

Documento PTR n. 244 relativo a:

DOLUTEGRAVIR

Novembre 2014

DOLUTERGRAVIR

Indicazioni registrate: in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti e adolescenti di oltre 12 anni di età con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

ATC J05AX12

Classe di rimborsabilità e regime di fornitura: H RNRL (medicinale dispensabile al pubblico con ricetta medica da rinnovare di volta in volta rilasciata da centri ospedalieri o da specialista infettivologo). La prescrizione di dolutegravir **nei pazienti adulti resistenti agli inibitori delle integrasi** deve avvenire utilizzando la “**Scheda di monitoraggio AIFA**” che esiste solo in forma cartacea.

Procedura di registrazione: centralizzata

Confezioni disponibili e Prezzo

30 compresse rivestite da 50 mg 545,80 €*

*prezzo ex factory al netto di IVA (Fonte: Codifa)

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Nei pazienti naïve con infezione da HIV-1 la terapia antiretrovirale (ART) prevede l'associazione di 3 farmaci, di cui 2 appartenenti alla classe degli inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (NRTI/N(t)RTI) – farmaci backbone – e il terzo (farmaco anchor) appartenente ad una delle seguenti classi:

- inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI)
- inibitore delle proteasi (PI) boosted
- inibitore della integrasi (INSTI).¹⁻⁵

La terapia antiretrovirale è destinata a proseguire per tutta la vita del paziente.

In caso di fallimento terapeutico con mancata soppressione virologica o ripresa della replicazione virale dopo una fase iniziale di soppressione della viremia con il regime antiretrovirale utilizzato, occorre rivedere la terapia tenendo conto dei farmaci utilizzati in precedenza, del profilo di resistenza, e di eventuali ragioni che possono aver condotto ad una non compliance alla precedente terapia (es. problemi di tollerabilità, eventi avversi, ...).

Meccanismo d'azione

Dolutegravir (DTG) inibisce l'integrasi dell'HIV bloccando la fase di strand transfer dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico

(DNA) retrovirale, essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV.⁶

Se non è presente resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi la posologia negli adulti è di 50 mg una volta al giorno, indipendentemente dai pasti. La somministrazione concomitante con farmaci che ne riducono la biodisponibilità (es. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina) comporta la somministrazione di due dosi giornaliere da 50 mg.

Se vengono trattati pazienti con resistenza agli INSTI la posologia è di 2 dosi/die da 50 mg. In tale indicazione, DTG deve essere somministrato preferibilmente con il cibo per aumentare l'esposizione al farmaco e deve essere evitata la co-somministrazione con farmaci che ne riducono la biodisponibilità. Per le principali caratteristiche del farmaco, si rimanda alla Tabella 1 in allegato.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Di seguito sono sintetizzate le caratteristiche ed i risultati dei principali studi clinici (RCT) che hanno portato alla registrazione di dolutegravir (Tabella 2), in particolare:

- RCT di fase III in **pazienti naïve alla ART**: studi SPRING-2,^{7,8} SINGLE⁹ (Tabella 3) e FLAMINGO¹⁰ (Tabella 5; non ancora

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

pubblicato al momento della registrazione del farmaco);

- RCT di fase III in ***pazienti “experienced” in fallimento virologico senza resistenza agli INSTI***: studio SAILING;¹¹
- studi a braccio singolo in ***pazienti “experienced” in fallimento virologico con resistenza agli INSTI***: studi VIKING-3¹² e VIKING-4¹³.

Per maggiori dettagli si rimanda alle Tabelle delle evidenze in Allegato.

Tutti gli studi sopra riportati hanno arruolato pazienti adulti. L'uso nei pazienti adolescenti a partire dai 12 anni di età e 40 kg di peso è stato autorizzato sulla base di uno studio di farmacocinetica che ha dimostrato che in seguito alla somministrazione del farmaco la esposizione sistemica è sostanzialmente sovrapponibile a quella che si verifica nell'adulto.¹⁴

Pazienti naïve

Gli studi SPRING-2 e SINGLE sono due RCT multicentrici, in doppio cieco, mentre lo studio FLAMINGO è un RCT in aperto. I tre studi, condotti su un totale di 2.139 pazienti, avevano l'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di DTG 50 mg una volta al giorno (QD), associato ad un backbone costituito da 2 NRTI, rispetto al comparator, che era rappresentato rispettivamente da:

- raltegravir (RAL) 400 mg BID [+ 2 NRTI] nello studio SPRING-2;
- efavirenz (EFV) + tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) in formulazione compattata, nello studio SINGLE;^a
- darunavir 800 mg boosted con ritonavir 100 mg (DRV/r) QD [+ 2 NRTI] nello studio FLAMINGO.

In tutti gli studi sono stati arruolati pazienti con carica virale ≥ 1.000 copie/ml e assenza di resistenze primarie agli antiretrovirali in studio.

^a Nello studio SINGLE il backbone associato a DTG era rappresentato dalla coppia di NRTI abacavir/lamivudina (ABC/3TC)

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti con risposta virologica confermata alla 48° settimana.

Tra gli esiti secondari, sono stati valutati: la variazione della conta dei linfociti CD4+ rispetto al baseline, la comparsa di resistenze (genotipiche e/o fenotipiche) agli antiretrovirali e, negli studi SINGLE e FLAMINGO, il tempo alla soppressione virologica.

Tutti e 3 gli studi sono attualmente in corso; per SPRING-2 sono stati pubblicati i dati a 48 settimane⁷ e a 96 settimane⁸ mentre per SINGLE e FLAMINGO sono pubblicati in esteso i dati a 48 settimane.

Risultati degli studi a 48 settimane (Tabelle 4 e 6)

Esito primario

Risposta virologica a 48 settimane.

In tutti e 3 gli RCT dolutegravir è risultato non inferiore al comparator. La percentuale di pazienti in soppressione virologica alla 48° settimana è stata tra l'88% ed il 90% con DTG + 2 NRTI vs. l'85% con raltegravir + backbone, l'81% con il compattato EFV/TDF/FTC e l'83% con DRV/r + 2 NRTI.

Sia nello studio SINGLE che in FLAMINGO è stata inoltre dimostrata la superiorità statistica vs. il comparator. Il risultato sembra dipendere in entrambi i casi da una minor frequenza di interruzioni premature del trattamento per eventi avversi nel braccio DTG e, almeno nello studio FLAMINGO,¹⁵ da una riduzione più rapida della viremia da parte dei regimi contenenti DTG rispetto al comparator (per approfondimenti di rimanda alla figura 2 dell'articolo pubblicato sul Lancet).¹⁰

Esiti secondari

Tempo mediano alla soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml)

Il dato è riportato solo nel report dello studio SINGLE. Il tempo mediano alla riduzione della viremia al di sotto delle 50 copie/ml è stato significativamente minore con DTG + ABC/3TC rispetto a EFV/TDF/FTC (28 giorni vs. 84 giorni).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Variazione della conta dei linfociti CD4+ alla 48° settimana rispetto al baseline

in tutti e 3 gli studi, la conta dei linfociti CD4+ è aumentata rispetto al baseline. L'incremento è stato di 160-260 cellule/microlitro circa. La differenza tra DTG e comparator è risultata statisticamente significativa solo nello studio SINGLE.

Fallimenti virologici

La frequenza di fallimenti virologici con DTG è stata pari al 5% negli studi SPRING-2 e SINGLE e al 6% nello studio FLAMINGO.

Nello studio SPRING-2 non sono emerse resistenze di nuova insorgenza in corso di fallimento virologico con DTG; dei 28 pazienti in fallimento virologico con RAL, 4 hanno sviluppato resistenze di cui: 1 paziente agli INSTI e agli NRTI e 3 agli NRTI.

Nello studio SINGLE i pazienti in fallimento virologico avevano una viremia comunque < 200 copie/ml. Nel braccio DTG non sono emerse mutazioni maggiori conferenti resistenza agli antiretrovirali utilizzati, nel braccio EFV in 1 paziente il virus ha sviluppato la mutazione K65K/R che conferisce resistenza a TDF e in 4 pazienti sono comparse mutazioni conferenti resistenza agli NNRTI.

Nello studio FLAMINGO non sono emerse mutazioni maggiori conferenti resistenza ad alcuno degli antiretrovirali in studio.

Risultati degli studi a 96 settimane

Sono pubblicati in esteso solo i risultati dello studio SPRING-2, di seguito riportati.

Percentuale di pazienti in soppressione virologica.

DTG si è confermato non inferiore a RAL: la percentuale di pz con HIV RNA < 50 copie/ml a 96 settimane è stata pari all'81% con DTG ed al 76% con RAL; differenza: 4,5% [95% CI da -1,1 a +10,0].

Percentuale di pazienti in fallimento virologico.

Il 5% dei pazienti con DTG ed il 10% con RAL era in fallimento virologico alla 96° settimana. In

nessun caso sono emerse resistenze agli antiretrovirali in uso tra la 48° e la 96° settimana.

Pazienti “experienced” in fallimento virologico SENZA resistenza agli INSTI

Lo studio SAILING (Tabella 7) è un RCT multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità che ha valutato l'efficacia di dolutegravir rispetto a raltegravir, entrambi associati ad una terapia antiretrovirale di fondo. Sono stati arruolati e trattati 715 pazienti adulti “experienced” alla terapia antiretrovirale in fallimento virologico (HIV RNA \geq 400 copie/ml), resistenza ad almeno 2 classi di antiretrovirali ed in trattamento con una terapia di fondo scelta dallo sperimentatore e contenente almeno un farmaco pienamente attivo. Anche in questo caso lo studio è ancora in corso e sono disponibili i risultati relativi alle prime 48 settimane, che ne costituiscono la fase in cieco.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti con risposta virologica confermata alla 48° settimana.

Tra gli esiti secondari, valutati a 48 settimane, erano inclusi: la variazione della conta dei linfociti CD4+; la percentuale di pazienti in cui sono comparse resistenze agli INSTI; la percentuale di pazienti con comparsa di resistenza al regime di fondo.

Risultati principali

Esito primario

Percentuale di pazienti con risposta virologica confermata alla 48° settimana (Tabella 8)

Il 71% dei pazienti trattati con il regime contenente DTG vs. il 64% dei pazienti trattati con il regime contenente RAL era in soppressione virologica alla settimana 48 e DTG è risultato statisticamente superiore a RAL [differenza tra i bracci: +7,4%, 95% CI da 0,7 a 14,2].

Esiti secondari

Variazione della conta dei linfociti CD4+ a 48 settimane

La conta dei linfociti CD4+ è aumentata rispetto al baseline in entrambi i gruppi (variazione media:

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

+162 cellule/microlitro per DTG e +153 cellule/microlitro per RAL).

Percentuale di pazienti in fallimento virologico.

Alla settimana 48, i fallimenti virologici “protocol defined”^b sono stati del 6% con DTG e del 12% con RAL. In poco meno della metà dei pazienti in fallimento con RAL, il fallimento era dovuto a mancata risposta, a differenza del 10% dei pazienti con DTG. L’1% dei pazienti con DTG ed il 5% con RAL presentava evidenza genotipica o fenotipica di resistenza agli INSTI; la differenza tra i gruppi era statisticamente significativa. Un paziente per gruppo era resistente a RAL al baseline.^c

Complessivamente, le mutazioni conferenti resistenza agli INSTI rilevate nei pazienti trattati con DTG non erano tali da conferire una riduzione elevata della sensibilità ai farmaci e quindi non si è avuta l’insorgenza di resistenze fenotipiche correlate in questo gruppo.

Nel gruppo RAL, il 42% dei pazienti in fallimento virologico “protocol defined” ha sviluppato mutazioni che hanno comportato una riduzione della sensibilità al farmaco ma con una limitata cross-resistenza a DTG.

Il 3% dei pazienti con RAL e l’1% con DTG ha sviluppato mutazioni conferenti resistenza al regime antiretrovirale di fondo.

Pazienti “experienced” in fallimento virologico CON resistenza agli INSTI (Tabella 9)

Il VIKING-3 è uno studio multicentrico in aperto condotto su 183 pazienti adulti “experienced”, in fallimento virologico (HIV RNA \geq 500 copie/ml), con resistenza (fenotipica e/o genotipica) a RAL e/o elvitegravir (EVG) e ad almeno altre 2 classi di antiretrovirali.

^b **Protocol defined virological failure** = pazienti in cui sono confermati i seguenti dati: **mancata risposta virologica** (= riduzione dei livelli di HIV RNA plasmatico $< 1 \log_{10}$ copie/ml a meno che i livelli non siano < 400 copie/ml alla sett. 16 oppure HIV RNA ≥ 400 copie/ml alla sett. 24 e successive) o **Rebound virologico** (= livelli di HIV RNA plasmatico ≥ 400 copie/ml dopo una riduzione confermata a < 400 copie/ml oppure aumento $> 1 \log_{10}$ copie/ml rispetto ad un qualunque valore al nadir ≥ 400 copie/ml).

^c Nonostante in base ai criteri di arruolamento i pazienti con resistenza agli INSTI dovessero essere esclusi.

Lo studio è consistito di 2 fasi:

- *fase I* (prima settimana): in cui DTG 50 mg BID è stato aggiunto al regime antiretrovirale in corso dove, quando già utilizzati, è andato a sostituire gli altri INSTI;
- *fase II* (a partire dal giorno 8): in cui la terapia antiretrovirale di fondo è stata ottimizzata in base ai dati di resistenza raccolti al baseline (Tabella 10).

Lo studio VIKING-4 ha arruolato 30 pazienti con caratteristiche simili a quelli del VIKING-3 che nella fase I, randomizzata, in cieco, sono stati trattati con DTG o hanno ricevuto placebo in associazione al regime antiretrovirale in corso per una settimana. Nella fase II, tutti i pazienti sono stati trattati con DTG e la terapia antiretrovirale di fondo è stata ottimizzata. L’obiettivo della fase I era di valutare l’attività di DTG, indipendentemente da quella del regime antiretrovirale di associazione in cui il farmaco era inserito; l’obiettivo della fase II era di valutare la persistenza della risposta al trattamento in un regime terapeutico ottimizzato.

Lo studio VIKING-4 è ancora in corso; sono stati pubblicati in esteso i risultati alla settimana 48.

I principali esiti valutati in entrambi gli studi erano rappresentati dalla variazione media della viremia al giorno 8 vs. baseline (esito primario in entrambi gli studi) e dalla percentuale di pazienti in soppressione virologica alla settimana 24 (esito primario nel VIKING-3, secondario nel VIKING-4).

Risultati principali (Tabella 11)

Esito primario

Variazione media della viremia al giorno 8.

VIKING-3. La viremia si è ridotta in media di 1,43 \log_{10} copie/ml (25 copie/ml circa).

VIKING-4. La viremia si è ridotta con DTG di 1,16 \log_{10} copie/ml (10 copie/ml circa).

Percentuale di pazienti con risposta virologica confermata a 24 settimane

VIKING-3. Il 69% dei pazienti era in soppressione virologica alla settimana 24. Il 27% dei pazienti era in fallimento virologico.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Il protocollo dello studio prevedeva che alla settimana 8 e 24 venisse condotta una analisi per sottogruppi dei risultati.

La viremia al baseline, il fenotipo rispetto alla resistenza a DTG, il genotipo rispetto alla resistenza agli INSTI hanno influenzato la risposta virologica al giorno 8.

La resistenza agli INSTI (fenotipica o genotipica) al baseline e la carica virale erano significativamente predittivi della risposta virologica alla settimana 24; in particolare solo un quarto dei pazienti con almeno 3 mutazioni conferenti resistenza agli INSTI era in soppressione virologica alla settimana 24.

Esiti secondari

Percentuale di pazienti con risposta virologica confermata a 24 settimane

VIKING-4. Alla settimana 24, il 47% dei pazienti era in soppressione virologica, il 40% alla settimana 48.

Sicurezza

Negli studi che hanno valutato dolutegravir gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati: nausea (15%), diarrea (16%) e cefalea(14%). La frequenza è risultata simile a quella riscontrata con i comparator, in particolare RAL ed EFV e indipendente dalla dose.¹⁵

Raramente è stata segnalata la comparsa di rash cutaneo lieve/moderato che non ha comportato l'interruzione prematura del trattamento. Si è verificato un caso grave su un totale di 2.800 pazienti circa esposti a DTG, che si è risolto completamente dopo interruzione del trattamento.

Negli studi la frequenza di eventi avversi epatici è risultata simile per DTG e i comparator. Tuttavia, poiché durante lo sviluppo preclinico del farmaco è stata riportata epatotossicità nei primati, il titolare AIC si è impegnato a condurre uno studio osservazionale di coorte prospettico (EuroSIDA cohort) per valutare ulteriormente il rischio di epatotossicità e reazioni di ipersensibilità.

Negli studi è stato segnalato con DTG un aumento dei livelli sierici di creatinina clinicamente non rilevante e non progressivo, che è stato attribuito dagli autori al fatto che DTG inibisce il trasportatore OCT2, coinvolto nella escrezione renale della creatinina.

L'effetto di DTG sul profilo lipidico è neutro, analogamente agli altri INSTI.

Alcune ulteriori valutazioni AIFA sul farmaco

Dolutegravir è stato considerato da AIFA un farmaco innovativo. Per quanto riguarda la rimborsabilità, il farmaco è stato inserito in classe H con prescrizione limitata agli specialisti con competenza infettivologica. Sono state poste limitazioni d'uso per quanto riguarda i pazienti con resistenza agli inibitori delle integrasi, in cui è necessaria la bi-somministrazione giornaliera; in questi casi la prescrizione deve avvenire mediante una scheda di prescrizione AIFA cartacea ed è stato definito un tetto di spesa.

Costo della terapia (elaborato con riferimento al prezzo ex factory indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto)

Il costo di un anno di trattamento con dolutegravir al dosaggio di 50 mg / die è di 6.640 €; alla posologia di 50 mg BID è di 13.280 €. In entrambi i casi al costo va aggiunto quello della terapia antiretrovirale di fondo, che dipende dalla associazione di farmaci impiegata.

CONCLUSIONI:

Dolutegravir è un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori delle integrasi (INSTI), analogamente a raltegravir e ad elvitegravir, quest'ultimo disponibile unicamente come "compattato" con la coppia backbone tenofovir disoproxil/emtricitabina.

L'efficacia di dolutegravir è stata valutata:

- in **pazienti naïve** alla terapia antiretrovirale (RCT in doppio cieco multicentrici SPRING-2, SINGLE e FLAMINGO). Il farmaco, in associazione con una delle coppie di NRTI (backbone), è stato confrontato con un altro INSTI (raltegravir), un NNRTI (efavirenz) o un inibitore della proteasi boosted (darunavir ritonavir-boosted). Negli studi menzionati, dolutegravir si è dimostrato non inferiore al comparator o, nei confronti con efavirenz e dolutegravir boosted, statisticamente superiore, principalmente per una miglior tollerabilità rispetto al comparator che si è tradotta in una minor percentuale di interruzioni premature del trattamento;
- in **pazienti "experienced" in fallimento virologico senza resistenze agli INSTI** (RCT in doppio cieco multicentrico SAILING). Il farmaco è stato confrontato con un altro INSTI (raltegravir), in aggiunta ad una terapia antiretrovirale di fondo contenente almeno un farmaco pienamente attivo, dimostrandosi statisticamente superiore a raltegravir;
- in **pazienti "experienced" in fallimento virologico con resistenze agli INSTI** (studio non controllato VICKING-3 e studio VIKING-4, che prevedeva un confronto con placebo durante la prima settimana). Ad una posologia doppia e in associazione con l'ottimizzazione della terapia antiretrovirale di fondo, dolutegravir ha indotto la soppressione virologica a 24 settimane almeno nella metà circa dei pazienti.

Dolutegravir ha mostrato di possedere una elevata barriera genetica: i fallimenti virologici verificatisi negli studi non si sono associati a resistenze di classe. Di conseguenza dolutegravir ha un ruolo nel trattamento dei pazienti con fallimenti virologici anche in presenza di mutazioni che conferiscono resistenza ad altri inibitori della integrasi.

Negli studi clinici, analogamente agli altri INSTI, dolutegravir è risultato ben tollerato, ma il titolare AIC si è comunque impegnato a condurre uno studio osservazionale di coorte prospettico per valutare ulteriormente il rischio di epatotossicità evidenziatosi durante lo sviluppo preclinico del farmaco e la frequenza di reazioni di ipersensibilità.

Il costo del trattamento con dolutegravir dipende dal numero di somministrazioni giornaliere richieste.

La CRF esprime parere favorevole alla inclusione in PTR di dolutegravir per le indicazioni registrate e secondo le modalità prescrittive definite da AIFA.

La CRF ricorda che al momento della prescrizione, in ottemperanza agli obiettivi regionali, devono essere privilegiati i prodotti con il miglior rapporto costo-beneficio o, se disponibili, i farmaci a brevetto scaduto.

A tale scopo, la CRF si propone di attivare al più presto un Gruppo di Lavoro regionale per concordare una strategia terapeutica globale rispettosa di tali obiettivi.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

BIBLIOGRAFIA

1. Günthard HF et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA 2014;312(4):410-25.
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Section accessed [ottobre 2014]
3. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. Update November 2013. HIV Medicine 2014; 15(Suppl. 1):1–85. DOI: 10.1111/hiv.12119
4. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 7.02 June 2014. www.eacsociety.org
5. HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Novembre 2013. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf
6. Tivicay®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf [accesso: novembre 2014]
7. Raffi F et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet 2013; 381: 735–43.
8. Raffi F et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2013; 13:927–35.
9. Walmsley SL et al. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. N Engl J Med 2013;369:1807-18.
10. Clotet B et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomized open-label phase 3b study. Lancet 2014; 383: 2222–31.
11. Cahn P et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet 2013; 382: 700–8.
12. Castagna A et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. JID 2014; 210:354–62.
13. Akil B et al. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. Antiviral Therapy 2014; doi: 10.3851/IMP2878. [Epub ahead of print]
14. Tivicay. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002753/0000. EMA/CHMP/772068/2013, 21 November 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002753/WC500160683.pdf
15. Anton L Pozniak, Jose R Arribas. FLAMINGO: how much rosier can antiretroviral therapy get? Lancet 2014; 383:2191-2.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 1. Principali caratteristiche di dolutegravir

P. a. / Nome comm.	Dolutegravir / Tivicay® (da associare ad altri antiretrovirali)
Classe antiretrovirale	Inibitore dell'integrasi (INSTI)
Formulazioni	Compresse rivestite da 50 mg
Indicazioni registrate	In associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti e adolescenti ≥ 12 anni di età con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
Posologia	<p>Pazienti Adulti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>senza resistenza agli INSTI (documentata o clinicamente sospetta):</i> 50 mg QD; BID se co-somministrato con alcuni medicinali induttori di enzimi che ne riducono la biodisponibilità - <i>con resistenza agli INSTI (documentata o clinicamente sospetta):</i> <u>50 mg BID.</u> La decisione di utilizzare dolutegravir si deve basare sul meccanismo di resistenza agli inibitori dell'integrasi. La co-somministr. con alcuni medicinali deve essere evitata in questa popolaz. (es. efavirenz, nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina). <p><i>Adolescenti ≥ 12 anni di età e peso ≥ 40 kg, senza resistenza agli INSTI:</i> 50 mg QD</p> <p>Modo di somministraz.: può essere somministr. con o senza cibo. In presenza di resistenza agli INSTI, DEVE essere somministr. preferibilm. con cibo per aumentare l'esposizione (soprattutto nei pazienti con mutazioni Q148)</p>
Uso in particolari categorie di pazienti	<p>Insuff. renale: la posologia è la stessa indipendentemente dalla funzionalità renale. Non disponibili dati nei pazienti in dialisi ma non attese differ. nella farmacocinetica in questa popolazione.</p> <p>Insuff. epatica: nessun aggiustamento della dose nei pazienti con insuff. epatica lieve o moderata (Child-Pugh grado A o B). No dati nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh grado C); pertanto dolutegravir deve essere usato con cautela in tali pazienti.</p>
Classe SSN	H RNRL (infettivologo), Scheda di prescrizione AIFA cartacea da compilarsi limitatamente all'utilizzo nel trattamento di pazienti adulti resistenti agli inibitori delle integrasi. Farmaco classificato INNOVATIVO (GU n. 243 del 18 ottobre 2014)

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 2. Evidenze disponibili per l'indicazione valutata

Nome	Dolutegravir
Documenti registrativi	EPAR EMA ; Medical Report FDA
Pubmed*	<ul style="list-style-type: none"> - 3 RCT di fase III in pazienti naïve alla HAART (SINGLE, SPRING-2 e FLAMINGO); - 1 RCT in pazienti “experienced” in fallimento virologico senza resistenza agli INSTI (SAILING), - 2 studi in pazienti “experienced” in fallimento virologico CON resistenza agli INSTI, di cui 1 senza controllo (VIKING-3) e uno che prevede una prima fase di confronto con placebo ed una seconda senza controllo (VIKING-4)
Cochrane Library	----
LG/TA	5 LG (DHHS-USA 2014, BHA 2014, EACS 2014, IAS-USA 2014, MS italiano 2013[in aggiornamento]) TA: IQWiG 2014

* Stringa utilizzata per la ricerca nella banca dati PubMed:

RCT: Keywords: dolutegravir **Limiti:** nessuno

Stringa utilizzata per la ricerca nella Cochrane Library: Keyword: dolutegravir

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 3. Pazienti naïve alla HAART: studi SPRING-2 e SINGLE

	SPRING-2	SINGLE
	<p>RCT multicentrico (Canada, USA, Europa e Australia), doppio cieco, double dummy, non inferiorità (margine: -10%, analisi ITT e PP di conferma)</p> <p>n= 822 pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve alla terapia antiretrovirale con carica virale \geq 1.000 copie/ml, no resistenza primaria a INSTI o PI.</p> <p>Criteri di esclusione (principali): malattia attiva di categoria CDC C, tranne se sarcoma di Kaposi, ClCr < 50 ml/min, insuff. Epatica moderata/grave.</p>	<p>RCT multicentrico (Australia, Europa, USA), doppio cieco, double dummy, non inferiorità (margine: -10%, analisi ITT e PP di conferma; se soddisfatta non inferiorità, valutata superiorità)</p> <p>n=833 pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve alla terapia antiretrovirale con carica virale \geq 1.000 copie/ml, no evidenza genotipica di resistenza virale.</p> <p>Criteri di esclusione (principali): malattia attiva di categoria CDC C, tranne se sarcoma di Kaposi, ClCr < 50 ml/min, insuff. Epatica moderata/grave.</p>
P	<p>Età (mediana): DTG: 37 aa. (18–68) RAL: 35 (18–75)</p> <p>M: 86% Razza: 85% bianchi; 11% neri</p> <p>Carica virale \log_{10} copie/mL (mediana): DTG: 4,52 (4,08–5,06) RAL: 4,58 (4,12–5,07)</p> <p>Carica virale > 100.000 copie/mL 28%</p> <p>CD4+ (conta mediana in cell./mcl): 359 (DTG) e 362 (RAL)</p> <p><200 cell/mcl : 13% pazienti DTG 12% pazienti RAL</p> <p>Coinfezioni: HBV 2%; HCV: 10% pazienti DTG e 9% pazienti RAL; HBV/HCV : 1 paziente DTG</p> <p>NRTI backbone al giorno 1: TDF/FTC : 59% pazienti DTG 60%pazienti RAL ABC/3TC : 41% pazienti DTG 40% pazienti RAL</p>	<p>Età (mediana): DTG 36 aa. (18-68) EFV 35aa. (18-85)</p> <p>M: 84% Razza: 68% bianchi; 24% neri; 2% asiatici</p> <p>Carica virale \log_{10} copie/mL (mediana): DTG: 4,67 RAL: 4,70</p> <p>Carica virale > 100.000 copie/mL 32%</p> <p>CD4+ (conta mediana in cell./mcl): 338</p> <p><200 cell/mcl : 14% pazienti</p> <p>Coinfezioni: HCV: 7% pazienti</p> <p>Categoria CDC: A 83% pazienti B 13% pazienti C 4% pazienti</p>
I	n= 411 dolutegravir (DTG) 50 mg QD (+ placebo) + 2 NRTI°	n= 414 dolutegravir (DTG) 50 mg QD + ABC/3TC QD (+ placebo)
C	n= 411 raltegravir (RAL) 400 mg BID (+ placebo) + 2 NRTI°	n= 419 EFV/TDF/FTC (Atripla) QD (+ placebo)
O	<p>1rio: % pazienti con risposta virologica confermata a 48 sett.</p> <p>2ri (principali): resistenze fenotipiche o genotipiche; Δ conta CD4+ (vs. baseline); PK/PD di dolutegravir, safety.</p>	<p>1rio: % pazienti con risposta virologica confermata a 48 sett.</p> <p>2ri (principali): Δ conta CD4+ (vs. baseline); T alla soppressione virologica; resistenze; safety.</p>
T	96 settimane	144 settimane (96 sett. in cieco, 18 settimane open label)

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 4. Studi SPRING-2 e SINGLE – Principali risultati

	SPRING-2		SINGLE	
	DTG + 2NRTI N = 411	RAL + 2 NRTI N = 411	DTG + ABC/3TC N = 414	EFV/TDF/FTC N = 419
Esito 1° - Analisi snapshot a 48 settimane				
% pazienti con risposta virologica* confermata, Δ [95% CI] (ITT**)	88%	85%	88%	81%
	2,5% [-2,2% a +7,1%]		7% [+2% a +12%]	
% pazienti con risposta virologica* confermata, Δ [95% CI] (PP**)	90% vs. 88% 1,6% [-2,7 a +5,9]		90% vs. 81% 9% [+4% a +13%]	
Esiti 2° (principali)				
ΔCD4+ a 48 sett. (vs. baseline)	+230 cell/mcL vs. +230 cell/mcL		+267 cell/mcL vs. +208 cell/mcL	
ΔDTG vs. comparator	NS		P<0,001	
Tempo mediano alla soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml)	n.r.		28 gg.	84 gg.
			P<0,001	
Fallimenti virologici (% pazienti)	5	8	5	6
Interruzioni per AE/morte (% pazienti)	2	1,5	2	10
Interruzioni per altre cause (% pazienti)	5,1	5,6	5	3

*risposta virologica = riduzione della carica virale a < 50 copie/ml.

**Popolazione ITT: tutti i pazienti che hanno assunto almeno 1 dose di farmaco; Popolazione PP: tutti i pazienti che hanno assunto almeno 1 dose di farmaco e nei quali non si è verificata alcuna violazione maggiore del protocollo durante lo studio.

NS = non statisticamente significativo

n.r. = non riportato

In rosso i risultati statisticamente significativi

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 5. Pazienti naïve alla HAART: studio FLAMINGO

FLAMINGO	
	<p>RCT multicentrico (64 centri: Francia, Germania, Italia, Puerto Rico, Romania, Russia, Spagna, Svizzera e USA), in aperto, non inferiorità (margine: -12%, analisi ITT e PP di conferma). Se dimostrata non inferiorità, valutata superiorità.</p> <p>n= 484 pazienti adulti con infezione da HIV-1 naïve alla terapia antiretrovirale con carica virale ≥ 1.000 copie/ml, assenza di resistenza primaria agli NRTI ed ai PI.</p> <p>Criteri di esclusione (principali): malattia attiva di categoria CDC C, CICr < 50 ml/min, insuff. epatica moderata/grave.</p>
P	<p>Età (mediana): 34 aa.</p> <p>M: 85% Razza: 72% bianchi; 23% afroamericani</p> <p>Carica virale \log_{10} copie/mL (mediana): DTG: 4,49 (4,02–5,02) DRV/r: 4,48 (4,01–5,01)</p> <p>Carica virale > 100.000 copie/mL 25%</p> <p>CD4+ (conta mediana in cell./mcl): 390 (DTG) e 400 (DRV/r)</p> <p><200 cell/mcl : 10% pazienti</p> <p>Coinfezioni: HBV 4% pazienti DTG e 2% pazienti DRV/r; HCV: 7% pazienti DTG e 6% pazienti DRV/r; HBV/HCV : 1 pazienti DRV/r</p> <p>NRTI backbone:</p> <p>TDF/FTC : 67%</p> <p>ABC/3TC : 33%</p>
I	n= 242 dolutegravir (DTG) 50 mg QD + 2 NRTI°
C	n= 242 darunavir 800 mg boosted ritonavir 100 mg (DRV/r) QD + 2 NRTI°
O	<p>1rio: % pazienti con risposta virologica confermata a 48 sett.</p> <p>2ri (principali): resistenze fenotipiche o genotipiche; Δ conta CD4+ (vs. baseline); tempo alla soppressione virologica, safety.</p>
T	96 settimane

° La coppia di NRTI utilizzata poteva essere, a discrezione dello sperimentatore TDF/FTC o ABC/3TC.

I pazienti con HIV RNA >200 copie/ml alla sett. 24 o successive sono considerati fallimenti (protocol defined virologic failure, PDVF) ed escono dallo studio; i pazienti con HIV RNA tra 50 e 200 copie/ml possono continuare a discrezione degli sperimentatori

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 6. Studio FLAMINGO – Principali risultati

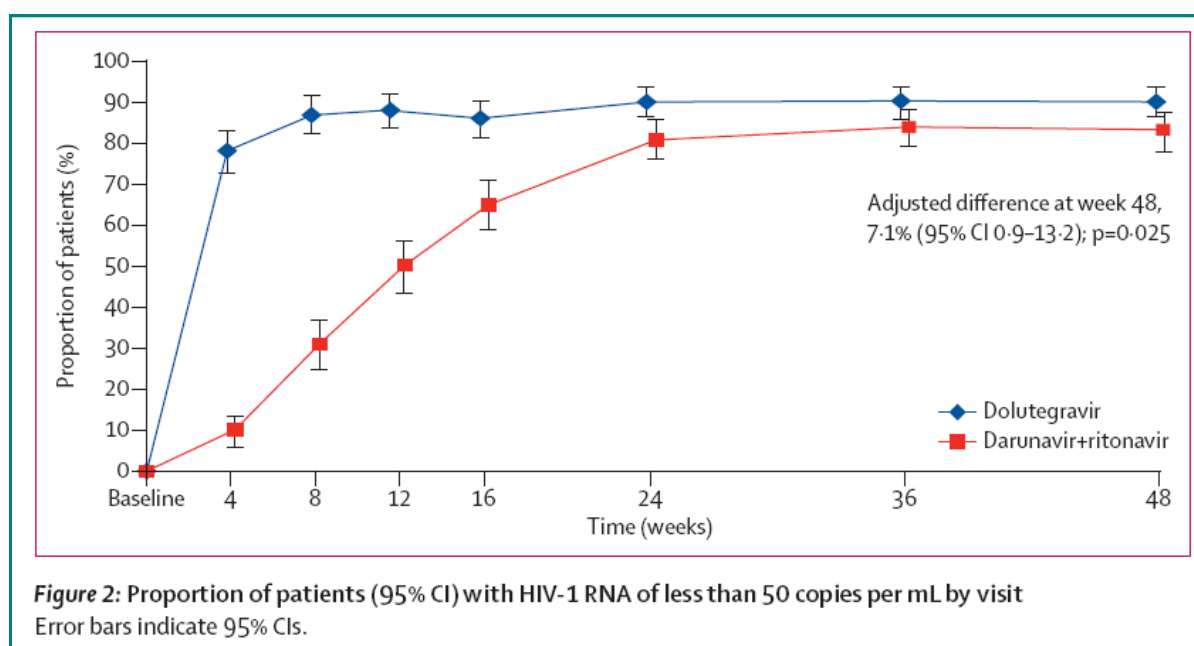
	DTG + 2 NRTI (n=242)	DRV/r+2NRTI (n= 242)
Esito 1° - Analisi snapshot a 48 sett.		
% pazienti con risposta virologica*	90%	83%
Δ [95% CI] (ITT**)	7,1% [0,9 a 13,2]	
% pazienti con risposta virologica*	91%	84%
Δ [95% CI] (PP)	7,4% [1,4 a 13,3]	
Esiti 2° (principali)		
Δ mediano CD4+ a 48 sett. (vs. baseline)	210 cell/mcL	210 cell/mcL
Tempo mediano alla soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml)	n.r.°	n.r.°
% Fallimento virologico	6%	7%
% interruzioni per AE	1%	4%

*risposta virologica = riduzione dei livelli di HIV RNA a valori < 50 copie/ml

**Popolazione ITT: tutti i pazienti che hanno assunto almeno 1 dose di farmaco; Popolazione PP: pazienti ITT senza violazioni maggiori del protocollo dello studio.

°riportata in grafico la % di pazienti che ad ogni visita programmata è in soppressione virologica

In rosso i risultati statisticamente significativi



Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 7. Pazienti pretrattati in fallimento virologico senza resistenze agli INSTI: studio SAILING

SAILING	
<p>RCT multicentrico (156 centri: Australia, Canada, Europa, America Latina, Taiwan, Sud Africa, USA), in doppio cieco, double dummy, non inferiorità (marginale: -12%, analisi ITT e PP di conferma). Se non inferiorità dimostrata, valutata superiorità.</p> <p>n= 715 pazienti adulti con 2 misurazioni consecutive del HIV-1 RNA plasmatico ≥ 400 copie/mL (tranne se HIV RNA >1000 copie/mL allo screening), resistenza a ≥ 2 classi di antiretrovirali ed in trattamento con una terapia di background contenente 1 o 2 farmaci pienamente attivi.</p> <p>Criteri di esclusione (principali): malattia attiva di categoria CDC C (tranne il sarcoma di Kaposi), ClCr < 50 ml/min, insuff. epatica moderata/grave.</p>	
P	<p>Età (mediana): 43 aa. M: 85% Razza: 49% bianchi; 42% afroamericani</p> <p>Carica virale \log_{10} copie/mL (mediana): 4,18 (3,45–4,84) Carica virale > 50.000 copie/mL 30% pazienti</p> <p>CD4+ (mediana in cell./mcl): 200 Storia di AIDS 46% pazienti Coinfezioni: HBV 5% pazienti; HCV: 11% pazienti; HBV/HCV : 2 pazienti</p> <p>Durata (mediana) precedente ART: 77 mesi Resistenza a 3 o più classi di antiretrovirali 49% pazienti</p> <p>Regime background contenente un PI/r 85% pazienti</p> <p>Regimi background più frequentemente utilizzati:</p> <p>DRV/r + TDF 19% pazienti DRV/r + ETV 10% pazienti ATV/r + TDF 10% pazienti</p> <p>LPV/r + TDF 11% pazienti LPV/r 10% pazienti DRV/r + MVC 6% pazienti</p>
I	n= 354 dolutegravir (DTG) 50 mg QD + terapia di background° (+ placebo)
C	n= 361 raltegravir (RAL) 400 mg BID + terapia di background ° (+ placebo)
O	<p>1rio: % pazienti con risposta virologica confermata a 48 sett.</p> <p>2ri (principali): Δ conta CD4+ (vs. baseline); % pazienti in cui compare resistenza agli INSTI; % pazienti con comparsa di resistenza al regime background; % pazienti in cui compaiono patologie HIV-correlate; % pazienti in cui si ha progressione della malattia (patologie HIV-correlate, AIDS conclamato, morte)</p>
T	Ongoing. Durata complessiva ? Prime 48 settimane in doppio cieco; poi open label

° La terapia di background veniva scelta dallo sperimentatore. Doveva comunque contenere almeno un farmaco pienamente attivo \pm un 2° farmaco che poteva essere o meno pienamente attivo. MVC = maraviroc

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 8. Studio SAILING – Principali risultati

	DTG + background (n=354)	RAL + background (n= 361)
Esito 1° - Analisi snapshot a 48 sett.		
Pazienti con risposta virologica*	71%	64%
Δ [95% CI] (ITT**)	7,4% [0,7 a 14,2]	
Pazienti con risposta virologica*	73%	66%
Δ [95% CI] (PP)	7,5% [0,6 a 14,3]	
Esiti 2° (principali)		
Δ mediano CD4+ a 48 sett. (vs. baseline)	162 cell/mcL	153 cell/mcL
PDFV	6% (21 pazienti) (2/21 pazienti sono non responder)	12% (45 pazienti) (19/45 pazienti sono non responder)
Pazienti in cui compare resistenza agli INSTI (genotipica o fenotipica)	1%	5%
	-3,7% [-6,1 a -1,2]	
Interruzioni per eventi avversi	3%	4%

* **Risposta virologica** = riduzione dei livelli di HIV RNA a <50 copie/ml

****Popolazione ITT**: tutti i pazienti che hanno assunto almeno 1 dose di farmaco; **Popolazione PP**: pazienti ITT senza violazioni maggiori del protocollo dello studio.

PDFV (protocol defined virological failure) = pazienti in cui sono confermati i seguenti dati: mancata risposta virologica (= riduzione dei livelli di HIV RNA plasmatico < 1 log₁₀ copie/ml a meno che i livelli non siano < 400 copie/ml alla settimana 16 oppure HIV RNA ≥400 copie/ml alla settimana 24 e successive) o rebound virologico (= livelli di HIV RNA plasmatico ≥400 copie/ml dopo una riduzione confermata a <400 copie/ml oppure aumento > 1 log₁₀ copie/ml rispetto ad un qualunque valore al nadir ≥ 400 copie/ml)

In **rosso** i risultati statisticamente significativi

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 9. Pazienti pretrattati in fallimento virologico con resistenze agli INSTI: studi VIKING-3 e VIKING-4

	VIKING-3	VIKING-4
	<p>Studio multicentrico (65 centri: USA, Europa e Canada), a braccio singolo, in aperto.</p> <p>N = 183 pazienti adulti “experienced”, HIV RNA plasm. ≥ 500 copie/ml, resistenza (fenotipica e/o genotipica) a RAL e/o EVG e \geq altre 2 classi di antiretrovirali; terapia con un regime contenente ≥ 1 farmaco pienamente attivo.</p>	<p>Fase I (primi 7 gg.): RCT in doppio cieco vs. placebo;</p> <p>Fase II: prosecuzione in aperto con switch dei pazienti del braccio placebo a DTG ed ottimizzazione della terapia di fondo</p> <p>N=30 pazienti adulti “experienced”, DTG naïve, HIV RNA ≥ 1.000 copie/ml, in trattam. con RAL o EVG, fallimento virol. documentato, resistenza genotipica agli INSTI e ≥ 2 altre classi ma contenente ≥ 1 farmaco pienamente attivo</p>
P	<p>Età (mediana): 48 aa. Range. 43-52 M: 77%</p> <p>Razza: 71% bianchi; 27% neri o afroamericani</p> <p>Carica virale mediana \log_{10} al baseline: 4,38 (range: 3,67-4,93)</p> <p>CD4+ (conta mediana, cell/mcl): 140 (range: 40-330)</p> <p>Categoria CDC C 56%</p> <p>Coinfetti: HBV 5% HCV 14% HBV/HCV 1%</p> <p>Pazienti con resistenza agli INSTI: 73%; 36% con mutazioni diverse dalla Q148, 20% con mutaz. Q148 + 1 mutaz. 2ria e 11% con Q148 + almeno altre 2 mutaz. 2rie</p> <p>79% pazienti portatori di mutazioni maggiori conferenti resistenza a ≥ 2 NRTI, 70% a ≥ 2 PI e 75% a ≥ 1 NNRTI, 62% portatori di CXCR4</p>	<p>Età (mediana): 48,5 aa. M: 80%</p> <p>Razza: 41% bianchi; 55% neri</p> <p>Carica virale mediana \log_{10} al baseline: 4,42 (range: 3,85-4,88)</p> <p>CD4+ (conta mediana in cell./mcl): 160 (range: 59-231)</p> <p>Categoria CDC C 63%</p> <p>Coinfetti: HBV 13% HCV 10%</p> <p>Pazienti con resistenza agli INSTI: 97%, tutti in fallimento con RAL; 53% con mutazione Q148, 13,3% con Q148 + almeno altre 2 mutaz. 2rie</p> <p>63% pazienti portatori di mutazioni maggiori conferenti resistenza a ≥ 3 NRTI, 67% a ≥ 2 PI e 53% a ≥ 2 NNRTI</p>
Fase I (primi 7gg.)	DTG 50 mg BID al posto di RAL o EVG nel regime ART in corso	DTG 50 mg BID + ART in corso C Placebo + ART in corso per 7 gg.
Fase II (dal gg. 8)	DTG 50 mg BID + ART di fondo ottimizzata in accordo ai dati di resistenza raccolti al baseline	DTG 50 mg BID + ART di fondo ottimizzata contenente ≥ 1 farmaco pienamente attivo
O	<p>1ri: variazione media della viremia al gg. 8 vs. baseline; % pazienti in soppressione virologica alla sett. 24 [solo in VIKING-3]</p> <p>2ri (principali): Δ conta CD4+ (vs. baseline); % pazienti con progressione della malattia; impatto delle variabili definite al gg. 1 (e.g. caratteristiche demografiche, valori HIV RNA, resistenza a DTG, punteggio complessivo relativo alla sensibilità alla ART di background) e della PK sulla risposta al trattamento (e.g. attività antivirale, sviluppo di resistenze e/o AEs), valutato mediante analisi multivariata</p>	
T	In corso, pubblicati i dati a 48 settimane	

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 10. Studio VIKING-3 – Regimi antiretrovirali di fondo ottimizzati più frequentemente utilizzati in associazione a DTG

OBR coadministered with DTG (in $\geq 25\%$), n (%)	
DRV/r	119 (65)
TDF/FTC	109 (60)
<hr/>	
ETR	67 (37)
T-20	59 (32)
MVC	46 (25)
OBR coadministered with DTG (combinations in $\geq 5\%$), n (%)	
TDF/FTC + DRV/r	21 (11)
TDF/FTC + DRV/r + T-20	11 (6)
TDF/FTC + DRV/r + T-20 + ETR	11 (6)
TDF/FTC + DRV/r + ETR	10 (5)
DRV/r + MVC	10 (5)
DRV/r + ETR	9 (5)
Most frequently used active antiretroviral in OBR, n (%) ^c	
TDF	84 (46)
T-20	51 (28)
DRV/r	45 (25)
ETR	40 (22)
MVC	33 (18)

T-20 = enfuvirtide

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 11. Studi VIKING-3 e VIKING-4 – Risultati principali

	VIKING-3	VIKING-4	
	(N = 183 pazienti adulti)	(N = 30 pazienti adulti)	
	DTG 50 mg BID	DTG 50 mg BID	placebo
Esito 1°			
Δ HIV RNA al giorno 8 \log_{10} [95% CI]	-1,43 [-1,52 a -1,34]	-1,06	+0,10
		-1,16 [NR]	
% pazienti in soppressione virologica alla sett. 24* Δ [95% CI] (analisi snapshot)	69% [62% a 76%]	47%	
% pazienti in soppressione virologica alla sett. 48 [95% CI]	63,4% [56% a 70%]	40%	
% pazienti con mancata risposta virol. alla sett. 24 ^s di cui:	27%	23% (48° sett.)	
HIV RNA \geq 50 copie/ml	15%	---	
Interruzioni del trattam. per risposta virol. insuff.	5%	---	
Interruzioni del trattam. per altri motivi ma carica virale non $<$ 50 copie/ml	2%	---	
Variazione della ART di fondo	5%	---	
Mancanza di dati sulla viremia alla sett. 24	4%	---	
Interruzioni per AE/morte	3%	---	
Interruzioni per altre ragioni	1%	---	
Δ Mediano CD4+ (vs. baseline) – Esito 2°	+61 cell/mcL (24° sett.)	+125 cell/mcL (48° sett.; dato relativo a 21 pazienti)	

In **rosso** le differenze statisticamente significative.