

Raccomandazioni per l'uso della terapia antiretrovirale di prima linea e come strategia di ottimizzazione nel paziente con infezione da HIV-1

Gennaio 2018

Premessa

Le attuali Linee Guida nazionali ed internazionali indicano che a tutti i soggetti HIV positivi debba essere proposta la terapia antiretrovirale, indipendentemente dal numero di CD4. Questo tipo di approccio tiene conto del beneficio sia per la salute del singolo (riduzione della morbilità e mortalità, migliore qualità della vita) che per la comunità (riduzione della possibilità di contagio e della ulteriore diffusione della infezione)

La scelta della associazione terapeutica di prima linea deve tenere conto delle seguenti caratteristiche del paziente:

- Stadio clinico (asintomatico, patologie opportunistiche HIV correlate, AIDS conclamato)
- Alterazione immunitaria (valore linfociti CD4) e grado di replicazione virale (valore HIV RNA)
- Caratteristiche del genotipo virale (virus wild type o presenza di mutazioni che conferiscono farmaco resistenza, sottotipo virale)
- Presenza o assenza di antigene di istocompatibilità HLA-B5701
- Fattori che possono incidere sulla aderenza del paziente al programma clinico terapeutico: patologie concomitanti e loro trattamenti, necessità lavorative, stili di vita

Nell'ambito dei regimi indicati dalle "Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV – Edizione 2017/2018 (in press) e dalle "European AIDS Clinical Society Guidelines. Ottobre 2017", deve inoltre essere considerato, a parità di efficacia, forza di evidenza e tollerabilità individuale, anche un bilancio fra costi e i benefici.

In merito ai regimi farmacologici appartenenti alla stessa categoria e con costi sovrapponibili, si ritiene preferibile l'uso di farmaci coformulati in una singola compressa ("single tablet regimen" o STR). I dati derivanti da studi di coorte confermano che l'assunzione di una terapia con STR si associa ad una maggiore aderenza al trattamento, ad un minore rischio di non aderenza selettiva e, conseguentemente, ad un minore rischio di fallimento virologico: per tali motivi i regimi STR si dimostrano costo-efficaci.

TERAPIA ANTIRETROVIRALE DI PRIMA LINEA

REGIMI RACCOMANDATI

La terapia antiretrovirale di prima linea deve essere costituita dalla associazione di 3 farmaci.

Le associazioni terapeutiche a 2 farmaci non hanno dimostrato un profilo sovrapponibile di efficacia e quindi non sono ad oggi raccomandate.

La terapia antiretrovirale di prima linea comprende:

- **regimi farmacologici raccomandati:** hanno dimostrato in studi clinici controllati una elevata efficacia ed un soddisfacente profilo di tollerabilità. (tab.1)
- **regimi farmacologici raccomandati in particolare condizioni:** da utilizzarsi in caso di scarsa aderenza, test di resistenza non disponibile, controindicazioni, intolleranza (tab.2)
- **regimi farmacologici alternativi :** hanno evidenziato negli studi clinici alcuni limiti di efficacia e/o tollerabilità e/o sicurezza e possono pertanto essere utilizzati solo quando i regimi raccomandati sono controindicati (tab.3)

Per ogni regime viene indicata sia la forza della raccomandazione che il livello di evidenza, secondo la metodologia utilizzata nella stesura delle Linee Guida Italiane.

Si segnala la recente introduzione in commercio di Tenofovir Alafenamide Fumarato (TAF) che andrà a sostituire Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) per il minor rischio di tossicità renale ed ossea. Le associazioni contenenti TAF sono indicate con un livello di evidenza AII in quanto vi sono un numero minore di studi disponibili con TAF rispetto a TDF.

Tab.1 Regimi raccomandati in prima linea

Principio attivo	Regime	Nome commerciale	Raccomandazione/ Evidenza
Tenofovir disoproxil fumarato/ Emtricitabina/Rilpivirina	TDF/FTC/RPV	Eviplera	AI
Tenofovir alafenamide/ Emtricitabina/Rilpivirina solo se HIV RNA <100.000 cp/mL e T CD4+>200 cellule/mm ³	TAF/FTC/RPV	Odefsey	AII
Abacavir/Lamivudina+ Dolutegravir	ABC/3TC+DTG	Kivexa+Tivicay	AI
Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir solo se HLA B*5701 assente	ABC/3TC/DTG	Triumeq	AI
Tenofovir alafenamide/ Emtricitabina/Elvitegravir/Cobicistat (solo se eGFR \geq 30 mL/min)	TAF/FTC/EVG/CO BI	Genvoya	AI
Tenofovir disopropil fumarato/ Emtricitabina/Elvitegravir/Cobicistat (solo se eGFR \geq 70 mL/min)	TDF/FTC/EVG/CO BI	Stribild	AI
Tenofovir/alafenamide/Emtricitabina+Raltegr avir	TAF/FTC + RAL	Descovy+Isentress	AII
Tenofovir disopropil fumarato/ Emtricitabina + Raltegravir	TDF /FTC + RAL	Truvada+Isentress	AI
Tenofovir alafenamide/Emtricitabina+Dolutegravir	TAF/FTC + DTG	Descovy+ Tivicay	AII
Tenofovir alafenamide/ Emtricitabina+Dolutegravir	TDF/FTC + DTG	Truvada+Tivicay	AI

Forza della raccomandazione: A, fortemente raccomandato; B, moderatamente raccomandato; C, opzionale

Livello dell'evidenza: I, uno o più studi clinici randomizzati e controllati; II, uno o più studi clinici osservazionali non randomizzati; III, opinione di esperti

Tab.2 – Regimi farmacologici raccomandati in particolari condizioni

Principio attivo	Regime	Nome commerciale	Raccomandazione/ Evidenza
Tenofovir alafenamide/ Emtricitabina+Atazanavir /Cobicistat	TAF/FTC+ATV/COBI	Descovy+Evotaz	AII
Tenofovir alafenamide/ Emtricitabina+Atazanavir 300+Ritonavir	TAF/FTC+ATV300+RT V	Descovy+Reyataz300+Nor vir	AII
Tenofovir alafenamide/ Emtricitabina+/Darunavir / Cobicistat	TAF/FTC+ DRV/COBI	Descovy+Rezolsta	AII
Tenofovir alafenamide/ Emtricitabina+Darunavir 800+Ritonavir	TAF/FTC+ DRV800+RTV	Descovy+Prezista800+Nor vir	AII

Forza della raccomandazione: A, fortemente raccomandato; B, moderatamente raccomandato; C, opzionale

Livello dell'evidenza: I, uno o più studi clinici randomizzati e controllati; II, uno o più studi clinici osservazionali non randomizzati; III, opinione di esperti

Tab.3 Regimi farmacologici alternativi

Principio attivo	Regime	Nome commerciale	Raccomandazione/ Evidenza
Abacavir/Lamivudina+ Darunavir/Cobicistat	ABC/3CT+ DRV/COBI	Kivexa+Rezolsta	BIII
Abacavir/Lamivudina+Darunavir800+Ritonavir solo se HLA B*5701 assente	ABC/3CT+ DRV/RTV	Kivexa + Prezista800/+Norvir	BII
Abacavir/Lamivudina + Raltegravir solo se HLA B*5701 assente	ABC/3CT+ RAL	Kivexa + Isentress	BII
Tenofovir alafenamide/ Emtricitabina+Efavirenz	TAF/FTC+EFV	Descovy+Efavirenz	BII
Tenofovir disoproxil fumarato/ Emtricitabina+Efavirenz	TDF/FTC+ EFV	Truvada+Efavirenz	BI
Tenofovir disoproxil fumarato/ Emtricitabina/Efavirenz	TDF/FTC/EFV	Atripla	BI
Darunavir800+Ritonavir + Raltegravir solo se CD4 >200 cellule/mm ³ e HIV RNA <100,000 cp/mL)	DRV800+RTV+R AL	Prezista800/Norvir+Isentress	BI

Forza della raccomandazione: A, fortemente raccomandato; B, moderatamente raccomandato; C, opzionale

Livello dell'evidenza: I, uno o più studi clinici randomizzati e controllati; II, uno o più studi clinici osservazionali non randomizzati; III, opinione di esperti

REGIMI DI OTTIMIZZAZIONE

Nel paziente in terapia antiretrovirale stabile e con viremia persistentemente soppressa (> 6 mesi) possono essere considerate strategie di ottimizzazione motivate da:

- tossicità in atto
- prevenzione di tossicità a lungo termine
- miglioramento della aderenza
- interazioni farmacologiche

La ottimizzazione deve avere come obiettivo:

- vantaggio di salute per il paziente
- mantenimento della soppressione virologica

I criteri di scelta delle strategie di ottimizzazione devono comprendere:

- storia clinica del paziente (patologie HIV e non HIV correlate, HBV, nadir CD4)
- regimi terapeutici in atto e pregressi
- storia virologica del paziente in particolare: pregressi fallimenti virologici e presenza di mutazioni di resistenza .

La ottimizzazione può prevedere:

- regime a 3 farmaci con sostituzione del terzo farmaco. Vi sono numerosi studi che evidenziano la efficacia dello switch da inibitore proteasi (PI) a inibitore integrasi (INI) o inibitore non nucleosidico della transcriptasi (NNRTI), qualora vengano rispettati i criteri di scelta su esposti
- passaggio da un regime a 3 farmaci ad uno a 2 farmaci . Nella tabella 4 sono riportati i regimi che hanno dimostrato di mantenere la soppressione virologica con miglioramento della tossicità e della tollerabilità
- passaggio da un regime a 3 farmaci a monoterapia: attualmente la sola monoterapia con Darunavir800+Norvir100 è utilizzabile ed è considerata opzionale (CI) in casi particolari in quanto presenta un maggiore rischio di fallimento virologico

Tab.4 Regimi di ottimizzazione/semplicazione a 2 farmaci

Principio attivo	Regime	Nome commerciale	Raccomandazione/ Evidenza
Atazanavir/Cobicistat/ Lamivudina Atazanavir300+Ritona vir/ Lamivudina	ATV/COBI+3CT ATV300+RTV+3CT	Evotaz+Lamivudina Reyataz300/Norvir+ Lamivudina	AI (se da regime PI) BI (se da regime non PI)
Darunavir/Cobicistat/ Lamivudina Darunavir800+Ritona vir+ Lamivudina	DRV/COBI+3CT DRV800+RTV+3CT	Rezolsta+ Lamivudina Prezista800/Norvir+ Lamivudina	AI (se da regime PI) BI (se da regime non PI)
Dolutegravir/ Lamivudina	DTG+3TC	Tivicay + Lamivudina	BII
Darunavir/Cobicistat+ Rilpivirina Darunavir800+Ritona vir/+ Rilpivirina	DRV/COBI+RPV DRV800+RTV+RPV	Rezolsta+Edurant Prezista800+Norvir+ Edurant	CI
Dolutegravir/ Rilpivirina	DTG+RPV	Tivicay + Edurant	AI
Darunavir/Cobicistat Raltegravir Darunavir800+Ritona vir/+ Raltegravir	DRV/COBI+RAL DRV800+RTV+RAL	Rezolsta + Isentress Prezista800/Norvir+ Isentress	CI

Forza della raccomandazione: A, fortemente raccomandato; B, moderatamente raccomandato; C, opzionale

Livello dell'evidenza: I, uno o più studi clinici randomizzati e controllati; II, uno o più studi clinici osservazionali non randomizzati; III, opinione di esperti

Riferimenti bibliografici

- Linee Guida Italiane sull'Utilizzo dei Farmaci Antiretrovirali e sulla Gestione Diagnostico-Clinica delle Persone con Infezione da HIV-1. Edizione 2017/2018 (in press).
- European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 9. October 2017.
- Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. October 2017.
- INSIGHT START Study Group Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection *NEngl J Med* 2015; 373(9):795-807
- Yager J, Faragon J, McGuey L, et al. Relationship Between Single Tablet Antiretroviral Regimen and Adherence to Antiretroviral and Non-Antiretroviral Medications Among Veterans' Affairs Patients with Human Immunodeficiency Virus. *AIDS Patient Care STDs* 2017; 31:370-6.
- Cotte L, Ferry T, Pugliese P, et al. Effectiveness and tolerance of single tablet versus once daily multiple tablet regimens as first-line antiretroviral therapy - Results from a large french multicenter cohort study. *PLoS One* 2017; 12:e0170661.
- Sutton SS, Hardin JW, Bramley TJ, et al. Single- versus multiple-tablet HIV regimens: adherence and hospitalization risks. *Am J Manag Care* 2016; 22:242-8.
- Hanna DB, Hessel NA, Golub ET, et al. Increase in single-tablet regimen use and associated improvements in adherence-related outcomes in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 65: 587-96.
- Rockstroch JK, DeJesus E, Lennox JL et al. STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients: final 5-years results from STARTMRK. *JAIDS* 2013; 63(1):77-85.
- Raffi F, Rachis A, Stelbrink HJ on behalf of the SPRING-2 study group. Once daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomized, double-blind, non inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381(11):927-935
- Sax PE, Wohl D, Yin MT et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat and emtricitabine for initial treatment of HIV-1 infection: two randomized, double blind, phase 3, non inferiority trials. *Lancet* 2015; 385(9987):2606-2615
- Nelson MR, Elon RA, Cohen MJ et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1 infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96 week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials* 2013; 14(3):81-91
- Slama L, Landman R, Assoumou L et al. On behalf of the IMEA 040 DATA Study group. Efficacy and safety of once daily ritonavir-boosted atazanavir or darunavir in combination with a dual nucleoside(T)ide analogue backbone in HIV-1 infected combined ART naïve patients with severe immunosuppression: a 48 week non comparative, randomized, multicenter trial *JAC* 2016; 71: 2252-2261
- Raffi F, Babiker AG, Richert L et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral naïve adults infected with HIV-1; 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non inferiority trial *Lancet* 2014; 384: 1942-1951
- Bommenel T, Launay O, Meynard JL, et al. Comparative effectiveness of continuing a virologically effective first-line boosted protease inhibitor combination or of switching to a three-drug regimen containing either efavirenz, nevirapine or abacavir. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1869-77.

- Palella FJ, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014; 28:335-44.
- Borghetti A, Mondì A, Piccoli B, et al. Switching to lamivudine plus darunavir/r dual therapy in a cohort of treatment-experienced HIV-positive patients: the experience of an Italian centre. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19817.
- Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTI in virologically suppressed HIV-1 infected patients: 48 week results from a randomised trial (ATLAS M) *J Antimicrob Chemother* 2017; 72:1163-1171
- Pulido F, Legarde M, et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of HIV 1 viral suppression: randomised open label non inferiorità DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial *CID* 2017 .
- Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1878-85.
- Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, et al. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72:46-51.
- Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Phase III SWORD 1&2: switch to DTG+RPV maintains virologic suppression through 48 wks. In: Program and abstracts of the 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017; Seattle. Abstract 44LB.
- Joly V, Burdet C, Landman R, et al. Promising results of dolutegravir + lamivudine maintenance in ANRS 167 LAMIDOL trial. In: Program and abstracts of the 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017; Seattle. Abstract 458.
- Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Switching from a boosted protease inhibitor (PI/r) based regimen to a dolutegravir regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk or age ≥50 years is non-inferior and decreases lipids. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), July 23-26, 2017, Paris. Abstract TUAB0102.