



NUOVE STRATEGIE
TERAPEUTICHE
PAZIENTE-ORIENTATE:

PRESENTE E **FUTURO**

*Terapia di mantenimento:
dolutegravir + rilpivirina*

nadir 

SU OLTRE 1000 PAZIENTI, A 48 SETTIMANE I RISULTATI DEGLI STUDI SWORD MOSTRANO COME QUESTO REGIME DI OTTIMIZZAZIONE A DUE FARMACI - CHE NON CONTIENE INIBITORI DELLA PROTEASI, NUCLEOSI(TI)DICI, POTENZIATORI FARMACOCINETICI - POSSA ESSERE UN'OPZIONE SICURA PER MOLTE PERSONE CON HIV.

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, l'insidia del rischio del fallimento terapeutico e dell'insorgenza delle resistenze devono particolarmente essere tenuti in considerazione.

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.

Inoltre, le numerose comorbidità che possono insorgere 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/devono assumere per le più diverse ragioni.

Infine, alle molecole da prendere in considerazione per questa sfida, è richiesto a monte un profilo di tollerabilità alto e consolidato.

In quest'ottica sono stati pensati e realizzati gli Studi SWORD, che hanno verificato "la tenuta" dell'associazione tra DTG (prima identificato) e rilpivirina (Edurant®, RPV), non nucleosidico di seconda generazione con un ottimo profilo di tollerabilità.

DTG + RPV si propone come un regime terapeutico a due farmaci, potente, tollerabile, maneggevole e di facile assunzione (due compresse una volta al giorno).

Gli Studi SWORD

SWORD-1 e SWORD-2 sono due studi identici, multicentrici, di fase III, in aperto, randomizzati (1:1) che hanno arruolato 1024 persone con HIV che assumevano una terapia standard a tre farmaci (CAR) in Europa, Russia, Nord e Sud America, Asia. **I pazienti avevano carica virale < 50 cp/mL da almeno un anno, con una media di quattro anni, e non avevano storia di fallimento virologico o evidenza di resistenza.**

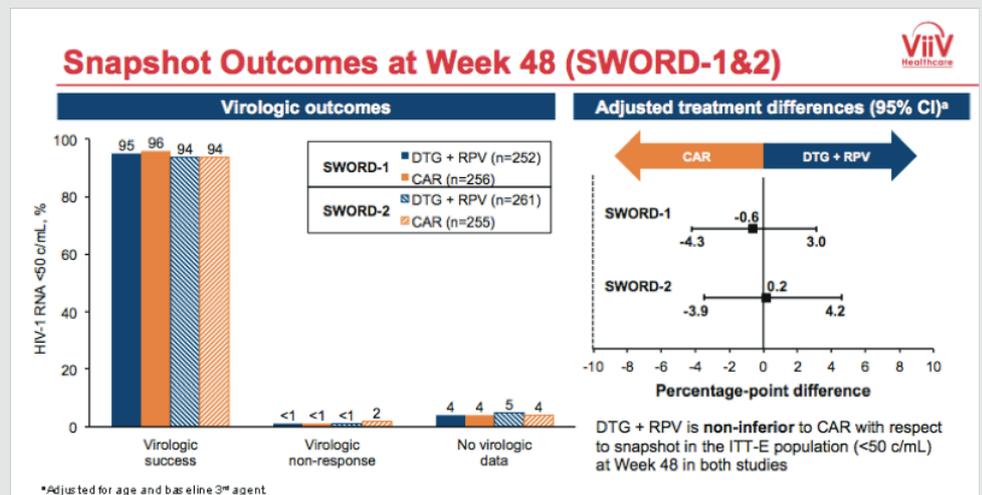
Più dei tre/quarti erano uomini, per la maggior parte bianchi, con un'età media di 43 anni. Le cellule T-CD4 al basale erano in media circa 600 cellule/mm³. Come terzo farmaco associato a 2 nucleosidi(tidici), prima del cambio di terapia (*switch*), i pazienti assumevano per il 20% un inibitore dell'integrasi (INI), per il 54% un non nucleosidico (NNRTI) e per il 26% un inibitore della proteasi (IP). Il

virologica a 48 settimane, che è stato raggiunto dal 95% dei pazienti in entrambi i bracci, mostrando così la non inferiorità tra il regime di switch selezionato a due farmaci e un regime standard a tre farmaci (Fig.1).

Il fallimento virologico è stato un evento raro: meno dell'1% nel braccio a due farmaci e l'1% nel braccio a tre farmaci. Tra questi, in chi è stata eseguita la sequenza virale, 1 sola persona (con documentata non aderenza) che assumeva il regime a due farmaci ha mostrato una mutazione riconducibile a resistenza a NNRTI. Sempre tra i falliti nessuno, in nessun braccio, ha avuto mutazioni conferenti resistenza agli inibitori dell'integrasi.

Non si è riscontrato nessun evento avverso inatteso. Gli eventi avversi seri sono stati paragonabili in entrambi i bracci; l'interruzione del regime terapeutico a causa di effetti collaterali si è avuto nel 3% del braccio a due farmaci e in meno dell'1% nel braccio a tre farmaci. Gli effetti collaterali più comuni (Fig.2) sono stati: naso-faringite (infiammazione del naso e della gola), mal di testa, infezioni delle vie respiratorie su-

Fig. 1 - Raggiungimento dell'obiettivo primario degli Studi SWORD-1&2



73% utilizzava tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Le persone con coinfezione di epatite B cronica sono state escluse dallo studio.

Vista la randomizzazione 1:1, la metà (511) dei partecipanti è rimasta nel regime terapeutico che già stava assumendo, mentre l'altra metà (513) ha cambiato terapia a favore dell'associazione DTG+RPV. **L'obiettivo primario dello studio era il mantenimento della soppressione**

Joseph Eron (University of North Carolina at Chapel Hill), presente in conferenza stampa, ha ipotizzato che i maggiori eventi avversi lievi dichiarati dai pazienti nel braccio a due farmaci possano riflettere l'ansia, sempre presente nelle persone, del cambio di regime terapeutico.

periori, diarrea. Sebbene non vi sia stata differenza tra gli eventi avversi di grado 3-4 (i più severi), quelli lievi e moderati (grado 1-2) sono stati superiori nel braccio a due farmaci (17% vs. 2%).

Josep M Llibre (*Infectious Diseases and Lluita contra la SIDA Foundation, University Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona*), presentatore dei risultati, ha evidenziato che, siccome il cambio di regime terapeutico è avvenuto per molti pazienti da tenofovir disoproxil fumarato, vi sono stati benefici (attesi) sui bio-marcatori dell'osso (Fig. 3) e vi è stato un effetto "neutro" sui lipidi (Fig.4).

Nuove prospettive

Gli studi SWORD continueranno fino a 148 settimane. Inoltre, un nuovo studio sarà presto intrapreso per validare la co-formulazione DTG+RPV in termini di bioequivalenza con le singole molecole.

Commento di Nadir

L'ottimizzazione della terapia antiretrovirale per una persona con HIV è la vera sfida odierna della gestione della patologia: avere a disposizione opzioni terapeutiche ben sperimentate, con studi rilevanti in termini di numeri di pazienti e con farmaci tollerabili, da utilizzare nelle differenti casistiche che si possono prospettare, è quanto è auspicabile accada sempre più per garantire, in sicurezza, la qualità della vita delle persone con HIV.

Oggi è esperienza diffusa che la persona con HIV assuma anche co-terapie per altre patologie, e quindi necessiti di avere regimi antiretrovirali maneggevoli, ossia adatti all'accompagnamento con altri farmaci, e compatti.

Il messaggio "chiave" che esce dai risultati di questi studi ben disegnati, almeno dal nostro punto di vista, non è il fatto che due farmaci siano meglio di tre, ma è che si riescano ad individuare regimi terapeutici efficaci, sicuri e che si adattino sempre più al contesto reale della persona con HIV. Questo è stato possibile sfruttando al meglio le caratteristiche delle singole molecole componenti il regime terapeutico sperimentato.

Fig. 2 - Eventi avversi degli Studi SWORD-1&2

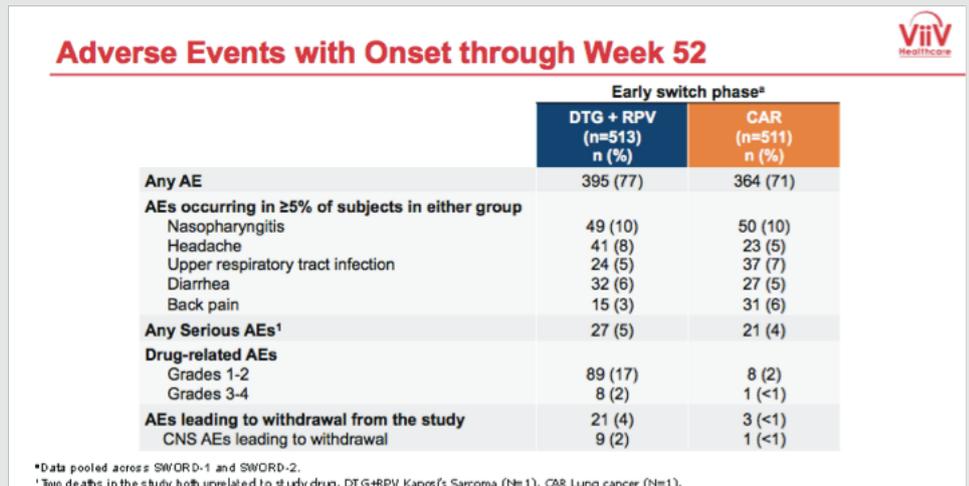


Fig. 3 - Variazioni dei bio-marcatori dell'osso degli Studi SWORD-1&2

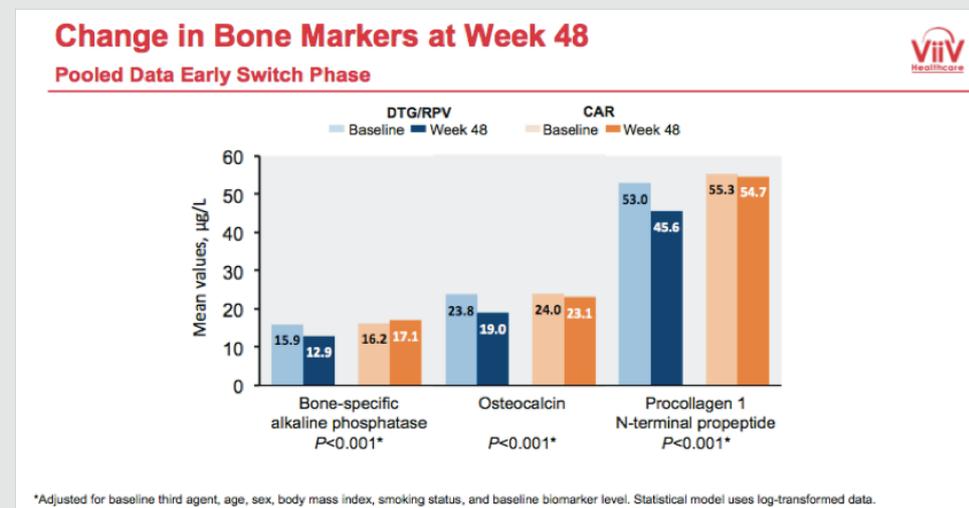
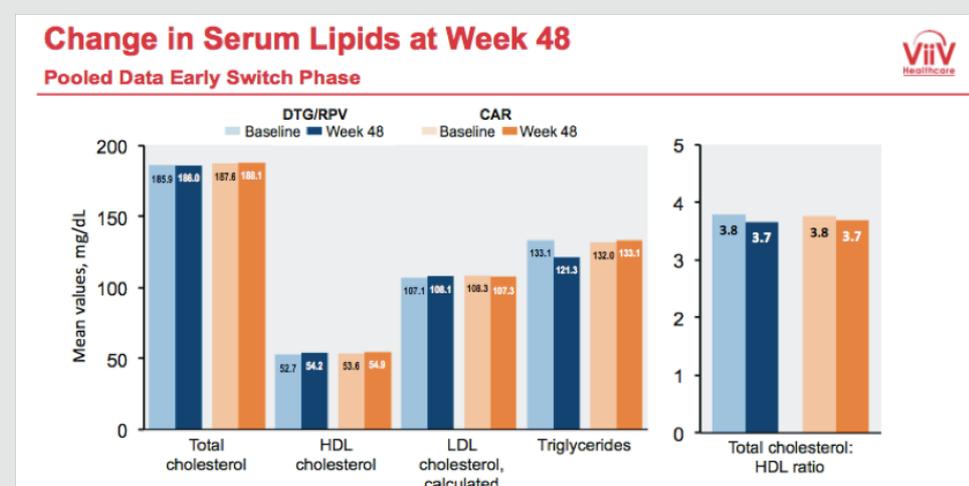
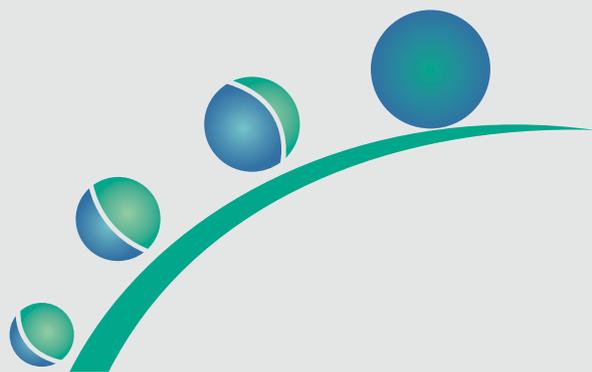


Fig. 4 - Variazioni dei lipidi degli Studi SWORD-1&2



Riferimenti

Llibre JM et al. Phase III SWORD 1&2: Switch to DTG+RPV maintains virologic suppression through 48 wks. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, abstract 44LB, 2017



nadir

www.nadironlus.org

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.

