfruttarne la maneggevolezza, l'assenza di interazioni farmacologiche o la tollerabilità, raccomanderei di valutare molto attentamente ogni singolo paziente applicando criteri restrittivi, ma garantisti, molto simili a quelli utilizzati a suo tempo per selezionare i candidati alle mono-terapie con inibitori della Proteasi.

della creatinina media che si è attestato, dopo 6 mesi, a 1.00 mg/dl. Leggermente migliorato il profilo lipidico.

Lo Studio francese LAMIDOL ANRS 167 (*V Joly, CROI 2017, abs 458*). Ancora in corso, è in aperto, mono-braccio, multicentrico e ha preso in considerazione pazienti dopo la prima linea terapeutica, con viremia non rilevabile da almeno 2 anni e con CD4 > 200 cellule. Era consentito l'aver cambiato il regime terapeutico per intolleranza. Lo studio è articolato in due fasi: nella prima (di 8 settimane) tutti i pazienti come terzo farmaco sono stati resi omogenei su DTG (quindi per 8 settimane tutti hanno assunto DTG + 2NRTI).

Dalla settimana 8 alla 56, tutti i pazienti hanno cambiato la terapia in favore di DTG + 3TC, fatta eccezione per chi, durante la fase I, aveva mostrato intolleranza o carica virale > 50 cp/mL. Dei 110 pazienti arruolati nella fase I, 6 non sono stati inclusi nella fase II: 104 pazienti hanno iniziato quindi il nuovo regime (86% maschi).

Tutti i pazienti hanno raggiunto la 48-esima settimana, ossia per 40 settimane hanno assunto la combinazione DTG + 3TC. In 3 pazienti la strategia non è stata proseguita, in 1 per fallimento virologico alla 4-a settimana di duplice terapia.

Lo studio francese DOLULAM (*Reynes J, GLASGOW 2016, P080*). È prospettico su 27 pazienti fortemente pre-trattati (18 anni di media di terapia), con viremia soppressa da almeno 1 anno, i quali presentavano problemi di tollerabilità e senza resistenze al basale per inibitori dell'integrasi. 10 pazienti presentavano nella loro cartella clinica 1 test di resistenza con la mutazione M184V (relativa a 3TC).

Durante le prime 48 settimane, nessun paziente ha presentato fallimento virologico, nonostante la rilevazione di 3 blips in 3 pazienti diversi.

Studio sui pazienti naïve

Studio PADDLE (*Cahn P, IAC 2016, FRAB0104LB*) - **sondata l'efficacia di dolutegravir + lamivudina su pazienti con carica virale relativamente bassa (in media 24.000 cp/mL).**

Lo studio è pilota, in aperto e ha coinvolto inizialmente 10 pazienti, espandibile ad altri 10 se in presenza di buona risposta. L'HIV-RNA al basale era ≤ 100.000 cp/mL e i CD4 ≥ 200 cellule. **9 pazienti hanno ottenuto carica virale < 50 cp/mL dopo 48 settimane.**

Nuove prospettive

Studi di fase III GEMINI (1 e 2) - ViiV Healthcare ha dato l'annuncio ufficiale della loro partenza il 16 Agosto 2016.

Si prevede una prima presentazione pubblica dei dati preliminari all'inizio del 2018. Il programma prevede, su pazienti naïve, il confronto dell'associazione DTG + 3TC con la combinazione DTG + Truvada® (TDF/FTC).

Si prevede l'arruolamento di circa 1400 uomini e donne con HIV in Europa, America Centrale e del Sud, Nord America, Sud Africa e Asia.

Ognuno dei due studi è randomizzato (1:1), in doppio cieco. Entrambi gli studi sono disegnati per dimostrare la non inferiorità dell'attività antivirale di DTG + 3TC rispetto alla classica combinazione a 3 farmaci.

L'obiettivo primario è a 48 settimane, ma gli studi continueranno fino alla settimana 148. Prevista una prima analisi

a 24 settimane (obiettivo secondario). Per saperne di più: NCT02831673 (GEMINI 1) o NCT02831764 (GEMINI 2) su www.clinicaltrials.gov

Prof. Cristina Mussini (*Università di Modena e Reggio Emilia*): *Lo studio Paddle ha indubbiamente aperto la strada alla possibilità di trattare con questa combinazione anche pazienti naïve, pertanto non possiamo che essere fiduciosi e curiosi di vedere i dati degli Studi GEMINI.*

La numerosità dei pazienti arruolati consentirà di avere dati definitivi sull'associazione 3TC + DTG nel paziente naïve con carica virale < 500.000 copie/mL.

Infatti, molti soggetti che arrivano alla nostra attenzione con una diagnosi d'infezione da HIV acuta o recente sono particolarmente giovani, pertanto, in considerazione della tossicità riguardante l'uso dei nucleosidici in generale, l'utilizzo di un solo farmaco appartenente a questa classe e quello meno tossico potrebbe essere rilevante, di fronte a terapie che si prospettano di lunga durata.

Infine, va sottolineato come anche l'avvento di TAF, sicuramente meno tossico del tenofovir disoproxil fumarato (tradizionale tenofovir, ndr) per quanto riguarda osso e rene, non ci garantisca completamente dall'assenza di tossicità mitocondriale.

Commento di Nadir. In questo contesto clinico, vista l'attrattiva del regime, ci attendiamo che le prossime conferenze scientifiche propongano numerosi studi spontanei a riguardo, tuttavia con un numero di pazienti limitato ed eterogenei nei criteri dell'arruolamento.

Segnaliamo che nel breve ViiV Healthcare proporrà lo Studio TANGO su 766 pazienti, di fase III, randomizzato (1:1), multicentrico, a gruppi paralleli per dimostrare la non-inferiorità dell'attività antivirale (48 settimane) e anche della sicurezza (fino a 144 settimane) dello *switch* verso un regime terapeutico a due far-

maci con DTG + 3TC QD, rispetto alla prosecuzione con regimi ad almeno tre farmaci contenenti TAF, quindi pazienti provenienti da Genvoya® (EVG/c/TAF/FTC), Odefsey® (RPV/TAF/FTC) e regimi contenenti Descovy® (TAF/FTC).

Si prevede la partecipazione di centri clinici italiani.



nadir

www.nadironlus.org

Maggio 2017

Associazione Nadir Onlus - Via Panama, 88 - 00198 Roma

C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002

Progetto grafico e supervisione: David Osorio

Disegno grafico e illustrazioni: Simona Reniè

Iniziativa resa possibile grazie al supporto incondizionato di ViiV Healthcare.

