



NUOVE STRATEGIE
TERAPEUTICHE
PAZIENTE-ORIENTATE:

PRESENTE E FUTURO

*INIZIO DELLA TERAPIA:
Dolutegravir + Lamivudina*

nadir

SU OLTRE 1400 PAZIENTI, A 48 SETTIMANE I RISULTATI DEGLI STUDI GEMINI EVIDENZIANO L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI QUESTO REGIME TERAPEUTICO DI PRIMA LINEA, CHE ASSOCIA SOLO DUE FARMACI CON UN BUON PROFILO D'INTERAZIONE FARMACOLOGICA. AUMENTANO COSÌ LE OPZIONI A DISPOSIZIONE PER POTER COSTRUIRE UNA STRATEGIA TERAPEUTICA DI LUNGO TERMINE SEMPRE PIÙ PERSONALIZZATA.

PREMESSA

Le persone con HIV devono assumere la terapia antiretrovirale per tutta la vita. Ne consegue che la necessità di minimizzarne l'esposizione cumulativa è la ragione principale per concepire e sperimentare regimi terapeutici a minor numero di farmaci rispetto allo standard di tre.

Quanto l'esposizione a un minor numero di farmaci, sin dall'inizio del percorso antiretrovirale della persona con HIV, si traduca in un'effettiva minor tossicità di lungo termine rappresenta la vera sfida dei prossimi anni: poterla comprendere 'in sicurezza', ossia con regimi terapeutici adeguatamente potenti, oggi è pos-

sibile farlo. Il tema è per definizione cruciale per le persone con HIV, tenendo presente che soprattutto nel caso dell'inizio della terapia, il rischio del fallimento terapeutico e dell'insorgenza delle resistenze deve essere particolarmente considerato e riflettuto.

La potenza e l'alta barriera alle resistenze di dolutegravir (Tivicay®, inibitore dell'integrasi, DTG) lo candidano a essere farmaco di "core" (cardine) di un regime terapeutico a minor numero di farmaci rispetto allo standard di tre. L'associazione, poi, con lamivudina (inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa, 3TC) farmaco ben conosciuto proprio per le sue caratteristiche di tollerabilità e facile posologia, è stata presa in considerazione come promettente proposta di regime terapeutico di prima linea, anche confortati dai risultati positivi di studi preliminari pilota [1,2].

GLI STUDI GEMINI

Gli Studi GEMINI 1 e 2 di fase III [3], promossi e condotti da ViiV Healthcare su pazienti che iniziano la terapia, confrontano l'associazione 2DR (2 Drugs Regimen) DTG + 3TC con la combinazione 3DR DTG + TDF/FTC (Truvada®). L'arruolamento di circa 1400 uomini e donne con HIV si è svolto in Europa, America

del Nord e del Sud, Sud Africa e Asia. Ognuno dei due studi è randomizzato (1:1), in doppio cieco e sono entrambi disegnati con criteri statistici stringenti per dimostrare la non inferiorità (margine del 10% per ogni studio) dell'attività antivirale del regime 2DR rispetto a quello classico 3DR. L'obiettivo primario è a 48 settimane, ma gli studi continueranno in doppio cieco fino alla settimana 144, con una successiva fase di switch, in aperto, per tutti i pazienti al regime 2DR. Ulteriori dettagli sono disponibili su www.clinicaltrials.gov: NCT02831673 (GEMINI 1) o NCT02831764 (GEMINI 2).

I criteri di arruolamento prevedevano il coinvolgimento di persone adulte con carica virale tra le 1000 e le 500.000 copie/mL, senza alcuna mutazione di resistenza associabile alle molecole in sperimentazione, senza infezione da HBV o necessità di terapia per HCV. Le stratificazioni al basale sono state rispetto alla carica virale \leq o $>$ di 100.000 copie/mL e al numero di CD4 \leq 200 o $>$ 200 cellule/mm³. I numeri e le caratteristiche demografiche sono risultati (2DR vs 3DR): 716 vs 717, età media: 32 vs 33, \geq 50 anni 65 vs 80 (circa il 10% per braccio), femmine 113 vs 98 (circa 15%), bianchi 480 vs 497 (circa 70%), HIV-RNA \leq 100.000 copie/mL: 576 vs 564 (circa 80%), CD4 $>$ 200 cellule/mm³: 653 vs 652 (circa il 90%). Inoltre, il 2% delle persone in ogni braccio presentava una carica virale al basale di oltre le 500.000 copie/mL.

RISULTATI

In entrambi gli studi, il regime 2DR si è dimostrato non inferiore al regime 3DR con margini ampiamente minori del 10%.

In particolare, analizzando i due studi nel complesso (Snapshot Analysis, Fig. 1), a 48 settimane la carica virale < 50 copie/mL si è riscontrata rispettivamente (2DR vs 3DR) in 716 persone (91%) vs 717 (93%), con un aumento di cellule CD4 di 224 vs 218 cellule/mm³.

Fig. 1 - Studi GEMINI 1 e 2: % carica virale < 50 copie/mL e aumento delle cellule CD4.

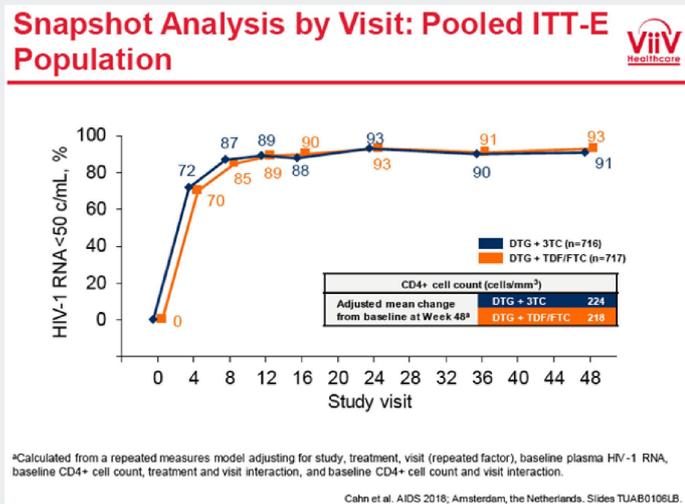
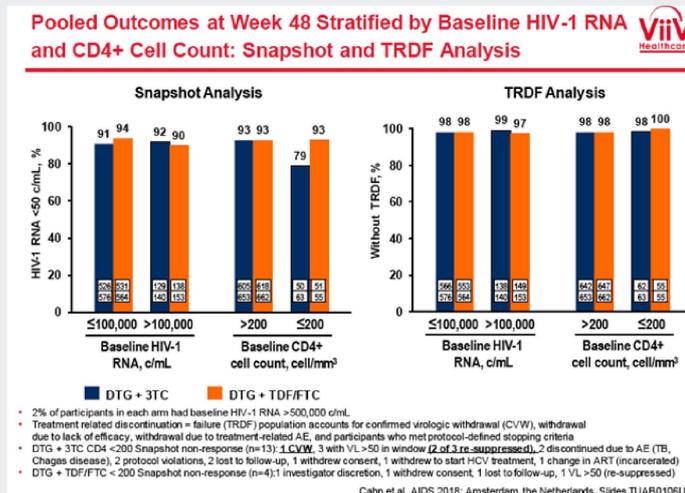


Fig. 2 - Studi GEMINI 1 e 2: analisi dei risultati a 48 settimane per stratificazioni al basale e secondo gli algoritmi Snapshot e TRDF.



ANDREA ANTINORI

Direttore UOC Immunodeficienze virali,
INMI Lazzaro Spallanzani, IRCCS

Ripensare una strategia terapeutica tradizionale a tre farmaci antiretrovirali era già stato possibile nel contesto terapeutico dell'ottimizzazione. Gli studi GEMINI hanno mostrato che ora è possibile farlo anche all'inizio del percorso terapeutico, grazie alla sapiente combinazione di molecole potenti, efficaci e tollerabili. Il risultato di non-inferiorità è molto chiaro e i numeri delle stratificazioni proposte sono certamente rassicuranti, e proiettano tale regime come un ulteriore standard per gran parte della popolazione naïve. Tuttavia occorrerà in ambito di real-life proporre raccolte di dati al fine di confermare i risultati, certamente convincenti in ambito di sperimentazione, ma forse un po' limitati su popolazioni specifiche quali gli anziani, le donne e i soggetti con immunodeficienza avanzata.

Riferimenti Bibliografici

- Cahn et al. J Int AIDS Soc 2017;20(1):21678. Studio PADDLE.
- Taiwo et al. Clin Infect Dis 2018;66(11):1689-1697. Studio ACTG A5353.
- Cahn et al. AIDS 2018, 22nd IAC Amsterdam, the Netherlands. 23-27 July 2018. AbsTUAB0106LB.

Commento di Nadir

Assistere a risultati di studi che consentono, in qualche modo, di poter aumentare le opzioni terapeutiche disponibili per le persone con HIV, rispondendo meglio ai loro bisogni, è certamente positivo. Occorre completare questi risultati con dati di qualità della vita e adesione alle terapie complessive della persona con HIV, questioni che oggi, a causa delle comorbidità, stanno diventando sempre più cruciali. Pur comprendendo la difficoltà nell'arruolamento di certe popolazioni, sono auspicabili studi futuri specifici su popolazioni over 50 e con comorbidità, proprio al fine di poter ancor meglio operare con questo regime terapeutico in popolazioni destinate a diventare sempre più numerose.



nadir

www.nadironlus.org

Luglio 2018

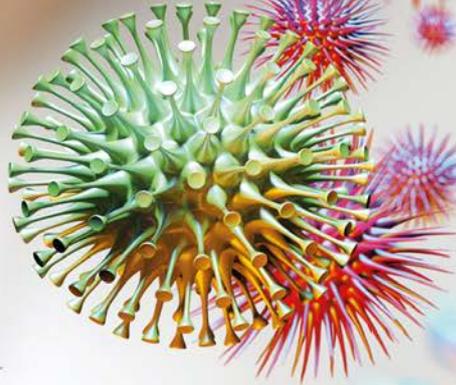
Associazione Nadir Onlus, Via Panama n. 88 - 00198 Roma

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

Progetto grafico e supervisione: David Osorio; Impaginazione: Miriam D'Antoni



Il nostro impegno contro l'**HIV**



LA RICERCA

- **Rispondere ai bisogni non soddisfatti** di chi vive con l'HIV in Italia e in tutto il mondo è il nostro obiettivo.
- **Ricerca e innovazione** guidano la nostra strada per sviluppare nuove cure, facilitare l'aderenza ai trattamenti, minimizzare il rischio di resistenze, consentire una gestione più semplice dell'infezione.



LA RESPONSABILITÀ SOCIALE

- Nel mondo con il programma Positive Action sosteniamo oltre **350 progetti per le comunità** collaborando con più di **230 partner**.
- In **Italia** collaboriamo al progetto EPIICAL, consorzio internazionale di ricerca nell'HIV pediatrico, che coinvolge **26 istituzioni accademiche in 4 continenti**.



ITA/HIV/0001/17



L'ACCESSO ALLE TERAPIE

- Per favorire l'accesso ai farmaci assicuriamo prezzi preferenziali e not for profit nei Paesi in via di sviluppo.
- Con il programma di licenze volontarie **14 molecole antiretrovirali** possono essere prodotte da aziende locali nelle aree meno sviluppate.

ViiV
Healthcare

ViiV Healthcare, unica azienda al mondo
dedicata al 100% all'HIV