



NUOVE STRATEGIE
TERAPEUTICHE
PAZIENTE-ORIENTATE:

PRESENTE E **FUTURO**

TERAPIA:
cabotegravir + rilpivirina

nadir 

INFRANGERE LA BARRIERA DELL'ASSUNZIONE QUOTIDIANA DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE È UN OBIETTIVO CHE NEL BREVE POTREBBE ESSERE TANGIBILE. QUESTO NUMERO È DEDICATO AL PROGRAMMA PIÙ AVANZATO RIGUARDO QUESTE NUOVE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE.

Premessa

La terapia antiretrovirale odierna, ossia con nuovi farmaci più tollerabili e formulazioni di più facile assunzione, ha portato a miglioramenti indiscutibili, consentendo alle persone con HIV una buona qualità della vita.

Tuttavia, vi sono alcuni limiti intrinseci nel trattamento a lungo termine, sui quali la ricerca è concentrata.

L'eradicazione e/o la sospensione temporanea dell'assunzione di farmaci, pur obiettivi diversissimi tra loro, rimangono nell'immaginario di ricercatori e pazienti da perseguire: la ricerca su questi fronti mostra risultati incoraggianti, ma concretamente ancora lontani.

L'obiettivo, invece, della **sospensione dell'assunzione quotidiana della terapia antiretrovirale**, grazie a nuove molecole e nuove formulazioni, è molto più concreto e tangibile e nasce, tra l'altro, dall'**esigenza di superare alcune difficoltà del programma di terapia cronica cui le persone con HIV sono soggette:**

- **L'adesione a una terapia quotidiana a somministrazione orale.** Il miglioramento delle formulazioni delle singole molecole e la maggior disponibilità di co-formulazioni sono una realtà della terapia anti-HIV, consentendo una forte riduzione del numero di compresse al giorno assunte dal paziente rispetto al

passato, fino ad arrivare anche all'assunzione di una sola compressa/die per l'intera terapia. Nonostante ciò, la mancata aderenza rimane ancora una causa importante di fallimento virologico, e quindi terapeutico.

- **Le tossicità, ancora esistenti, della moderna terapia anti-HIV e il rischio delle interazioni farmacologiche con altre frequenti co-terapie.** Sono aspetti che incoraggiano, ancor oggi, la ricerca di nuovi farmaci e di strategie che migliorino, minimizzandoli, questi rischi.
- **La stanchezza nell'assumere quotidianamente una terapia.** È un elemento all'ordine del giorno nei colloqui medico-paziente, che se non affrontato adeguatamente può portare a conseguenze non secondarie nello sviluppo di ceppi resistenti, in particolare nel paziente con potenziali problemi di aderenza.

Per tentare di portare soluzioni che possano almeno in parte migliorare alcuni di questi aspetti, la ricerca si sta concentrando sulle **formulazioni di farmaci antiretrovirali a lento rilascio.**

Studi LATTE: farmaci e sperimentazioni

Il programma più avanzato è sviluppato dall'azienda ViiV Healthcare e contempla due studi chiamati LATTE (Long-Acting antiretroviral Treatment Enabling) più altri studi di fasi successive al momento in corso. Il programma è nell'ambito di sviluppo di una strategia terapeutica a due farmaci e riguarda sia nuove molecole sia nuove formulazioni.

Cabotegravir (CAB) - è un inibitore dell'integrasi (INI) che esiste sia in formulazione orale (tradizionale, ossia compresse da 30 mg), con una emivita (ossia il tempo richiesto per ridurre del 50% la quantità del farmaco nel sangue) di circa 40 ore, sia in formulazione LA (Long Acting) a nanosospensione, con una emivita di 20-40 giorni. Il farmaco è sperimentale.

Prof. Stefano Rusconi

(Università degli Studi di Milano, Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano).

Se gli studi SWORD hanno confermato, in un certo contesto clinico, la bontà di una strategia di mantenimento basata sull'associazione dolutegravir + rilpivirina, sarà intrigante capire, con un auspicabile solido programma di Studi di fase III, se si potrà replicare il dato con l'associazione cabotegravir + rilpivirina.

Il valore aggiunto del programma LATTE è l'andare oltre i tradizionali farmaci a somministrazione orale, attraverso molecole a lungo rilascio. Probabilmente non sarà una strategia per tutti, ma si pone come una novità importante nello scenario.

Rilpivirina (RPV) - è un analogo non nucleosidico (NNRTI) che esiste sia in formulazione orale (tradizionale, ossia compresse da 25 mg), con una emivita di circa 50 ore, sia in formulazione LA a nanosospensione, con una emivita di 30-90 giorni. Il farmaco è in commercio in formulazione orale, è invece ancora sperimentale in formulazione LA.

Gli Studi LATTE e LATTE-2 hanno lo scopo di:

- Verificare la bontà della strategia terapeutica dell'associazione di due farmaci (1 INI + 1 NNRTI) in persone con HIV che non hanno mai assunto la terapia, dopo un periodo di induzione con una triplice terapia basata su CAB (vari dosaggi) + 2 NRTI. La sperimentazione, così concepita, definisce l'associazione CAB + RPV come *regime di mantenimento*. Siccome uno dei due farmaci è sperimentale (CAB),

Prof.ssa Antonella Cingolani (Università Cattolica S. Cuore, Policlinico "A. Gemelli", Roma).

Nel panorama dell'ottimizzazione, l'idea - sia per i medici sia per i pazienti - di avere a disposizione un regime terapeutico di provata efficacia, che consenta alla persona con HIV di non assumere la terapia antiretrovirale quotidianamente, è un'opportunità di maggior garanzia rispetto all'adesione alle cure.

I problemi di aderenza e/o di possibili sospette problematiche, date dalla valutazione dei fattori predittivi/predisponenti, rappresentano ancora una realtà nella pratica clinica. Auspichiamo di vedere presto completato un programma che pare promettente dagli studi preliminari.

occorre uno Studio di fase II per la selezione del dosaggio più idoneo di CAB (Studio LATTE) in termini di rapporto tossicità/efficacia. Quindi, i risultati dello Studio LATTE servono a comprendere 1) se CAB + 2 NRTI può essere un buon regime antiretrovirale di esordio (ossia per pazienti naïve), 2) se CAB + RPV può essere un buon regime di mantenimento e 3) quale sia il dosaggio migliore per CAB in formulazione orale.

- Verificare, dopo un periodo di induzione con la triplice terapia basata su CAB con dosaggio selezionato dallo Studio LATTE e associato a 2 NRTI, l'efficacia e il dosaggio della stessa strategia terapeutica di mantenimento del precedente studio, ma con formulazioni LA a nanoparticelle. Essendo in questo

caso entrambi i farmaci sperimentali (formulazioni LA), è necessario concepire uno studio di fase II per la selezione dei dosaggi più idonei per entrambe le molecole, in termini di rapporto tossicità/efficacia. Al fine di limitare le reazioni avverse, per un breve periodo prima dell'utilizzo delle nanoparticelle, le persone hanno assunto anche RPV 25 mg QD. Quindi, i risultati dello Studio LATTE-2 servono a comprendere 1) se LA CAB + LA RPV può essere un buon regime di mantenimento e 2) il dosaggio migliore per le formulazioni LA.

LATTE (Long-Acting antiretroviral Treatment Enabling) è uno studio di fase 2b che si è svolto in USA e Canada, su 243 persone con HIV non ancora in terapia, randomizzate in 4 gruppi (1:1:1:1) per assumere nelle prime 24 settimane (periodo di induzione) 2 N(t)RTI associati o a cabotegravir in formulazione orale ai dosaggi 10 mg, 30 mg o 60 mg una volta al dì (QD) o efavirenz (EFV) 600 mg QD.

A seguire, i pazienti che avevano raggiunto la soppressione virologica dopo 24 settimane (periodo di mantenimento) nei bracci con CAB hanno sostituito i 2 N(t)RTI con rilpivirina (RPV) 25 mg QD. È rimasto inalterato, invece, il braccio contenente il regime di controllo 2 N(t)RTI + EFV. L'endpoint primario era il raggiungimento di HIV-RNA < 50 cp/mL dopo 48 settimane (snapshot FDA) a seguire il periodo di induzione. La durata totale dello studio è stata di 96 settimane.

Considerando che 156 su 181 pazienti (86%) nei bracci con CAB e 46/62 (74%) nel braccio con EFV avevano già raggiunto il controllo virologico dopo la fase di induzione, l'endpoint primario è stato raggiunto dall'82% dei partecipanti nei bracci con CAB e dal 71% in quello con EFV. Al termine dello studio, la non rilevabilità della viremia si è avuta nel 76% nei bracci CAB e nel 63% nel braccio EFV.

L'aumento dei linfociti CD4 al termine della fase di induzione è stato di 185 cellule nei bracci CAB vs 159 cellule nel braccio EFV, mentre all'endpoint primario di 219 vs 216 cellule. Le interruzioni terapeutiche a causa di eventi avversi correlati al farmaco sono state 6 (3%) nei bracci CAB e 9 (15%) nel braccio EFV.

Dopo le 96 settimane, a tutti i pazienti randomizzati a CAB è stata data la possibilità di continuare l'utilizzo di CAB al dosaggio di 30 mg (fase cosiddetta 'in aperto', a seguire la fine dello studio). Questi pazienti hanno completato 144 settimane, in particolare 120 settimane di regime di mantenimento a due farmaci.

Di coloro che erano stati randomizzati a CAB (n=181), 160 avevano iniziato la fase di mantenimento (settimana 24) e 138 hanno continuato la fase in aperto (a 96 settimane).

Tra chi ha iniziato CAB + RPV alla settimana 24, il 76% ha mantenuto la carica virale < 50 cp/mL e l'8% ha avuto fallimento virologico alla settimana 144 (Snapshot ITT-ME). Dei 9 fallimenti, 3 sono accaduti alla settimana 96. In 1 paziente si sono riscontrate mutazioni agli NNRTI alla settimana 132.

Nessun paziente ha sviluppato mutazioni maggiori agli inibitori dell'integrasi fino alla settimana 96. In totale, 5 pazienti hanno sviluppato resistenze a uno o entrambi i farmaci durante lo studio. Infine, durante la fase di mantenimento o quella in aperto, 7 pazienti (4%) hanno avuto effetti collaterali ≥ al grado 2 correlati ai farmaci.

I risultati dello Studio LATTE, dunque, ci confermano l'ipotesi iniziale, ossia l'efficacia e la sicurezza in persone con HIV naïve di una strategia di induzione/mantenimento basata su 2N(t)RTI + CAB (induzione a tre farmaci) e, a seguire, CAB + RPV (mantenimento a due farmaci), con il dosaggio di 30 mg per CAB.

LATTE-2 è uno studio in corso, di fase 2b che si svolge in Canada, Germania, Francia, Spagna, USA su 309 persone con HIV (91% maschi, 20% non bianchi, 19% con HIV RNA ≥ 100.000 cp/mL) non ancora in terapia che hanno assunto nelle prime 20 settimane (periodo di induzione) 2 N(t)RTI (abacavir/lamivudina) + CAB 30 mg per poi, se con HIV RNA non rilevabile, essere randomizzate (2:2:1) in 3 gruppi per il periodo di mantenimento.

Nei tre bracci, i pazienti assumevano CAB LA + RPV LA ogni 4 settimane ($n = 115$, dosaggi: 400 e 600 mg IM), ogni 8 settimane ($n = 115$, dosaggi: 600 e 900 mg IM), oppure hanno continuato il regime iniziale a 3 farmaci a somministrazione orale ($n = 56$), per altre 96 settimane (totale: 116 settimane). Le formulazioni LA consistevano in iniezioni intramuscolari.

L'endpoint primario era il raggiungimento di HIV-RNA < 50 cp/mL dopo 32 settimane (*snapshot* FDA) a seguire il periodo di induzione.

Dopo le 20 settimane di induzione, il 91% dei pazienti aveva raggiunto HIV-RNA < 50 cp/mL e 286 persone sono state dunque randomizzate al mantenimento.

Alla settimana 32, rispetto ai tre gruppi il 94% e il 95% hanno mantenuto la non rilevabilità virologica, versus il 91% di coloro che assumevano i farmaci per via orale.

Simili le percentuali di successo virologico alla settimana 48 di mantenimento: 92%, 91%, 89%.

La mancata risposta virologica complessiva si è avuta in 8 pazienti con formulazione LA ogni 8 settimane, in 1 paziente con formulazione LA ogni 4 settimane e in 1 con formulazione orale, mentre il fallimento virologico si è avuto rispettivamente in 2, 0 e 1 pazienti.

Alla settimana 32, sono state altissime le percentuali di soddisfazione dei pazienti sulle formulazioni LA (quasi del 100%).

Analoghe percentuali si sono riscontrate quando è stato sondato il desiderio di poter continuare con questi farmaci. Come atteso, il più comune effetto collaterale è stato il dolore al sito di iniezione (92%) con il 99% di reazioni cutanee lievi (82%) e moderate (17%), della durata media di 3 giorni.

Altri effetti collaterali sono stati nasofaringite (20%), diarrea (12%) e mal di testa (14%) nei bracci LA; nasofaringite (25%), mal di testa (7%), diarrea (5%) nel braccio con i farmaci orali.

Si è dunque dimostrata alla settimana 32 (e 48) un'attività antivirale confrontabile tra le varie formulazioni, confermando che **il regime a due farmaci con formulazioni LA può essere un buon candidato per il mantenimento, dopo un periodo di induzione orale.**

Inoltre, la formulazione LA ogni 4 settimane è stata scelta per le fasi successive, pur rimanendo in osservazione anche il dosaggio ogni 8 settimane.

Questi studi di fase II, assieme ai due studi di fase III che sono al momento in corso chiamati **FLAIR** (First Long-Acting Injectable Regimen) e **ATLAS** (Antiretroviral Therapy as Long-Acting Suppression), ci dovrebbero fornire 1) un nuovo inibitore dell'integrasi utilizzabile in doppia formulazione (compresse + LA), 2) una nuova strategia terapeutica di mantenimento (CAB + RPV), sia con formulazioni orali sia con formulazioni LA, 3) un percorso terapeutico predefinito, per coloro che desiderano accedere alle formulazioni a lento rilascio.

Riferimenti bibliografici

Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW et al. Lower pill burden and once daily dosing antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1297-307.

Margolis DA, Brinson CC, Smith GHR, De Vente J, Hagins DP et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV- infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet* 2015; 15:1145-55.

Margolis DA, Brinson C, Smith GHR, Eron JJ, Richmond GJ, LeBlanc RP, Williams PE, Spreen WR, Sutton KC, Stancil. Long-term Safety and Efficacy of CAB and RPV as 2-Drug Oral Maintenance Therapy, CROI 2017 Feb 14-17 Seattle, WA, Abs 442.

Margolis DA, Podzamczar D, Stellbrink H-J et al Cabotegravir + Rilpivirine as long-acting maintenance therapy: LATTE-2 week 48 results. International AIDS Conference, Durban (South Africa), July 18-22 2016. Abs THAB0206LB.

Commento di Nadir. L'assunzione quotidiana della terapia, pur radicalmente cambiata negli ultimi anni a favore di una maggior semplicità posologica, rimane comunque un prezzo da pagare, che talvolta può gene-

rare problemi sia di stigma (dovuto non solo all'aspetto pratico di dover assumere pillole, ma anche al ricordo continuo della patologia) sia di stanchezza nell'aderire a un programma terapeutico senza mai alcuna pausa.

Tentare di infrangere questo limite è una possibile risposta per tutti quelli che lamentano queste problematiche. Auspichiamo che gli studi confermino la sicurezza dell'utilizzo di queste nuove opportunità terapeutiche.



nadir

www.nadironlus.org

Settembre 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.

