

GLI INIBITORI DELLE PROTEASI NEL 2015

Darunavir: una reale risposta in termini di efficacia, sicurezza e facilità d'uso.

NUOVE DIAGNOSI IN ITALIA

È un dato noto che oltre la metà dei casi segnalati con una nuova diagnosi di HIV in Italia è già in fase avanzata di malattia, ossia con un numero di cellule CD4 inferiore alle 350 cellule/ μ L (i cosiddetti **late-presenters**).

Pur avendo oggi a disposizione molti farmaci efficaci, la compromissione del sistema immunitario nella persona con HIV è uno dei fattori più implicati nel non consentire una sopravvivenza e una qualità di vita del paziente paragonabili a quelle delle persone HIV negative (1).

LIMITI AL SUCCESSO TERAPEUTICO

La **resistenza ai farmaci** è stata uno dei più grandi ostacoli "storici" per il successo del trattamento dell'infezione da HIV-1. Si stima che il 10-17% delle nuove infezioni da HIV-1 nei Paesi sviluppati sia determinato da un virus che è resistente ad almeno un farmaco. Tuttavia, con il continuo sviluppo di nuovi farmaci e regimi di trattamento più efficaci, la prevalenza della farmaco-resistenza ha cominciato a diminuire.

A questo hanno contribuito anche le formulazioni in monosomministrazione giornaliera, correlabili con un'aderenza più stringente del paziente, fattore imprescindibile per il successo terapeutico (2).

Nonostante lo sviluppo di molecole sempre più sicure e tollerabili, la gestione delle **tossicità e degli effetti collaterali** rimane una delle criticità più presenti nella gestione clinica - a breve e a lungo termine - delle persone con HIV, rendendo la disponibilità di più classi e di più molecole urgente e necessaria, al fine di poter personalizzare la proposta terapeutica.

OBIETTIVI DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

La disponibilità di trattamenti multipli ben tollerati e completamente soppressivi sottintende che ci siano opzioni di trattamento anche per i pazienti naïve che hanno virus resistente, o che hanno reazioni avverse a specifici farmaci antiretrovirali.

Studi clinici ed evidenze sperimentali suggeriscono che **un regime terapeutico ottimale e duraturo dovrebbe, infatti, inibire la maggior parte dei cicli di replicazione di HIV-1.**

GLI INIBITORI DELLE PROTEASI

La classe degli **inibitori delle Proteasi (IP)** ha radicalmente modificato l'impatto della terapia sulla qualità di vita del paziente, essendo essa caratterizzata da:

- 1. Una potente attività di blocco della replicazione virale;**
- 2. Una specifica e selettiva capacità di contrasto del virus;**
- 3. Un'alta barriera genetica.**

Il termine "barriera genetica" indica il numero di mutazioni che il virus deve sviluppare per poter sfuggire alla pressione dei farmaci. Essa rappresenta un concetto completamente diverso dalla potenza di un farmaco che, invece, indica la capacità di ridurre la replicazione virale al di sotto di una determinata soglia.

Gli IP somministrati con ritonavir sono gli unici farmaci provvisti di una barriera genetica superiore alle 3 mutazioni necessarie perché il virus riesca a fuggire. Tale situazione è rarissima nell'arco della vita di una persona con HIV che ha viremia già sufficientemente controllata (3).

I farmaci appartenenti alla classe degli IP agiscono nell'ultima fase del ciclo replicativo del virus, inibendo l'azione della proteasi virale, ossia l'enzima che permette la maturazione delle nuove particelle virali rendendole a loro volta infettanti. Gli IP bloccano l'azione "di forbice" dell'enzima, impedendo ad esso proprio di spezzare le lunghe catene di proteine in frammenti più corti di cui l'HIV ha bisogno per creare nuove copie di se stesso.

I recenti studi registrativi che hanno coinvolto farmaci di questa classe, in particolare il darunavir, hanno mostrato **dati di sicurezza e tollerabilità paragonabili a quelli di altre classi.** Anche esperienze cliniche sul campo hanno confermato che la molecola risponde ai più moderni requisiti di safety.

Lo studio ACTG5257 (4) per esempio, ha valutato l'equivalenza, sia in termini di efficacia virologica che di tollerabilità, di 3 regimi antiretrovirali: atazanavir e ritonavir, darunavir e ritonavir, raltegravir, in pazienti naïve. Lo studio, condotto in 1.814 pazienti seguiti per 96 settimane, ha dimostrato che i tre regimi sono equivalenti in termini di soppressione virologica per almeno 96 settimane, e che darunavir/r è superiore a atazanavir/r, in termini di tollerabilità. **Inoltre, gli inibitori delle proteasi, rispetto a raltegravir, riducono la probabilità di sviluppare resistenza se si verifica fallimento virologico.**

Sulla base di questi dati, le **linee guida DHHS** (linee guida per l'utilizzo di farmaci antiretrovirali in soggetti adulti e adolescenti affetti da HIV-1) **del 2015** affermano **come darunavir, in associazione a ritonavir, sia l'unico inibitore delle proteasi raccomandato per il trattamento di pazienti naïve con HIV** (5).

DHHS 2015 - REGIMI RACCOMANDATI E ALTERNATIVI PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI NAÏVE (5)

Regimi terapeutici RACCOMANDATI
<p>Regimi a base di Inibitori delle Integrase (INI):</p> <ul style="list-style-type: none">- DTG/ABC/3TC^a - solo per i pazienti HLA-B*5701-negativi (AI)- DTG + TDF/FTC^a (AI)- EVG/c/TDF/FTC - solo per i pazienti con CrCl stimata pre-trattamento ≥ 70 mL/min (AI)- RAL + TDF/FTC^a (AI)
<p>Regimi a base di IP:</p> <ul style="list-style-type: none">- DRV/r + TDF/FTCa (AI)
Regimi terapeutici ALTERNATIVI
<p>Regimi a base di analoghi non nucleosidici (NNRTI):</p> <ul style="list-style-type: none">- EFV/TDF/FTC^a (BI)- RPV/TDF/FTC^a - solo per i pazienti con HIV-RNA pre-trattamento < 100.000 copie/mL e conta dei CD4+ > 200 cellule/mm³ (BI) <p>Regimi a base di IP:</p> <ul style="list-style-type: none">- ATV/c + TDF/FTC^a - solo per i pazienti con CrCl stimata pre-trattamento ≥ 70 mL/min (BI)- ATV/r + TDF/FTC^a (BI)- (DRV/c o DRV/r) + ABC/3TC^a solo per i pazienti HLA-B*5701-negativi (BIII per DRV/c e BII per DRV/r)- DRV/c + TDF/FTC^a - solo per i pazienti con CrCl stimata pre-trattamento ≥ 70 mL/min (BII)
Altre opzioni di regimi terapeutici
<p>Regimi a base di INI:</p> <ul style="list-style-type: none">- RAL + ABC/3TC^a - solo per i pazienti HLA-B*5701-negativi (CII) <p>Regimi a base di NNRTI:</p> <ul style="list-style-type: none">- EFV + ABC/3TC^a - solo per i pazienti HLA-B*5701-negativi e con HIV-RNA pre-trattamento < 100.000 copie/mL (CI) <p>Regimi a base di IP:</p> <ul style="list-style-type: none">- (ATV/c o ATV/r) + ABC/3TC^a - solo per i pazienti HLA-B*5701-negativi e con HIV-RNA pre-trattamento < 100.000 copie/mL (CIII per ATV/c e CI per ATV/r)- LPV/r (qdb o bid) + ABC/3TC^a - solo per i pazienti HLA-B*5701-negativi (CI)- LPV/r (qdb o bid) + TDF/FTC^a (CI) <p>Altri regimi quando si possono usare TDF o ABC:</p> <ul style="list-style-type: none">- DRV/r + RAL - solo per i pazienti con HIV-RNA pre-trattamento < 100.000 copie/mL e conta dei CD4+ > 200 cellule/mm³ (CI)- LPV/r (bid) + 3TC (bid) (CI)
<p>NOTE:</p> <p>^a 3TC potrebbe sostituire FTC o viceversa; ^b LPV/r qd non è raccomandato nelle pazienti in gravidanza.</p> <p>Tabella elaborata da Tabella 6 di (5).</p>

Quali sono le prossime novità? A Novembre 2014 l'ente Regolatorio Europeo ha autorizzato la commercializzazione della compressa contenente darunavir e cobicistat, un nuovo booster farmacocinetico sulla base dei dati di efficacia e buona tollerabilità che il farmaco ha dimostrato negli studi clinici. Ci si attende che la coformulazione sia commercializzata in Italia entro fine 2015.

Il vantaggio più evidente della coformulazione è la **riduzione del numero di compresse, rendendo semplice anche l'assunzione di un regime terapeutico con inibitore della proteasi**, associato al backbone di NRTI. Prossimamente è prevista la commercializzazione anche dell'associazione atazanavir-cobicistat (6).

CONCLUSIONI

I moderni farmaci appartenenti alla classe degli IP consentono di fornire una risposta a quelli che sono considerati i limiti al successo terapeutico.

Il trattamento con IP è sempre stato appetibile per la ben nota affidabilità nell'efficacia viro-immunologica, visti i dati di lungo termine presenti in letteratura.

I livelli di tollerabilità e sicurezza raggiunti negli studi clinici che utilizzano darunavir, gli aspetti di maneggevolezza derivanti dalle recenti co-formulazioni e le raccomandazioni delle più recenti Linee Guida rendono oggi - per le persone con HIV - d'elezione la scelta di un regime terapeutico basato su IP.

Bibliografia

1. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/aids/epidItalia.asp>
2. Laskey S.B. et al; Nature Review 2014; 12: 722-80
3. Andreoni M. et al; Expert forum HIV. Effetti editore. 2010
4. Lennox J.L. et al; Annals of Internal Medicine 2014; 161: 461-71
5. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2015
6. European Medicine Agency - <http://www.ema.europa.eu/>

Iniziativa resa possibile grazie al supporto incondizionato di JANSSEN-CILAG SpA

