

VALUTAZIONE DI HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT
DI DOVATO (DOLUTEGRAVIR/
LAMIVUDINA) NEL
TRATTAMENTO DEI PAZIENTI
HIV POSITIVI

AUTHORS' AFFILIATIONS

Claudio Mastroianni

UOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma.

Dario Cattaneo

UOSD Farmacologia Clinica, ASST-Fatebenefratelli Sacco, Milano.

Giuliano Rizzardini

Dipartimento Malattie Infettive 1, ASST-Fatebenefratelli Sacco, Milano.

Simone Marcotullio

ViiV Healthcare, Direzione Medica.

Franco Maggiolo

Unità Semplice di Patologie HIV correlate e terapie sperimentali, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo.

Umberto Restelli

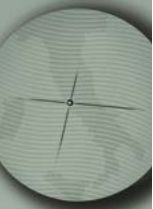
Center for Health Economics, Social and Health Care Management, LIUC - Università Cattaneo
School of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand.

Davide Croce

Center for Health Economics, Social and Health Care Management, LIUC - Università Cattaneo
School of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand.

Sofia Silvola

Center for Health Economics, Social and Health Care Management, LIUC - Università Cattaneo.



QIIPH - 2020, VOLUME 9, NUMBER 5

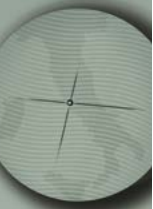
ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

PUBBLICAZIONE REALIZZATA CON IL CONTRIBUTO DI VIIV HEALTHCARE S.R.L.



Indice

	PREMESSA	1
1	CAPITOLO 1 EZIOLOGIA ED ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELL'INFEZIONE DA HIV <i>Claudio Mastroianni</i>	3
2	CAPITOLO 2 L'EVOLUZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE – DALLA HAART AL 2DR	
	▶ L'OPZIONE DELLE 2DR (TWO-DRUGS REGIMENS) NELLA GESTIONE DEL MEDICATION BURDEN <i>Dario Cattaneo, Giuliano Rizzardini</i>	13
	▶ IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI (RISULTATI DELL'INDAGINE 'POSITIVE PERSPECTIVE 2') <i>Simone Marcotullio</i>	24
3	CAPITOLO 3 DOVATO NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI HIV POSITIVI <i>Franco Maggiolo</i>	31
4	CAPITOLO 4 ASPETTI FARMACOECONOMICI DELL'UTILIZZO DI DOVATO NEL PAZIENTE CON HIV <i>Umberto Restelli, Sofia Silvola, Davide Croce</i>	47
5	CAPITOLO 5 CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI	61



QIIPH - 2020, VOLUME 9, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Premessa

Nell'ambito delle valutazioni delle tecnologie sanitarie, l'Health Technology Assessment (HTA) riveste un ruolo centrale, in quanto consente di analizzare gli effetti diretti e indiretti, a lungo e a breve termine di dispositivi, vaccini, farmaci, procedure e sistemi, sviluppati per risolvere problemi sanitari e migliorare la qualità della vita" [1].

L'HTA, grazie al suo approccio multidisciplinare consente di sintetizzare le principali evidenze sugli aspetti sanitari, sociali, economici, organizzativi, etici e giuridici legati all'uso di una tecnologia sanitaria in modo sistematico, metodico e trasparente, fornendo al decisore sanitario uno strumento in grado di supportare le decisioni in ambito di politiche sanitarie, renderle sicure ed improntate alla maggiore efficienza dei sistemi sanitari [2].

Oltre alla multidisciplinarietà, uno dei punti di forza delle valutazioni di HTA è la sistematicità e cioè quella capacità di riportare tutte le evidenze che riguardano diversi aspetti della tecnologia, descritti nei nove domini del core model di EUnetHTA e che riguardano: il problema di salute e l'uso corrente della tecnologia, le caratteristiche della tecnologia, la sicurezza, l'efficacia, i costi e la valutazione economica, gli aspetti etici, organizzativi, legati al paziente e sociali e, infine, legali [3].

Le valutazioni di HTA vengono quindi utilizzate a diversi livelli decisionali: a) macro in cui l'interlocutore è costituito dagli enti regolatori nazionali, le cui decisioni impatteranno prevalentemente sulla regolamentazione del mercato sanitario e

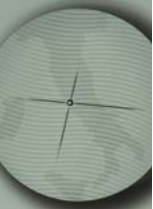
sull'allocazione di risorse per la gestione della salute della popolazione generale; b) meso, quindi a livello di management aziendale e a decisioni che guidano la prioritizzazione di uso delle risorse all'interno delle aziende sanitarie; c) micro, dove l'HTA ha invece un impatto sull'appropriatezza d'uso.

In tutti i casi l'HTA si configura come strumento di governance, perché consente di guidare in maniera razionale i sistemi sanitari e di supportare decisioni a vari livelli in termini di sanità pubblica [4,5].

Per ciò che concerne l'infezione da HIV, va considerato i profondi cambiamenti che hanno attraversato questa patologia negli ultimi decenni, che hanno portato una graduale cronicizzazione della malattia e quindi la necessità di rivederne l'approccio complessivo. In tal senso, l'arrivo sul mercato di nuove combinazioni a due farmaci, tra cui Dovato, associazione di dolutegravir e lamivudina, hanno portato significative novità sia nella gestione del paziente con HIV, consentendo di pensare alla riduzione del carico farmacologico a lungo termine, così come per i sistemi sanitari che hanno la necessità di modulare la presa in carico sul lungo periodo e quindi devono ottimizzare le risorse a disposizione. La valutazione HTA di Dovato ha quindi l'obiettivo di valutare come questo nuovo regime a due farmaci possa collocarsi nello scenario di cura attuale e qual è l'impatto per il sistema sanitario nazionale sotto il profilo della sostenibilità economica.

Bibliografia

- [1] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Health Technology Assessment. Disponibile su: <http://www.who.int/health-technology-assessment/about/healthtechnology/en/>.
- [2] EUnetHTA. Common questions. Disponibile su: Available at: <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73>.
- [3] EUnetHTA. HTA Core Model®. Disponibile su: <http://www.eunetha.eu/hta-core-model>.
- [4] Velasco Garrido M, Busse R. Health technology assessment. An introduction to objectives, role of evidence and structure in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2005.
- [5] Ricciardi W, Cicchetti A, Marchetti M. Health Technology Assessment's Italian Network: origins, aims and advancement. *Ital J Public Health* 2005;2(2):29-32.



QIIPH - 2020, VOLUME 9, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Eziologia ed aspetti epidemiologici dell'infezione da HIV

Claudio Mastroianni

1.1 INTRODUZIONE

Fin dalla descrizione originale nel 1981 di un insolito gruppo di casi di polmonite da *Pneumocystis carinii* e sarcoma di Kaposi in uomini precedentemente sani che avevano avuto rapporti sessuali con uomini (MSM), sono stati compiuti progressi sostanziali nelle conoscenze della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). La prova che un retrovirus era associato all'AIDS nel 1984 e lo sviluppo di un test sierologico diagnostico per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) nel 1985 sono serviti come base per lo sviluppo di test diagnostici accurati.

Inoltre, la gestione clinica di tale malattia è stata drammaticamente modificata con l'introduzione di farmaci antiretrovirali nel 1987 e rivoluzionata dalla terapia antiretrovirale di combinazione (ART) nel 1996. Nonostante l'assenza di una cura, la storia naturale della malattia è stata radicalmente modificata dalla terapia ART, e ora le persone con infezione da HIV in trattamento antivirale e senza altre comorbidità significative hanno un'aspettativa di vita che si avvicina a quella della popolazione generale [1].

1.2 EZIOLOGIA

L'agente eziologico dell'AIDS è un retrovirus [2,3]. Il virione dell'HIV-1 è di forma sferica, contiene un nucleo (core) elettrodenso di forma conica ed è avvolto in un involucro (envelope) lipidico, derivato dalla membrana della cellula ospite. Il core contiene: i) la proteina p24, che risulta l'antigene virale più facilmente rilevabile ed è il bersaglio degli anticorpi usati per la diagnosi dell'infezione da HIV; ii) la proteina del nucleocapside p7/p9; iii) due copie di RNA genomico; iv) tre enzimi virali (proteasi, trascrittasi inversa e integrasi). Il tutto è circondato da una proteina della matrice

chiamata p17, a funzione protettiva, che si trova subito al di sotto dell'involucro virale. Inserite nell'envelope si trovano due glicoproteine virali, essenziali per l'infettività: la gp120, che riconosce recettori e corecettori sulla cellula bersaglio e la gp41, proteina transmembrana associata non covalentemente alla gp120. Il genoma virale è costituito da due copie di RNA a singolo filamento (ssRNA) a polarità (+) di circa 9,8 Kb, il virus è, dunque, diploide. Al genoma è associata la nucleoproteina p7 (NC) ed altre proteine virali, quali la trascrittasi inversa p51 (RT), l'integrasi p32 (IN) e la proteasi p11 (PR). Il genoma contiene tre geni codificanti per le proteine strutturali, denominati Gag, Pol ed Env. (Fig. 5). Env codifica per la glicoproteina gp160 che viene poi scissa da una proteasi cellulare nelle glicoproteine dell'envelope. Pol codifica per la trascrittasi inversa, l'integrasi e la proteasi, mentre, Gag codifica per la proteina nucleocapsidica p24.

1.3 MODALITÀ DI TRASMISSIONE

L'infezione da HIV viene solitamente acquisita attraverso i rapporti sessuali, per via parenterale, prevalentemente tra i consumatori di droghe per via endovenosa e mediante la trasmissione verticale [4]. La trasmissione per via sessuale rappresenta oggi la modalità di trasmissione più comune dell'infezione da HIV. I rapporti sessuali non protetti dal preservativo, sia eterosessuale che omosessuale, permettono la trasmissione dell'infezione, che avviene attraverso il contatto tra le mucose e i liquidi biologici contenenti il virus (sangue, secrezioni vaginali, liquido pre-eiaculatorio, sperma) [5,6]. La trasmissione parenterale necessita del contatto con il sangue infetto del paziente sieropositivo e allo stato attuale avviene attraverso l'utilizzo promiscuo di siringhe tra tossicodipendenti per via endovenosa. Ci può essere una contaminazione accidentale che può avvenire nel corso di piccoli, interventi

chirurgici odontoiatrici, tatuaggi o applicazione di piercing. La trasmissione verticale (da madre a figlio) può avvenire durante la gravidanza, durante il parto, o con l'allattamento. L'uso della terapia antiretrovirale durante la gravidanza, al momento del parto e durante l'allattamento al seno ha ridotto in maniera significativa il numero annuale di nuove infezioni tra i bambini nati da madre sieropositiva nel mondo.

Il rischio di contrarre l'HIV varia comunque ampiamente a seconda del tipo di esposizione o comportamento (come condividere gli aghi o fare sesso senza preservativo) (tabella 1) e dipende dalla carica virale, presenza di altre malattie a trasmissione sessuale, fattori genetici o legati all'ospite. Alcune esposizioni all'HIV comportano un rischio di trasmissione molto più elevato rispetto ad altre esposizioni. Per alcune esposizioni, mentre la trasmissione è biologicamente possibile, il rischio è così basso che non è possibile indicarne un numero preciso. Potrebbe esserci una probabilità relativamente piccola di contrarre l'HIV quando si assume un comportamento a rischio con un partner infetto una sola volta, ma se ripetuto più volte, la probabilità complessiva di contrarre l'infezione dopo esposizioni ripetute è molto più elevata.

La storia naturale dell'infezione da HIV è caratterizzata da uno spettro estremamente ampio di manifestazioni, che vanno dalla fase acuta (infezione primaria) ad un periodo di latenza clinica fino alla fase di infezione cronica in cui con la deplezione delle cellule

CD4 si manifestano infezioni e/o neoplasie opportunistiche che caratterizzano l'AIDS conclamato.

L'infezione primaria o acuta da HIV si verifica entro 3-6 settimane dall'avvenuta esposizione e può essere del tutto asintomatica (30% dei casi) o manifestarsi con una sindrome di tipo simil-influenzale o simil-mono-nucleosica (50-70% dei casi). In questo caso sono presenti in maniera variabile febbre, adenopatie generalizzate, rash faringite, artromialgie, disturbi gastrointestinali e in alcuni casi anche sintomi neurologici. Anche la durata della sintomatologia è variabile da 1-2 settimane a qualche mese con risoluzione spontanea nella maggior parte dei casi [7].

Dopo l'infezione acuta, si verifica una fase di latenza clinica che corrisponde ad una riduzione della viremia per effetto della risposta immunitaria la cui durata può essere variabile ed è legata alla gravità dell'infezione primaria, alle caratteristiche dei virus infettanti, allo stato di immunità dell'ospite e all'uso di terapie antiretrovirali.

Dopo l'infezione acuta e la determinazione del set point virale, si verifica un periodo di infezione cronica da HIV caratterizzata da stabilità relativa del livello virale e un progressivo declino della conta delle cellule CD4. In assenza di terapia antiretrovirale (ART), il tempo medio dall'acquisizione dell'HIV a una conta delle cellule CD4 <200 cellule / microL è di circa 8-10 anni [8]. La maggior parte delle persone con HIV ha pochi o nessun sintomo prima di sviluppare una grave

TABELLA 1

RISCHIO STIMATO DI ACQUISIZIONE DI HIV PER SORGENTE DI ESPOSIZIONE		
EXPOSURE ROUTE		RISK PER 10,000 EXPOSURES TO AN INFECTED SOURCE (RISK)
Blood-borne exposure	Blood transfusion	9000 (9/10)
	Needle-sharing injection drug use	67 (1/150)
	Percutaneous needle stick	23 (1/435)
	Mucous membrane exposure to blood (eg, splash to eye)	10 (1/1,000)
Sexual exposure	Receptive anal intercourse	138 (1/72)
	Insertive anal intercourse	11 (1/900)
	Receptive penile-vaginal intercourse	8 (1/1250)
	Insertive penile-vaginal intercourse	4 (1/2500)
	Receptive or insertive penile-oral intercourse	0-4
Other	Biting, spitting, throwing body fluids (including semen and saliva), sharing sex toys	Negligible

immunosoppressione (quando il CD4 scende a <200 cellule / microL). Tuttavia, alcuni pazienti manifestano sintomi e segni generalizzati / non specifici come affaticamento, sudorazione o perdita di peso, infezioni cosiddette minori (herpes zoster, candidosi orale, leucoplachia orale). Inoltre, le persone con HIV in questa fase della malattia possono sviluppare una linfadenopatia generalizzata. Le complicanze più gravi e pericolose per la vita si manifestano più comunemente in soggetti con conta di CD4+ inferiore a 200 cellule/microL. La deplezione progressiva dei linfociti CD4+ è responsabile della comparsa delle patologie opportunistiche responsabili dell'AIDS. Va sottolineato che l'introduzione delle potenti terapie antiretrovirali di combinazione ha prodotto sostanziali benefici clinici ai soggetti con infezione da HIV, determinando la riduzione delle infezioni opportunistiche, il tasso di ospedalizzazione e di mortalità HIV-correlata. Pur tuttavia, la persistenza del cronico stato di attivazione immunitaria ha contribuito allo sviluppo di una varietà di patologie che influenzano negativamente il decorso clinico dei pazienti con infezione da HIV. È noto che l'infezione da HIV è caratterizzata non solo dallo sviluppo di un deficit immunitario, ma anche da un marcato e persistente stato di attivazione immunitaria. Lo stato di immunoattivazione può indurre al fallimento dell'omeostasi delle cellule T rendendo i CD4 più suscettibile alla diretta infezione da HIV e compromettendo la capacità rigenerativa del sistema immune. L'infiammazione cronica è coinvolta nella patogenesi di varie comorbidità (malattie cardiovascolari, osteoporosi, disfunzioni cognitive, patologie metaboliche, patologie renali) tipiche del soggetto anziano con progressivo fenomeno di immunosenescenza e invecchiamento precoce [8,9].

Quindi, riassumendo l'infezione da HIV può essere suddivisa in una fase acuta ed una fase cronica con o senza evidenza di patologie opportunistiche maggiori:

- L'infezione acuta sintomatica da HIV è caratterizzata da febbre, linfadenopatia, mal di gola, eruzione cutanea, mialgia/artralgia e mal di testa; tuttavia, molti pazienti con infezione da HIV primaria sono asintomatici. L'infezione precoce da HIV è caratterizzata da un periodo di replicazione virale rapida con livelli di RNA virale generalmente molto elevati.

Entro circa sei mesi dall'infezione, la viremia plasmatica raggiunge un livello stabile.

- L'infezione da HIV cronica è caratterizzata dalla stabilità relativa dei livelli virali e da un progressivo declino della conta delle cellule CD4 correlato al livello di viremia.
- Durante questa fase, molte persone con HIV sono asintomatiche, sebbene alcune possano avere linfadenopatia generalizzata o sintomi non specifici. Inoltre, alcuni quadri clinici associati all'HIV, come mugghetto, dermatite seborroica e infezioni da herpesvirus e papillomavirus umano, polmonite batterica e tubercolosi, si verificano nonostante una conta delle cellule CD4 >200 cellule/microL.
- Alcuni pazienti possono anche sviluppare condizioni di comorbidità (malattie cardiovascolari, malattie renali, osteoporosi, disfunzioni cognitive e alcune neoplasie maligne), che si manifestano in età relativamente più giovane rispetto agli individui senza HIV. Questi quadri morbosi sono correlati all'infiammazione cronica, attivazione immunitaria e immunosenescenza.
- Alcuni fattori virali e dell'ospite sono associati a un più rapido declino della conta dei CD4 e alla progressione verso l'AIDS. Allo stesso modo, il nadir dei CD4 è un fattore predittivo importante nello sviluppo sia della patologie opportunistiche che delle comorbidità non-AIDS correlate.

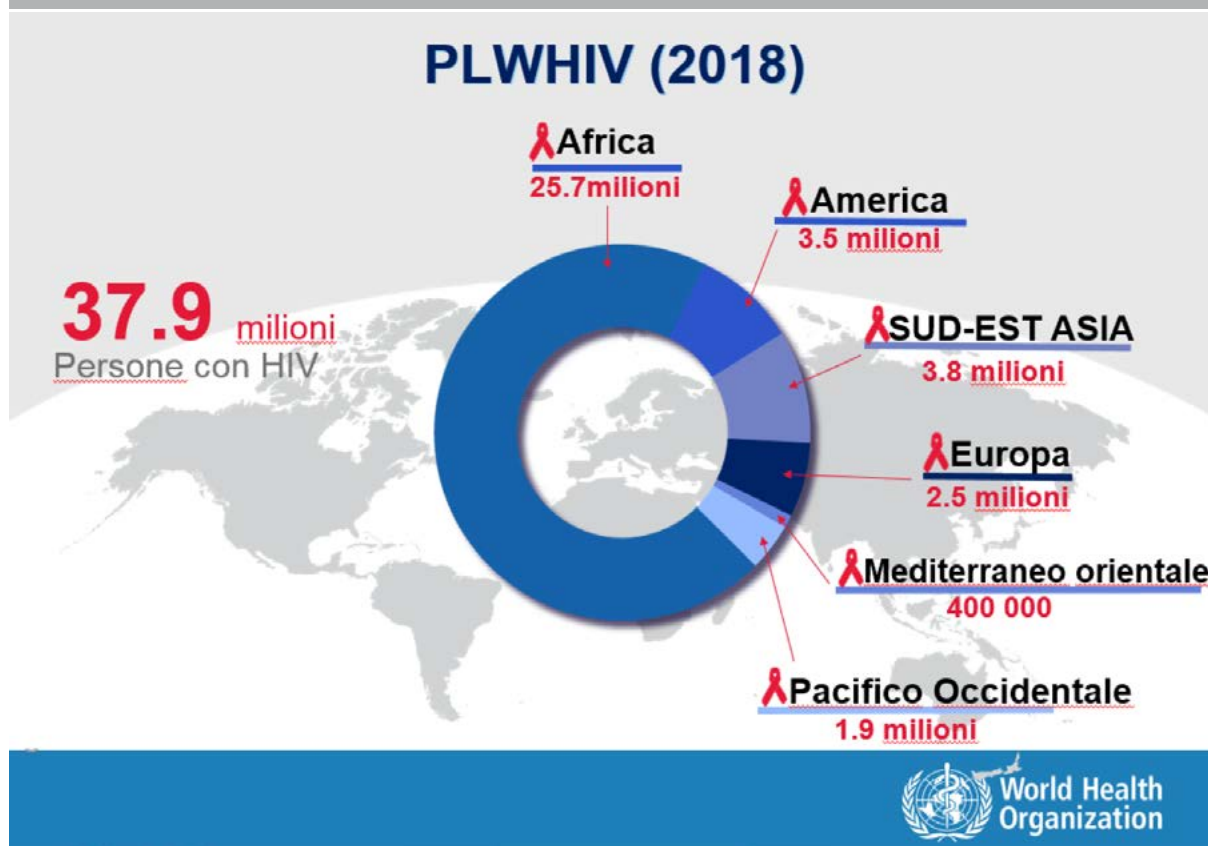
L'aspettativa di vita di una persona con HIV con soppressione virologica durante la ART si avvicina a quella della popolazione generale, anche se persiste uno stato di infiammazione cronica coinvolta nella patogenesi di varie comorbidità, quali malattie cardiovascolari, osteoporosi, disfunzioni cognitive, patologie metaboliche, patologie renali tipiche del soggetto anziano [10-12].

1.4 ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

A livello mondiale si stima che le persone con infezione da HIV (dati 2018) sono 37.9 milioni, di cui 36.2 milioni di adulti ed 1.7

FIGURA 1

NUMERO DI PERSONE CON INFEZIONE DA HIV (DATI UNAIDS)



Sorgente: UNAIDS/WHO

milioni di bambini (<15 anni) [13] (figura 1). Alla fine del 2018 sono deceduti di AIDS circa 800.000 persone. Nel 2018 si sono verificate nel mondo circa 1.7 milioni di nuove infezioni con una riduzione del 40% rispetto al 1997. Il continente africano è il più colpito con circa 25 milioni di casi pari al 68% della popolazione HIV positiva globale. Di tutte le persone che vivono con l'HIV, il 79% è a conoscenza del proprio stato di sieropositività, il 62% accede alla terapia antiretrovirale e il 53% è in una fase di soppressione virologica.

Per quanto riguarda l'Europa, secondo il rapporto "HIV/AIDS surveillance in Europe 2019", pubblicato a novembre 2019 dall'ECDC e dall'Ufficio europeo dell'OMS, nella Regione Europea dell'OMS (53 paesi) sono state segnalate 141.552 nuove diagnosi di HIV con un'incidenza di 16,2 casi per 100.000 abitanti [14]. Circa l'80% delle nuove diagnosi di HIV è stato segnalato nei Paesi dell'Est (111.550), il 16% nei Paesi dell'Ovest (23.483) e il 5% negli

Stati centrali (6.519). L'incidenza registrata nei Paesi dell'Est della Regione (44,8 casi per 100.000 abitanti) è molto più alta rispetto a quella registrata nei Paesi dell'Ovest (6 per 100.000) e nei Paesi del Centro (3,3 per 100.000) (figura 2).

La maggior parte delle nuove diagnosi da HIV sono state segnalate tra persone di età compresa tra 30 e 39 anni (35%) mentre la proporzione tra gli adolescenti e i giovani dai 15 ai 24 anni è del 9% e quella tra gli over 50 del 18%.

Dai dati emerge che la modalità di trasmissione attraverso rapporti eterosessuali è la più frequente (50%), seguita dai rapporti sessuali tra MSM (23%), dall'uso di sostanze per via iniettiva (12%) e dalla trasmissione verticale (0,6%) mentre nel 15% dei casi non si conosce la modalità.

Le diagnosi tardive rimangono una sfida per la Regione: esse rappresentano il 53% delle nuove diagnosi (con una conta delle cellule CD4 <350/mm³), di cui il 31% con un'infezione

allo stadio avanzato ($CD4 < 200/mm^3$). La percentuale di “late presenters” è maggiore tra PLWHIV che avevano contratto l’infezione per via eterosessuale (57%) e tra i consumatori di sostanze per via iniettiva (53%). Nel 2018, inoltre, sono stati diagnosticati 14.227 casi di AIDS, riferiti da 48 paesi della Regione, il che equivale a un rapporto di 2,0 ogni 100.000 abitanti. Il 76% di questi casi è stato segnalato nei Paesi dell’Est, con un rapporto di 10,5 per 100.000 abitanti, il 18% nei Paesi dell’Ovest (0,6 per 100.000) e il 16% nei paesi del Centro (0,4).

Per quanto riguarda l’Italia, i dati epidemiologici sull’infezione da HIV vengono diffusi a livello nazionale dal Centro operativo AIDS (CoA) dell’Istituto Superiore di Sanità, che dal 1984 raccoglie i dati relativi alle notifiche di AIDS e dal 2008 anche i dati relativi alle nuove diagnosi di infezione da HIV [15].

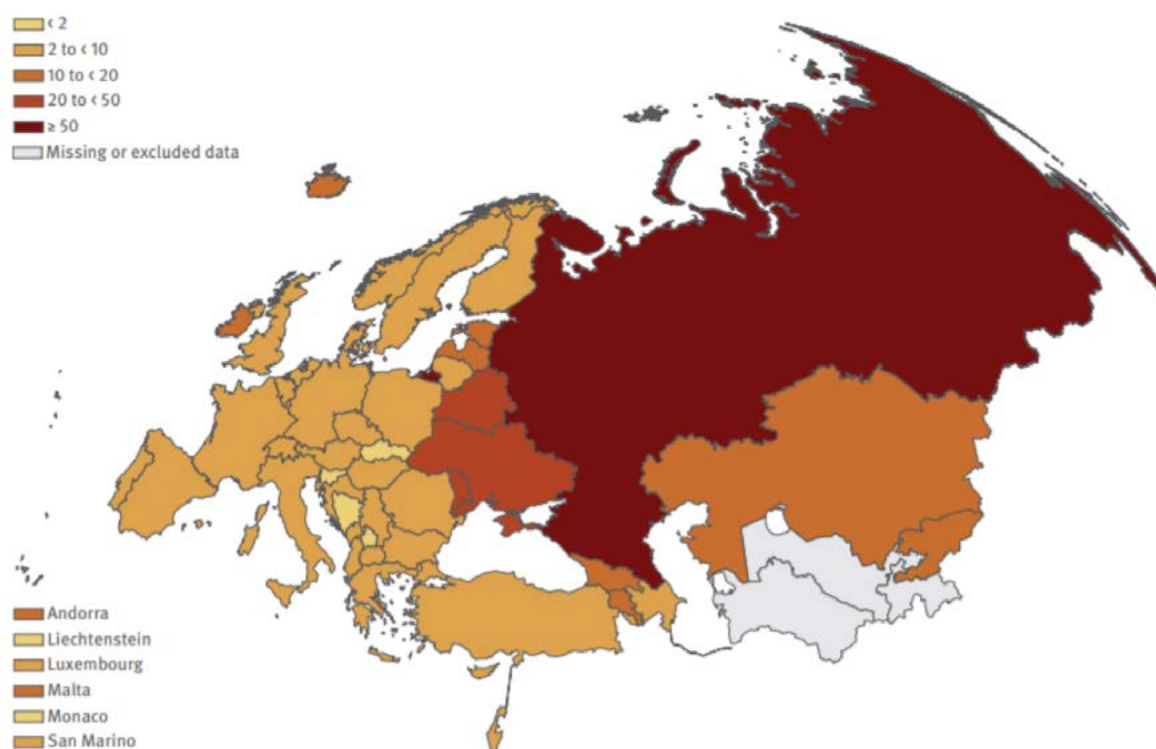
I dati riferiti del sistema di sorveglianza indicano che nel 2018 sono state riportate 2847 nuove diagnosi di infezione da HIV, pari a 4,7 nuovi casi per 100.000 residenti. Tra le Regioni con un numero di abitanti superiore al milione e

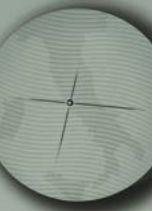
mezzo le incidenze più alte sono state registrate nel Lazio, Toscana e Liguria. L’Italia, in termini di incidenza delle nuove diagnosi HIV, si colloca lievemente al di sotto della media dei Paesi dell’Unione Europea (5,1 casi per 100.000 residenti). L’incidenza (casi/popolazione) delle nuove diagnosi di HIV è diminuita lievemente tra il 2012 e il 2015, mostrando un andamento pressoché stabile dal 2015 al 2017, mentre nel 2018 è stata osservata un’evidente diminuzione dei casi in tutte le regioni. Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2018 erano maschi nell’85,6% dei casi; l’età mediana era di 39 anni per i maschi e di 38 anni per le femmine. L’incidenza più alta è stata osservata tra le persone di 25-29 anni (11,8 nuovi casi ogni 100.000 residenti di età 25-29 anni) e 30-39 (10,9 nuovi casi ogni 100.000 residenti di età 30-39 anni); in queste fasce di età l’incidenza nei maschi è almeno 3 volte superiore a quelle delle femmine (figura 3). La maggioranza delle nuove diagnosi di infezione da HIV era attribuibile a rapporti sessuali non protetti, che costituivano l’80,2% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 41,2%; MSM 39,0%).

FIGURA 2

INCIDENZA DELLE DIAGNOSI DI HIV IN EUROPA (ECDC/WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE. HIV/AIDS SURVEILLANCE IN EUROPE 2018)

Map 1: New HIV diagnoses per 100 000 population, 2018





Inoltre, il 29,7% delle persone diagnosticate come HIV positive è di nazionalità straniera.

Il 37,8% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV è stato diagnosticato con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ μ L e il 57,1% con un numero inferiore a 350 cell/ μ L.

Nel 2018 sono stati diagnosticati 661 nuovi casi di AIDS pari a un'incidenza di 1,1 nuovi casi per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS è in lieve costante diminuzione ed il numero di decessi in persone con AIDS rimane stabile così come rimane costante negli ultimi anni la proporzione delle persone con nuova diagnosi di AIDS che scopre di essere HIV positiva nei pochi mesi precedenti la diagnosi di AIDS (figura 4).

Si stima che nel nostro paese circa 15.000 persone siano infette dal virus senza esserne consapevoli. Questi soggetti non diagnosticati e non in trattamento progrediscono verso la malattia e sono potenziale fonte inconsapevole di trasmissione.

La diagnosi precoce dell'infezione da HIV presenta dei benefici sia per il singolo individuo, in quanto permette il tempestivo inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) con riduzione

della mortalità e morbilità HIV-relate e conseguente allungamento dell'aspettativa di vita dei soggetti HIV-positivi, sia per la salute pubblica, perché la conoscenza del proprio stato di HIV positività comporta l'assunzione di comportamenti sessuali consapevoli. Con l'abbattimento della carica virale a seguito dell'inizio della cART si riduce, inoltre, la trasmissibilità dell'infezione (programma UNAIDS 90-90-90 per il controllo dell'epidemia a livello globale entro il 2020). Recentemente, lo studio Partner 2 ha dimostrato che le persone HIV positive in terapia antiretrovirale e con carica virale plasmatica non determinabile (HIV-RNA <50 copie/ml) non trasmettono l'infezione ai propri partner sessuali. Da qui l'affermazione ormai diffusa in tutto il mondo di U=U (undetectable=untransmittable), e il counselling in tal senso da parte di tutta la comunità scientifica. Purtroppo però in Europa circa 50% dei casi di infezione da HIV sono diagnosticati tardivamente (CD4 <350 cellule/mmc) e proprio tali persone sono la maggior fonte di contagio. In Italia, dai dati della coorte ICONA, circa il 60-65% delle persone con infezione da HIV arriva alla diagnosi con conte di CD4 <350 cellule/mmc e purtroppo tale percentuale non si è modificata negli anni.

FIGURA 3

PROPORZIONE DELLE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV PER CLASSE DI ETÀ E MODALITÀ DI TRASMISSIONE (2018)

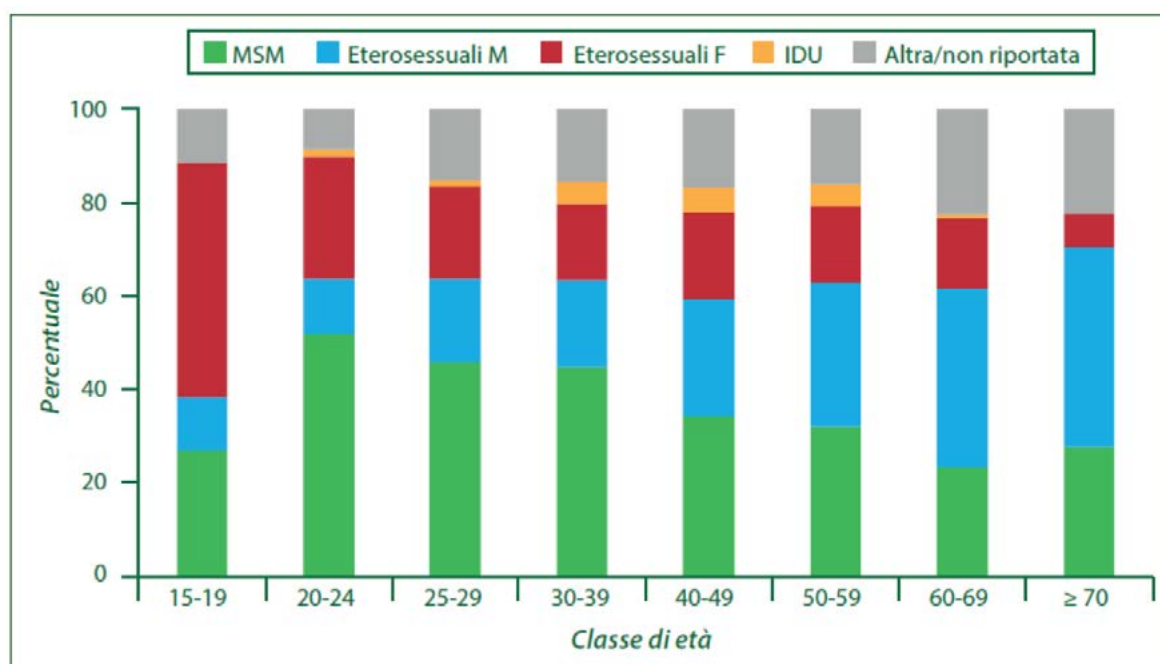
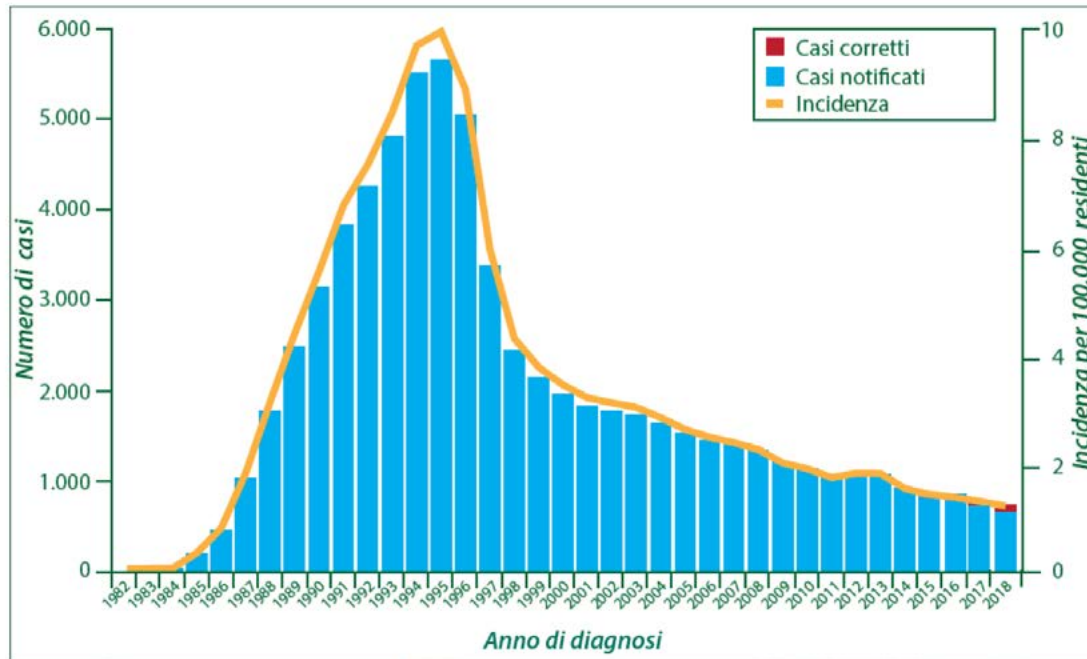


FIGURA 4

NUMERO DEI CASI DI AIDS E INCIDENZA PER ANNO DI DIAGNOSI, CORRETTI PER RITARDO DI NOTIFICA (1982-2018)



1.5 INVECCHIAMENTO DELLA POPOLAZIONE HIV+: IMPLICAZIONI EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE

I progressi della terapia antiretrovirale nelle ultime due decadi hanno ridotto drammaticamente la mortalità e morbidità correlata all'HIV. Di conseguenza, le persone con HIV vivono più a lungo, invecchiano e sviluppano comorbidità che sono tipiche delle popolazioni più anziane, le cosiddette non-communicable diseases (NCD). La comprensione dei cambiamenti nelle condizioni di comorbidità ha importanti implicazioni per la complessità e costi delle cure. Sebbene i meccanismi fisiopatologici delle NCD nel contesto della malattia da HIV non sono ancora stati sufficientemente compresi, è altamente probabile che sono coinvolti complesse interazioni tra i fattori di rischio tradizionali (es. fumo, esercizio fisico, dieta) e fattori di rischio HIV-specifici, come l'immunoattivazione e infiammazione cronica nonché le tossicità legate alla terapia a lungo termine antiretrovirale.

Già nel 2015 Smit M et al [16], utilizzando i dati della coorte Olandese ATHENA, hanno sviluppato un modello predittivo sulla base del quale nel 2010 i pazienti ultracinquantenni rappresentavano il 28% di tale coorte e gli

stessi nel 2030 saranno il 73%, con un 39% di ultrasessantenni ed un 12% di ultrasettantenni (figura 5). Il medesimo lavoro ha provato a definire l'impatto delle comorbidità e il modello prevede che entro il 2030 il 28% delle persone

FIGURA 5

PROIEZIONE DELL'ETÀ DELLA POPOLAZIONE HIV DELLA CORTE OLANDESE ATHENA TRA IL 2010 ED IL 2030

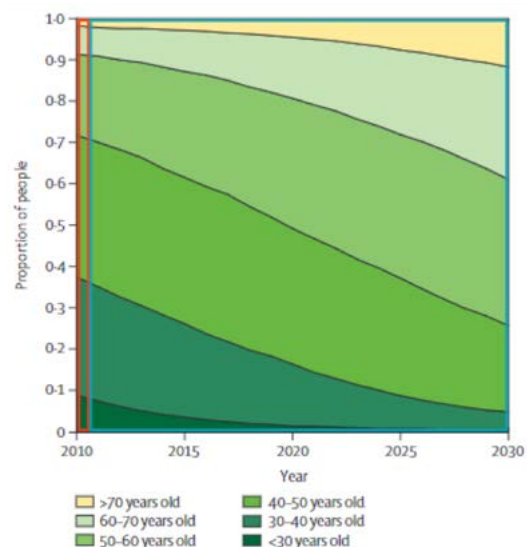
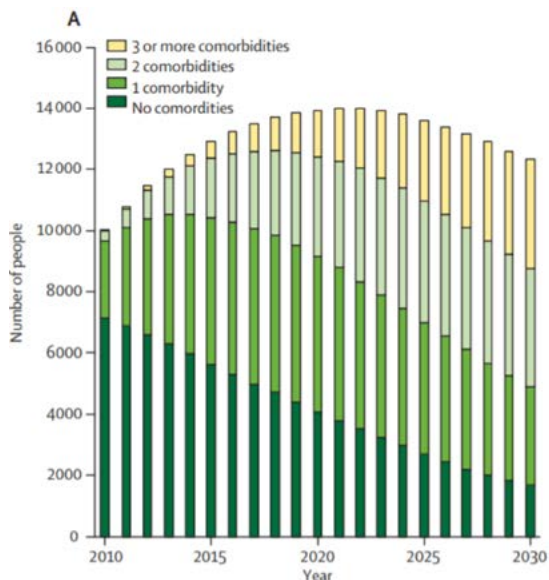


FIGURA 6

PROIEZIONE DEL NUMERO DI COMORBIDITÀ DELLA CORTE OLANDESE ATHENA TRA IL 2010 ED IL 2030



HIV+ svilupperà 3 o più comorbidity rispetto allo 0.3% del 2010 (figura 6).

In un'analisi successiva, sempre Smit et al. hanno applicato lo stesso modello predittivo in pazienti HIV+ nella coorte ICONA in Italia e in una coorte HIV+ in USA [17]. In particolare, sulla base di questo modello predittivo l'età media dei soggetti HIV+ aumenterà da 46 a 59 anni in Italia e da 49 a 58 anni negli USA, periodo 2015-2035. La percentuale di pazienti con più di 50 anni nella coorte ICONA e USA passerà, rispettivamente, dal 30% e 39% del 2015 al 76% e al 74% del 2035 e la proporzione di soggetti HIV+ con più di 65 anni dal 5.5% al 29.3% e dal 5.4% al 26.9%, rispettivamente (2015±2035) (figura 7). Inoltre la percentuale di persone HIV+ con più di 1 NCD si stima che salirà dal 64% e dal 71% nel 2015 all'89% e l'89% entro il 2035, nella coorte ICONA e

FIGURA 7

DISTRIBUZIONE DELL'ETÀ NELLE PERSONE HIV+ IN TERAPIA ARV IN ITALIA E USA, 2015-2035

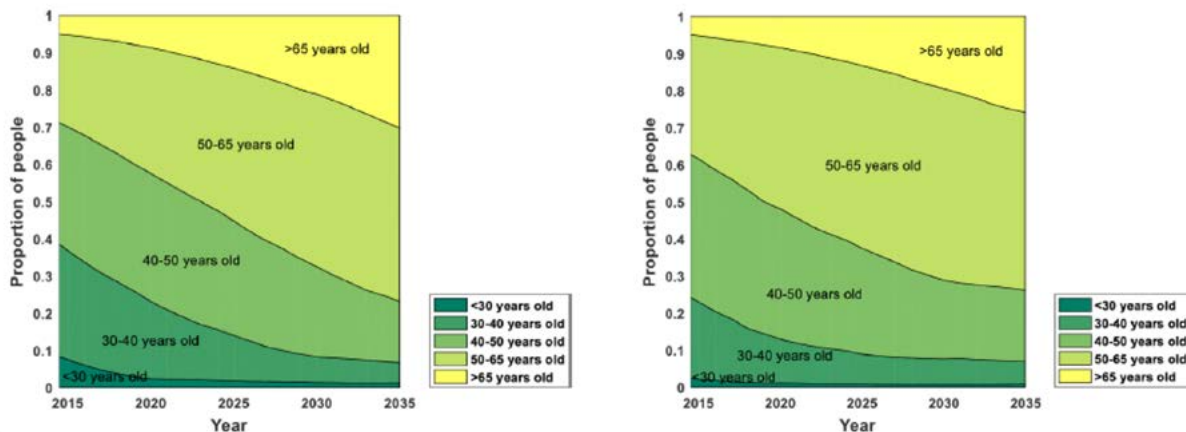
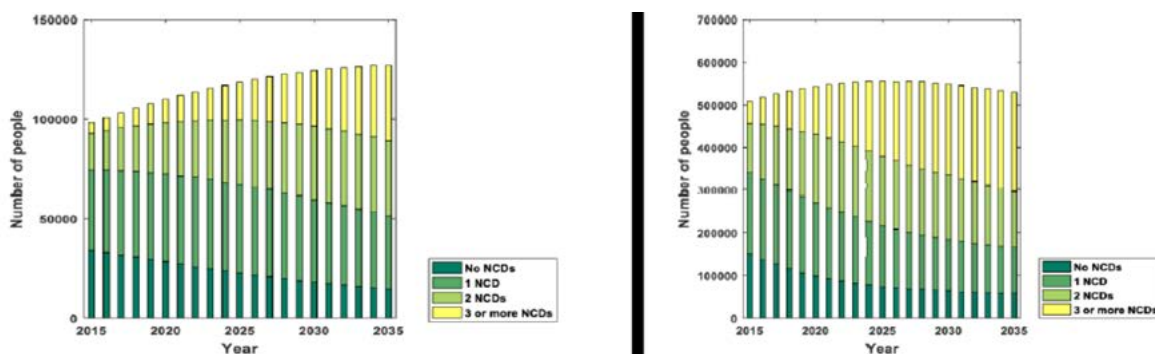


FIGURA 8

PROIEZIONE DELLE COMORBIDITÀ IN PERSONE HIV+ IN ITALIA E USA, 2025-2030



USA, rispettivamente (figura 8). Patologie determinanti in entrambi i paesi saranno le malattie cardiovascolari, (ipertensione, dislipidemie), diabete e tumori maligni. I costi della gestione delle NCD in proporzione al totale dei costi diretti dell'HIV aumenteranno dall'11% al 23% in Italia e dal 40% al 56% negli Stati Uniti nel 2015 ± 2035.

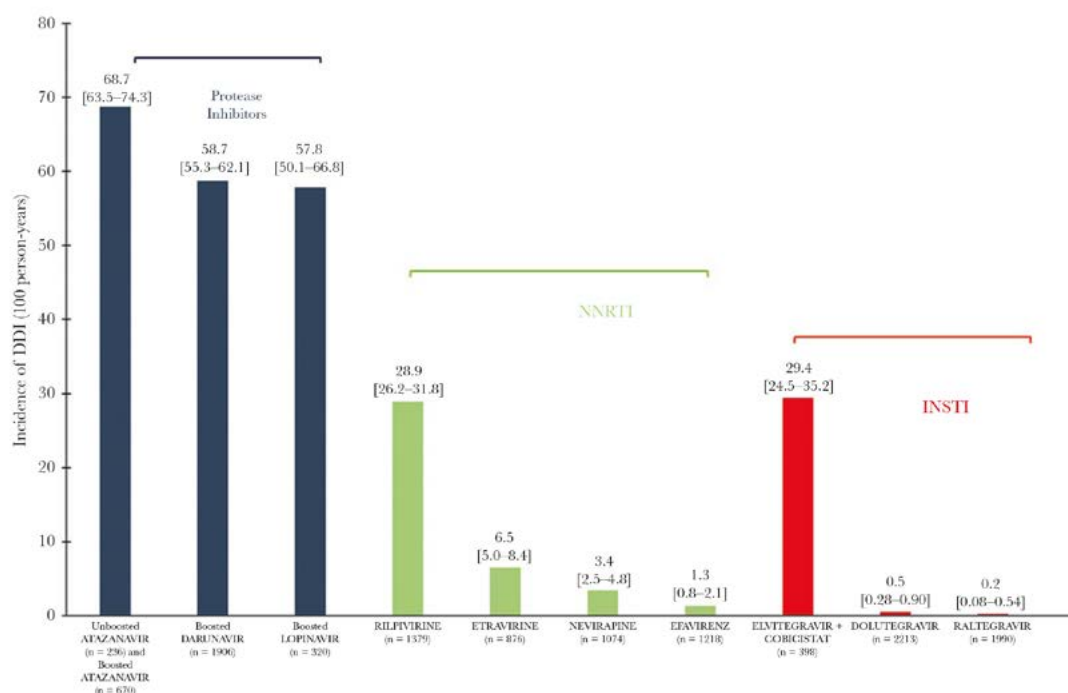
In definitiva, anche in Italia il peso delle comorbidità (NCD) nella popolazione HIV+ è notevolmente peggiorato in un arco di 10 anni, risultato questo dell'interazione tra invecchiamento della popolazione e malattia da HIV. Un'attenzione speciale deve quindi essere posta alla gestione e alla prevenzione delle comorbidità, con l'obiettivo di una loro diagnosi precoce ed un'adeguata selezione della terapia ART con l'obiettivo del miglioramento della qualità della vita nelle persone HIV+ [18].

Inoltre va considerato nella popolazione anziana il problema della cosiddetta triade iatrogenica: polypharmacy, interazioni farmacologiche e prescrizione di farmaci inappropriati. In uno studio su un database nazionale in Francia, è stato stimato che il costo addizionale delle interazioni farmacologiche nelle persone anziane in terapia antiretrovirale è pari a circa 2693 dollari per anno [19] (figura 9).

Peraltro il peso e la complessità delle multiple comorbidità e delle interazioni farmacologiche nella popolazione HIV+ anziana è stato ben analizzato anche nelle coorte Italiana GEPO in cui viene rimarcato come è necessario prevedere dei cambiamenti di gestione clinica e prescrizione di appropriati regimi terapeutici antiretrovirali che tengano conto dell'invecchiamento della popolazione HIV+ [20].

FIGURA 9

INCIDENZA PER 100 PERSONE/ANNO DELLE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE IN PERSONE CON ETÀ SUPERIORE AI 65 ANNI



Bibliografia

- [1] Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, Burchell AN, Cohen M, Gebo KA, Gill MJ, Justice A, Kirk G, Klein MB, Korthuis PT, Martin J, Napravnik S, Rourke SB, Sterling TR, Silverberg

MJ, Deeks S, Jacobson LP, Bosch RJ, Kitahata MM, Goedert JJ, Moore R, Gange SJ, North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive

- individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013;8(12):e81355. Epub 2013 Dec 18.
- [2] Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1993 Feb 4. 328(5):327-35.
- [3] Barre-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet* 1996;348:31-35.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report. <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html> (Accessed on August 08, 2018).
- [5] Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:921.
- [6] Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
- [7] Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989; 299:154.
- [8] Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* 2006; 368:489.
- [9] Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med* 2012; 20:101.
- [10] Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, et al. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med* 2017; 18:256.
- [11] Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73:39.
- [12] Greene M, Covinsky KE, Valcour V, et al. Geriatric Syndromes in Older HIV-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69:161.
- [13] <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>.
- [14] <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HIV-annual-surveillance-report-2019.pdf>.
- [15] Notiziario dell'Iss (Volume 32 - Numero 10 2019) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2018".
- [16] Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:810-8.
- [17] Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A, et al. Projections of noncommunicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: a modelling study. *PLoS One*. 2017;12:e0186638.
- [18] d'Arminio Monforte A, Diaz-Cuervo H, De Luca A. Evolution of major non-HIV-related comorbidities in HIV-infected patients in the Italian Cohort of Individuals, Naive for Antiretrovirals (ICONA) Foundation Study cohort in the period 2004-2014.
- [19] Demessine L, Peyro-Saint-Paul L, Gardner EM, Ghosn J, Parienti JJ. Risk and Cost Associated With Drug-Drug Interactions Among Aging HIV Patients Receiving Combined Antiretroviral Therapy in France. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Mar 22;6(3):ofz051. doi: 10.1093/ofid/ofz051. eCollection 2019 Mar.
- [20] Guaraldi G, Milic I, Mussini C. Aging with HIV. *Current HIV/AIDS Reports*. 2019; 6:475-481.



L'evoluzione della terapia antiretrovirale – dalla HAART al 2DR

2.1 L'EVOLUZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE: L'OPZIONE DELLE 2DR (TWO-DRUGS REGIMENS) NELLA GESTIONE DEL MEDICATION BURDEN

Dario Cattaneo, Giuliano Rizzardini

2.1.1 PREMESSA

Le terapie antiretrovirali attualmente disponibili, seppure estremamente efficaci, non consentono di ottenere l'eradicazione dell'infezione; il trattamento deve, quindi, essere continuato a tempo indefinito [1]. Di conseguenza, il paziente con infezione da HIV invecchia con la necessità di continuare ad assumere la terapia antiretrovirale, dovendo eventualmente modificare il proprio carico farmacologico per l'insorgenza di co-morbilità legate non tanto alla patologia infettiva ma all'ageing [2]. In questo scenario, la scelta (o la modifica) della terapia antiretrovirale assume una notevole importanza: idealmente essa dovrebbe essere *patient friendly* per favorire l'aderenza (che spesso si riduce nel paziente anziano), ridurre al minimo il rischio di interazioni farmacologiche (sempre più alto con l'aumentare dell'età e delle co-morbilità), e mantenere un ottimo profilo di tollerabilità (oltre che di ovvia efficacia) al fine di favorire una buona qualità della vita. Infine, non ultimo in termini di importanza, il regime antiretrovirale ideale dovrebbe avere un basso costo per i servizi sanitari regionali e nazionali [3].

I risultati degli ultimi trials clinici su HIV hanno fornito un solido razionale all'utilizzo di regimi 2DR (acronimo dall'inglese *2 drugs regimens*) sia nel paziente *experienced* sia nel paziente *naive* [4, 5]. Tali regimi rispondono a pieno ai requisiti sopra elencati, in termini di facilità d'uso, basso rischio di interazioni, ottimo profilo di tollerabilità e, non ultimo, basso costo.

Nel presente capitolo verrà inizialmente descritta l'evoluzione delle terapie

antiretrovirali degli ultimi anni, sottolineando quelli che sono i bisogni non soddisfatti dai regimi attuali a base di tre farmaci, che potrebbero trovare però beneficio dall'utilizzo dei regimi 2DR. Nella seconda parte del capitolo verrà valutato il profilo farmacologico di una delle 2DR oggi disponibili, nello specifico la combinazione a compressa singola contenente l'inibitore dell'integrasi dolutegravir e l'inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) lamivudina, cercando di enfatizzare le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di questi due farmaci anche rispetto alle altre molecole oggi in commercio.

2.1.2 L'EVOLUZIONE DI HIV: DA INFEZIONE POTENZIALMENTE FATALE A PATOLOGIA CON TRATTAMENTO CRONICO

La gestione dell'infezione da HIV ha subito nel tempo numerosi cambiamenti soprattutto perché la possibilità di trattare si è ampliata grazie alla disponibilità sempre maggiore di un numero di farmaci e strategie terapeutiche la cui efficacia e tollerabilità hanno fatto sì che l'infezione da patologia acuta, quasi sempre mortale negli anni '80, si sia trasformata oggi in patologia cronica consentendo uno dei maggiori successi della medicina contemporanea. Il dato più evidente è che in poco più di quindici anni, l'aspettativa di vita in un ipotetico paziente di 20 anni che iniziava la terapia antiretrovirale (ART) sia aumentata di circa 9 anni nelle donne e 10 anni negli uomini [6].

Attualmente, l'aspettativa di vita per PLHIV si sta approssimando sempre più alla media della popolazione generale sieronegativa; tuttavia, anche con il trattamento precoce e l'accesso alle cure, rimane un divario di circa 10-12 anni nell'aspettativa di vita [7]. Ciononostante, il controllo dell'infezione ha reso l'HIV una patologia cronica ed è stato calcolato che la durata media del trattamento antiretrovirale per ogni paziente sia di circa 40 anni [8].

I successi della terapia antiretrovirale nell'ultimo decennio

Nell'ultimo decennio, la disponibilità di una classe di farmaci come gli Inibitori dell'Integrasi virale (INI), caratterizzati da un ottimo profilo in termini di potenza, sicurezza, tollerabilità a breve e lungo termine e comodità di assunzione, ha contribuito notevolmente al successo della terapia antiretrovirale. In modo particolare, Dolutegravir (DTG), il primo INI di seconda generazione, ha consacrato questa classe come vera titolare degli schemi di trattamento di successo con un notevole contributo al raggiungimento di tassi di soppressione virologica oltre il 90% (HIV-RNA ≤ 50 copie/mL) (figura 1) [5, 9-14] scalzando dalla prima linea l'utilizzo degli NNRTI (*non nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), in modo particolare efavirenz dopo un primato durato molti anni. Attualmente, DTG è raccomandato come trattamento di prima scelta nella formulazione triplice (3DR), come terzo farmaco in associazione ad un backbone costituito da 2 *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI), come indicazioni delle Linee Guida sia

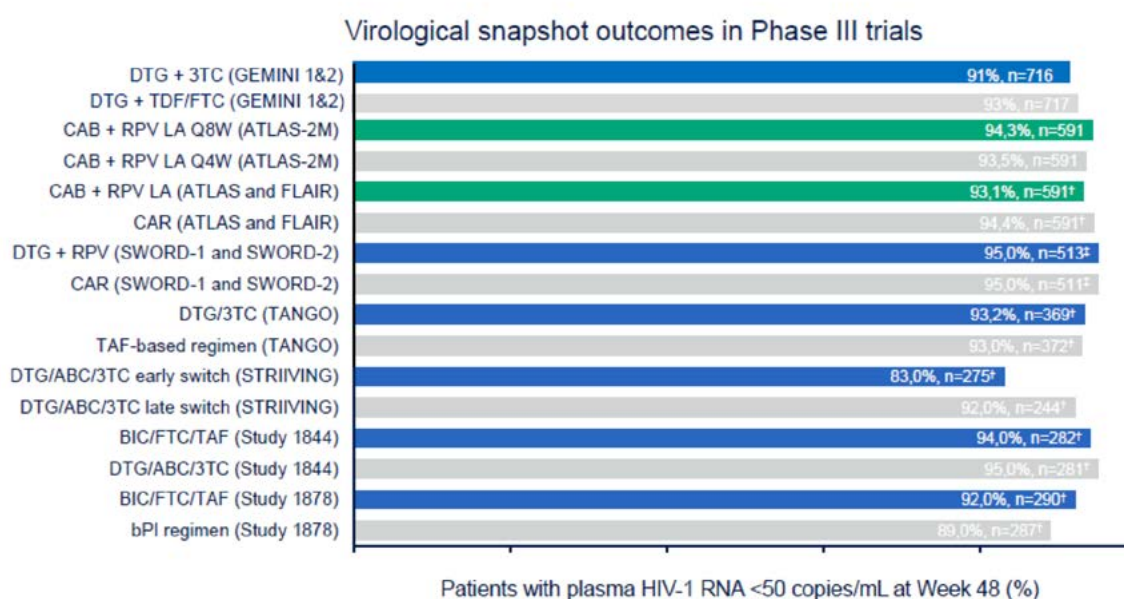
nazionali sia internazionali sia nei pazienti *naive* sia nello scenario delle ottimizzazioni in pazienti con HIV-RNA stabilmente non quantificabile [15,16,17].

2.1.3 BISOGNI NON SODDISFATTI DEI TRATTAMENTI ANTIRETROVIRALI ATTUALI

La terapia standard per il trattamento dell'infezione da HIV ad alta efficacia consiste tipicamente in regimi con dosaggio farmacologico quotidiano costituiti dall'associazione di 3 o 4 diversi farmaci che consente di prevenire la progressione della patologia e la ricorrenza del virus. Sebbene tali associazioni siano molto efficaci e generalmente ben tollerate, restano ancora alcune preoccupazioni sulla tossicità a lungo termine, dal momento che la terapia dovrà essere assunta per tutto il corso della vita del paziente e pertanto il miglioramento degli effetti collaterali complessivi potrà avere un impatto rilevante sulla tollerabilità e l'aderenza alla terapia [18]. Inoltre, la più lunga aspettativa di vita del paziente con HIV in terapia con le moderne ART è accompagnata da una frequenza più elevata di patologie

FIGURA 1

SUCCESSO VIROLOGICO NEI TRIALS CONTENENTI UN INI DI SECONDA GENERAZIONE NEI PAZIENTI NAIVE E EXPERIENCED [5,9,13]



*Figure is for illustration purposes only; the data presented are from different randomised Phase III studies and should not be directly compared
†ITT-E population; ‡ITT population

concomitanti (cardiovascolari, epatiche, renali, ossee e neoplastiche) [19]. Le eziologie di queste co-morbilità sono multifattoriali, tra le quali infiammazioni croniche, immuno-attivazione, età, fattori di rischio correlati allo stile di vita ma anche eventi avversi di alcuni farmaci antiretrovirali.

Mentre i progressi nel trattamento hanno notevolmente migliorato l'aspettativa di vita delle persone affette da HIV, rimangono dunque alcuni importanti bisogni da soddisfare. Il 70% degli oltre 1000 pazienti HIV+, arruolati in tutto il mondo, interpellati per un sondaggio ha espresso preoccupazione proprio sugli effetti a lungo termine dell'assunzione dei farmaci per l'HIV in termini di tossicità [20]. In questo ambito, la riduzione degli effetti collaterali a lungo termine e la possibilità di assumere i farmaci con modalità *long-acting* sono stati individuati come i due principali miglioramenti terapeutici più desiderati da considerare in prospettiva futura.

La riduzione del carico farmacologico in HIV

Sulla base delle considerazioni appena fatte, si evince quindi un bisogno ancora insoddisfatto nei nuovi regimi di trattamento, quale la capacità di ridurre le tossicità a lungo termine sopra citate, a volte irreversibili, pur continuando a garantire la soppressione virologica a lungo termine.

Inoltre, le multi-morbilità osservate nelle persone che invecchiano con l'HIV, richiedono spesso l'uso concomitante di altri farmaci, molti dei quali con significative interazioni farmacologiche con i farmaci antiretrovirali comunemente utilizzati [21]; le interazioni possono portare come conseguenza alla diminuzione dell'efficacia o delle terapie concomitanti o della stessa terapia ART con il risultato di un aumento di reazioni avverse/intolleranza a questi farmaci. Pertanto regimi ART efficaci, ma costituiti da un ridotto numero di principi attivi, contribuiranno a ridurre il carico farmacologico antiretrovirale quotidiano e le interazioni farmacologiche con i farmaci concomitanti assunti dal paziente, consentendo di continuare a trattare i pazienti efficacemente ed in sicurezza. L'utilizzo delle 2DR si sta ampliando proprio nella fascia di popolazione HIV più matura (>65 anni) e quindi più fragile, come evidenziato in coorti di studio specifiche, come la coorte GEPPPO (GERiatric

Patients living with HIV/AIDS: a Prospective Multidimensional cOhort Cohort): in pochi anni l'utilizzo delle 2DR è stato ampliato passando dal rappresentare una prevalenza del 25% nel 2015 al 43% nel 2018 [22-24]. Questi dati potrebbero essere interpretati come un tentativo di personalizzazione della HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy) in una coorte di pazienti anziani con numerose comorbilità e necessità di terapie concomitanti, in cui attraverso le 2DR si possono evitare gli effetti collaterali legati agli NRTI (TDF, ABC e TAF) e numerose possibili interazioni rischiose nonché diminuire il carico farmacologico, per cui si può affermare che l'utilizzo delle 2DR nei pazienti anziani può essere considerata una strategia di *deprescribing* da raccomandare.

Considerando il *burden* farmacologico di un paziente con HIV, che dovrà assumere una terapia antiretrovirale per tutta la vita, una combinazione 2DR, a due farmaci (invece di 3), è in grado di ridurre l'esposizione ai farmaci antiretrovirali con evidenti benefici per il paziente, tra cui la riduzione della tossicità, il miglioramento della tollerabilità a medio-lungo termine e della qualità di vita.

Supponendo una durata media stimata del trattamento a vita di 40 anni, un paziente trattato con un 2DR una volta al giorno, senza booster, riceverà la metà del numero di DDD dei pazienti trattati con tripla terapia (3DR) una volta al giorno e potenziati nel corso della loro vita. Inoltre, è sconcertante calcolare che un'esposizione cumulativa (DDD) ad HAART di 30 aa di 2DR viene raggiunta in soli 20 aa di 3DR e in 15 aa di 4DR (figura 2).

2.1.4 LO SVILUPPO CLINICO DI REGIMI ANTIRETROVIRALI 2DR

Lo sviluppo clinico di formulazioni antiretrovirali 2DR si basa sul seguente principio basilare: nessun paziente dovrebbe ricevere più farmaci del necessario.

Nell'arco degli anni, la HAART è progredita cercando di andare a soddisfare queste esigenze che sono cambiate nel tempo ma che ora rappresentano la sfida sostanziale (figura 3).

In questo senso, l'associazione di dolutegravir (DTG) + lamivudina (nota anche con la sigla 3TC), oggetto della presente valutazione di HTA, può rappresentare un'ottima opzione di associazione:

- Il DTG è un potente INI che mostra la

FIGURA 2

ESPOSIZIONE CUMULATIVA AD ARV (DDD): 30 AA DI 2DR = 20 AA DI 3DR = 15 AA DI 4DR

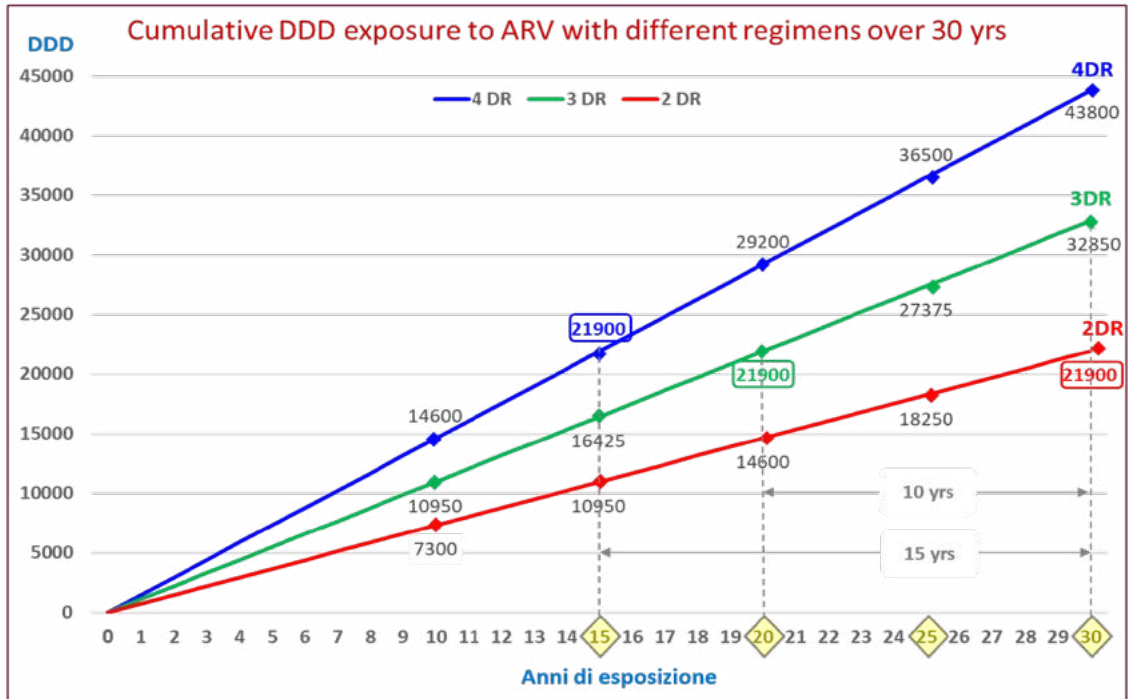
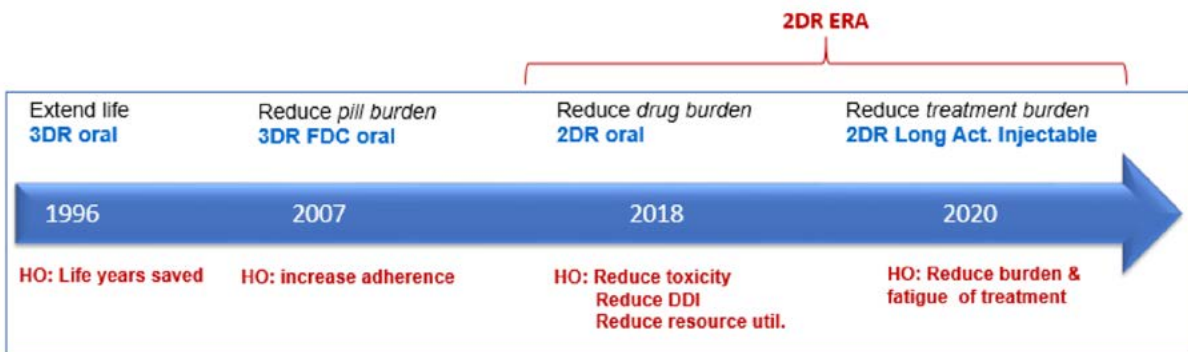


FIGURA 3

I REGIMI 2DR POSSONO RIDURRE LE CONSEGUENZE DI HIV SULLA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI



più ampia riduzione della carica virale in termini di efficacia e un'elevata barriera alla resistenza [25-27]. Inoltre, grazie al suo profilo metabolico, DTG non evidenzia molte delle frequenti interazioni farmacologiche associate ad altri farmaci comunemente assunti da pazienti sieropositivi [21]. Ad oggi, l'efficacia, la farmacocinetica, la sicurezza e il potenziale di interazione farmacologica di DTG sono stati valutati in un vasto programma di

- studi clinici di fase I-III [28,29].
- Il 3TC è un potente analogo nucleosidico della citidina con un ottimo profilo di tollerabilità e con comprovato profilo di sicurezza. Disponibile dal 1995, come agente singolo (EPIVIR™), è anche disponibile come parte di due prodotti FDC *backbone* (zidovudina/3TC, COMBIVIR™ e abacavir/3TC, KIVEXA™).

L'associazione DTG-3TC garantisce una nuova opzione di prima linea 2DR ben tollerata,

limitando il rischio di molte reazioni avverse comuni associato ad altri farmaci antiretrovirali. Questo regime potrebbe essere particolarmente utile per pazienti con co-morbilità, come patologie ossee o cardiovascolari, e fornisce vantaggi in termini di efficacia e tollerabilità, sul profilo di sicurezza a lungo termine, nonché nella facilità d'uso (come esaminato più avanti nel capitolo; per la descrizione dettagliata dei dati di efficacia e sicurezza degli studi clinici di DTG+3TC si rimanda al capitolo successivo).

2.1.5 FARMACOCINETICA DI DOLUTEGRAVIR E LAMIVUDINA

Le principali caratteristiche farmacocinetiche della combinazione a compressa singola dolutegravir/lamivudina sono riassunte in Tabella 1. L'emivita terminale per entrambi i farmaci è inferiore alle 16 ore: ciò implica che la condizione di equilibrio (*steady state*) viene raggiunta rapidamente, entro la quarta giornata dall'inizio della terapia, non necessitando di dosi di carico. Al contempo, tale valore di emivita garantisce il mantenimento di concentrazioni sistemiche ben al di sopra delle

minime concentrazioni inibenti per almeno 24 ore permettendo una singola somministrazione giornaliera [29].

Per quanto riguarda la fase di assorbimento, a differenza di quanto è stato osservato con altri farmaci antiretrovirali (per esempio con rilpivirina o elvitegravir), la coformulazione dolutegravir/lamivudina può essere assunta indifferentemente a stomaco vuoto o stomaco pieno; ciò rappresenta un innegabile vantaggio, in quanto non vincola il paziente ad assumere il farmaco al momento dei pasti principali (limitando il possibile disagio del paziente legato allo stigma per HIV).

Dal punto di vista distributivo, dolutegravir circola prevalentemente legato alle proteine plasmatiche (così come avviene per gli inibitori della proteasi per HIV) mentre lamivudina si lega prevalentemente agli eritrociti. I due farmaci differiscono anche per la penetrazione nel sistema nervoso centrale: per dolutegravir è stata riportata una penetrazione <1%, mentre per lamivudina la quota liquorale è decisamente superiore (30% aumentabile fino al 90-100% in presenza di meningite) [30].

La fase del metabolismo rappresenta sicuramente uno dei punti di maggiore

TABELLA 1

PRINCIPALI CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DI DOLUTEGRAVIR E LAMIVUDINA

CARATTERISTICHE	DOLUTEGRAVIR	LAMIVUDINA
Emivita terminale, ore	11-15	7-12
T_{max} ore	2.0-3.0	1-2
Legame alle proteine plasmatiche	>99%	35%
Transporto/distribuzione	Glicoproteina P, breast cancer resistance protein	Eritrociti (60%)
Metabolismo	Principalmente mediato da UGT1A1 (CYP3A, UGT1A3 and UGT1A9 rappresentano una via minoritaria di metabolismo)	Non citocromiale (trans-sulfoossidazione)
Eliminazione	Rispettivamente il 60% ed il 30% della dose eliminata attraverso le feci (immodificata) e le urine (principalmente nella forma glucuronidata)	Farmaco eliminato principalmente in forma immodificata (circa il 70% della dose eliminata per via urinaria)
Induzione metabolica	Nessuna	Nessuna
Inibizione metabolica	Nessuna	Nessuna
Induzione di trasportatori	Nessuna	Nessuna
Inibizione di trasportatori	Organic anion transporter 2 (OAT2)	Nessuna

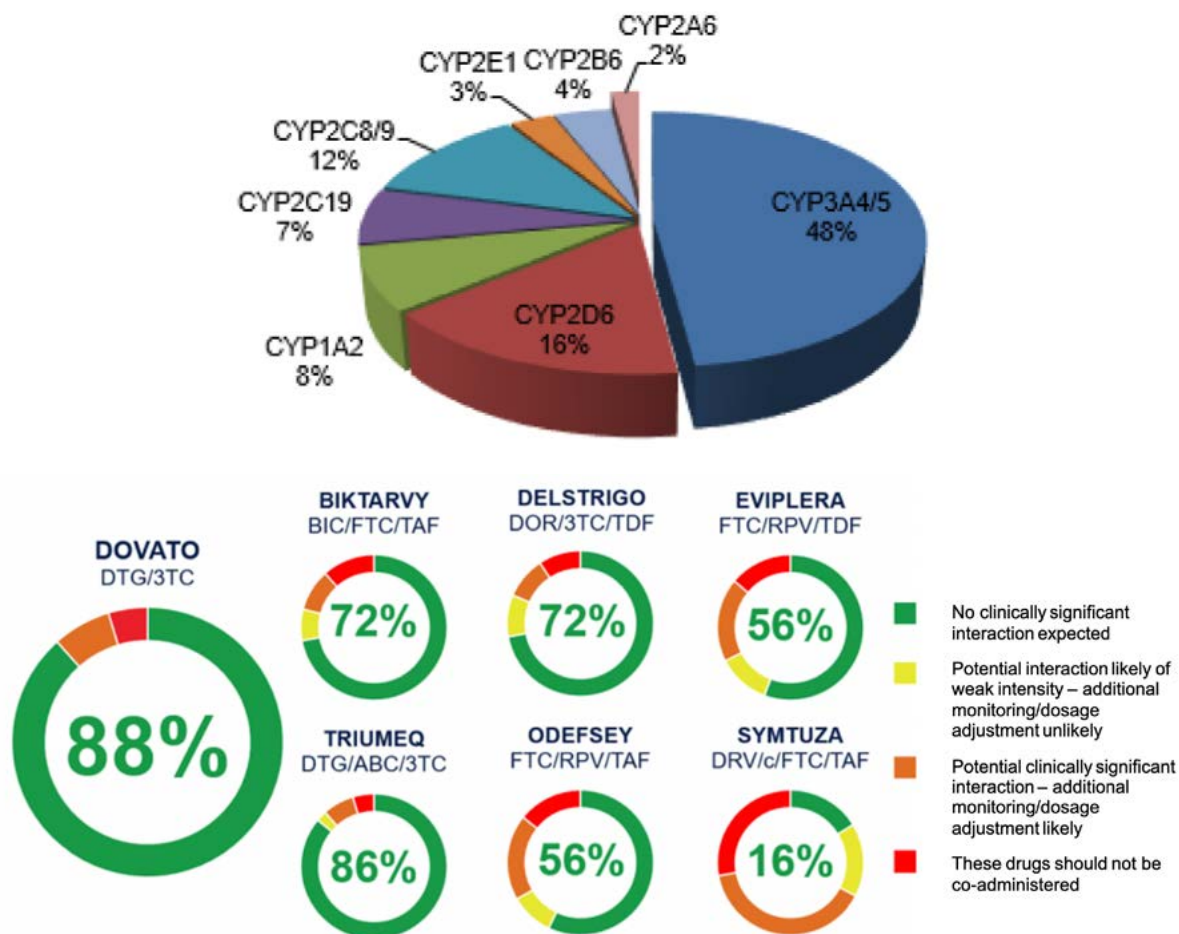
rilevanza per la coformulazione contenente dolutegravir/lamivudina. dolutegravir viene infatti principalmente metabolizzato (circa 80-90% della dose somministrata) da enzimi di fase II appartenenti alla classe delle glucuronosil transferasi (UGT) 1A1 (prioritaria), UGT1A3 e UGT1A9, mentre la quota rimanente viene biotrasformata da isoenzimi citocromiali della famiglia 3A (CYP3A4 e CYP3A5). Tale *pathway* metabolico viene condiviso da raltegravir (substrato esclusivo di UGT1A1), mentre per elvitegravir e bictegravir il contributo metabolico di CYP3A è sicuramente più considerevole (rispettivamente, 100% e 50%). In considerazione dell'elevato numero di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti

attribuite ad una modulazione dell'attività di CYP3A, si può identificare il seguente ordine crescente per rischio di interazioni legate all'utilizzo di inibitori dell'integrasi: raltegravir < dolutegravir < bictegravir < elvitegravir (figura 4). Quest'ultimo ha inoltre lo svantaggio di dover essere somministrato con cobicistat, un farmacopotenziante (o booster, si veda oltre per discussione sul tema) sviluppato per limitare il metabolismo ed aumentare la biodisponibilità di elvitegravir.

Le isoforme CYP3A sono responsabili anche del metabolismo di inibitori della proteasi di HIV e di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. Le differenze appena descritte nel profilo metabolico tra le classi

FIGURA 4

ISOFORME CITOCROMIALI COINVOLTE NEL METABOLISMO DI TUTTI I FARMACI IN COMMERCIO (SOPRA) E RISCHIO DI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE PER LE DIVERSE CLASSI DI ANTIRETROVIRALI (SOTTO) [16]



Adapted from EACS guidelines 2019

di antiretrovirali diventano particolarmente rilevanti quando si devono valutare le possibili interazioni farmacologiche con farmaci non-antiretrovirali (si veda paragrafo successivo) [21]. Lamivudina (così come avviene per altri NRTI) viene prevalentemente metabolizzata da enzimi non citocromiali [31].

Per quanto concerne la fase di eliminazione, dolutegravir viene eliminato prevalentemente (60%) per via fecale, mentre oltre il 70% di lamivudina viene escreto per via renale. In considerazione di questo ultimo fatto, la coformulazione contenente dolutegravir/lamivudina è sconsigliata in pazienti con clearance della creatinina < 50 mL/min.

Come detto nell'introduzione, gli inibitori dell'integrasi sono oggi considerati la classe di antiretrovirali di prima scelta; assume, quindi, particolare rilevanza la valutazione della variabilità farmacocinetica tra le molecole di questa classe. Studi di farmacocinetica, eseguiti direttamente nel paziente in condizioni di *real-life*, hanno evidenziato per dolutegravir una variabilità molto contenuta nei principali parametri farmacocinetici (concentrazione massima, concentrazione *trough* e AUC), quantificabile in circa il 25-50% [32, 33]. Tale variabilità è decisamente ridotta rispetto a quanto osservato con raltegravir o elvitegravir: per questi farmaci, nelle medesime condizioni citate per dolutegravir, è stata infatti osservata una variabilità superiore al 100% (verosimilmente legata a problemi formulativi nel caso di raltegravir ed alla mancata assunzione a stomaco pieno per elvitegravir). Al momento non sono ancora disponibili dati *real-life* per bicitegravir.

Meno dati sono disponibili sul profilo farmacocinetico di lamivudina in quanto, come per tutti gli NRTI (con l'esclusione di tenofovir), le concentrazioni sistemiche non sono indicative in quanto l'attività farmacologica è esplicita dalla forma polifosforilata non misurabile nella pratica clinica [34].

Interazioni farmacologiche riguardanti dolutegravir

Come anticipato nel paragrafo precedente, la quasi totale dipendenza di dolutegravir da un metabolismo mediato da UGT ne riduce notevolmente il rischio di subire interazioni farmaco-metaboliche che risultano invece molto più frequenti con altri antiretrovirali il cui metabolismo è mediato dalle isoforme

CYP3A. Come evidenziato in Tabella 2, vi sono comunque alcuni noti induttori enzimatici in grado di aumentare il metabolismo di dolutegravir (come rifampicina, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina e oxcarbazepina) [35, 36]. Queste interazioni possono essere facilmente gestite nella pratica clinica quotidiana somministrando una dose aggiuntiva di 50 mg dolutegravir a distanza di 12 ore dalla somministrazione della coformulazione dolutegravir/lamivudina [37]. Va comunque sottolineato che l'effetto degli induttori enzimatici sopracitati è stato evidenziato anche per gli altri inibitori dell'integrasi, così come per gli inibitori di proteasi di HIV. Studi recenti, eseguiti presso il servizio di *Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP)* dell'Ospedale Sacco, hanno confermato l'importanza di utilizzare una dose aumentata di dolutegravir in pazienti che assumono contemporaneamente rifampicina [38]; per contro non è stato osservato un effetto significativo di iperico sulla biodisponibilità di dolutegravir [39]. È stato inoltre confermato l'effetto induttivo di oxcarbazepina e carbamazepina; tuttavia in nessuno dei pazienti trattati con la singola somministrazione giornaliera di dolutegravir sono state misurate concentrazioni subterapeutiche di farmaco in presenza di questi due antiepilettici [37]. Complessivamente l'esperienza maturata in questi anni con il servizio GAP ha permesso di evidenziare come, avendo la possibilità di seguire un monitoraggio periodico delle concentrazioni di dolutegravir, sia spesso possibile mantenere una singola somministrazione giornaliera della coformulazione dolutegravir/lamivudina in pazienti che assumono induttori enzimatici (con la sola esclusione di rifampicina). Al momento, non è ancora noto il reale impatto clinico dell'interazione descritta tra dolutegravir e valproato. Recentemente è stato dimostrato che valproato determina uno spiazzamento del legame di dolutegravir alle proteine plasmatiche [40]; l'aumento della quota libera di farmaco favorirebbe l'eliminazione con conseguente riduzione dell'esposizione sistemica. Gli stessi autori hanno concluso che, molto probabilmente, questa interazione non sia clinicamente rilevante [41].

L'interazione tra dolutegravir (vale per tutti gli inibitori dell'integrasi) e cationi bi- o tri-valenti, viene gestita in ambito clinico semplicemente distanziando l'assunzione delle due classi di farmaci (si veda Tabella 1) [42, 43].

Dolutegravir non induce o inibisce l'attività degli enzimi di fase I e di fase II; ciò permette di escludere l'insorgenza di interazioni farmacometaboliche che vedano dolutegravir come possibile responsabile (*o perpetrator*). Per contro, è stata documentata un'attività inibitoria dose-dipendente del farmaco nei confronti di *organic cation transporter 2* (OCT2), una proteina transmembrana che regola il passaggio di xenobiotici (e di sostanze endogene come la creatinina) in diversi distretti, portando ad ipotizzare un possibile ruolo di dolutegravir come *perpetrator* di possibili interazioni legate alla fase distributiva [43]. Nello specifico, è stato ipotizzato che l'inibizione dell'attività di OCT2 a livello delle cellule tubulari possa determinare un accumulo sistemici di substrati con conseguente aumentato rischio di tossicità [44]. Per esempio, studi di farmacocinetica

eseguiti su volontario sano hanno dimostrato che la concomitante assunzione di dolutegravir determinava un aumento significativo delle concentrazioni di metformina (substrato per OCT2) [45,46]. Tuttavia, studi eseguiti nel paziente HIV, hanno dimostrato che la concomitante assunzione di metformina e dolutegravir non determinava modifiche significative nel controllo metabolico di tali soggetti (nessun effetto su glicemia, emoglobina glicosilata), mettendo in discussione la reale rilevanza clinica di tale interazione [47].

Con analogo meccanismo, è stata descritta una possibile interazione tra dolutegravir e dofetilide (farmaco non commercializzato in Italia). In questo caso, l'elevato rischio di tossicità legato al basso indice terapeutico del farmaco antiaritmico non permette la concomitante assunzione con dolutegravir.

TABELLA 2

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DOCUMENTATE PER LA COMBINAZIONE A COMPRESSA SINGOLA DOLUTEGRAVIR/LAMIVUDINA

FARMACO INTERAGENTE	MECCANISMO ALLA BASE DELL'INTERAZIONE E POSSIBILI IMPLICAZIONI CLINICHE
<i>Artesunato/amodiachina</i> <i>Artemetere/lumefantrina</i>	Questi antimalarici possono ridurre l'esposizione di dolutegravir; non è previsto alcun aggiustamento posologico
<i>Carbamazepina, Fenitoina, fenobarbital, Oxcarbazepina</i>	Questi antiepilettici riducono significativamente l'esposizione di dolutegravir; si consiglia di raddoppiare la dose di dolutegravir (50 mg bid)*
<i>Cationi bivalenti, trivalenti (calcio, ferro, magnesio)</i>	I cationi possono chelare dolutegravir riducendone l'assorbimento; si consiglia di assumere dolutegravir 2 ore prima o 6 ore dopo l'assunzione di prodotti contenenti cationi bivalenti/trivalenti
<i>Dofetilide</i> ^o	Dolutegravir reduce l'eliminazione renale di dofetilide con aumento di tossicità; non co-somministrare
<i>Iperico</i>	Iperico può ridurre l'esposizione di dolutegravir; si consiglia di raddoppiare la dose di dolutegravir (50 mg bid)*
<i>Metformina</i>	Dolutegravir può aumentare l'esposizione di metformina; considerare una eventuale correzione della dose di metformina quando si modifica la terapia antiretrovirale
<i>Rifampicina</i>	Rifampicina riduce l'esposizione di dolutegravir; si consiglia di raddoppiare la dose di dolutegravir (50 mg bid)*
<i>Sorbitolo, xilitolo, mannitolo, lactitolo, maltitolo</i>	Questi alcoli riducono l'esposizione di lamivudina; se possibile evitare la co-somministrazione. Se non evitabile, prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale di HIV
<i>Trimethoprim</i>	Trimethoprim aumenta l'esposizione di lamivudina; non è previsto alcun aggiustamento posologico
<i>Valproato</i>	La concomitante assunzione di valproato può ridurre l'esposizione di dolutegravir; non è previsto alcun aggiustamento posologico

*Poiché dolutegravir/lamivudina è una compressa a dose fissa, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir a distanza di 12 ore (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir; ^oNon commercializzata in Italia.

Per maggiori informazioni si consiglia di consultare la monografia di prodotto.

Interazioni farmacologiche riguardanti lamivudina

Lamivudina viene eliminata prevalentemente in forma immodificata (70%), con una quota minoritaria sottoposta a metabolismo non citocromiale: ciò determina un bassissimo rischio di subire interazioni farmaco-metaboliche [31,48]. Per contro, la molecola ha un'escrezione urinaria mediata da *multidrug and toxin extrusion1* (MATE1), un trasportatore espresso a livello dei tubuli renali. È stato dimostrato che la concomitante somministrazione di trimetoprim, un inibitore di MATE1, aumentava fino al 40% le concentrazioni plasmatiche di lamivudina senza determinare aggiustamenti posologici [49]. Non si può escludere che tale interazione possa diventare clinicamente rilevante in pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, questa evenienza ha valenza puramente teorica in quanto la coformulazione contenente dolutegravir/lamivudina è sconsigliata in pazienti con clearance della creatinina <50 mL/min [31]. Naturalmente i due principi attivi sono disponibili in commercio anche non co-formulati. In tal caso è possibile somministrare i due farmaci anche in pazienti con funzionalità renale ridotta [49,50].

Anche se con un meccanismo non ancora ben definito, è stato dimostrato che i diuretici osmotici a struttura alcolica (come sorbitolo, mannitolo, xilitolo, ecc) [51,52] possono ridurre l'esposizione di lamivudina; per questo motivo non dovrebbero essere somministrati in pazienti in terapia con la coformulazione dolutegravir/lamivudina.

L'importanza di regimi booster-free

Raltegravir, dolutegravir e bictegravir hanno una buona biodisponibilità dopo somministrazione orale, legata soprattutto (ma non solo) ad un limitato metabolismo mediato dalle isoforme CYP3A (rispettivamente, <5%, 10% e 50%). Conversamente, bictegravir ha un metabolismo che, per oltre il 90%, è mediato da CYP3A. Per questo, analogamente a quanto avviene con gli inibitori di proteasi di HIV, elvitegravir deve necessariamente essere somministrato con un farmacopotenziante, nello specifico cobicistat (per gli inibitori della proteasi è possibile somministrare anche ritonavir), al fine di raggiungere e mantenere

un'esposizione sistemica sufficiente ad inibire la replicazione di HIV [21].

L'utilizzo concomitante di cobicistat (o di ritonavir) rappresenta una limitazione nella popolazione generale, ma che risulta estremamente rilevante nel paziente anziano. Infatti, è ormai noto che le isoforme citocromiali CYP3A (la cui attività viene inibita da ritonavir e cobicistat) sono coinvolte nel metabolismo di circa il 40-50% di tutti i farmaci oggi in commercio. Ciò implica che l'utilizzo di un regime antiretrovirale *booster-based* determini un rischio rilevante per interazioni farmacologiche; tale rischio aumenta con l'aumentare del numero di farmaci coinvolti.

2.1.6 VALUTAZIONI FARMACODINAMICHE

L'attività farmacodinamica di una molecola può essere valutata in diversi modi. Un primo approccio può essere quello di tipo "clinico", che confronta l'efficacia di diversi regimi, farmaci, ecc all'interno di trials clinici randomizzati. Nel campo di HIV, gli studi pubblicati hanno dimostrato un'efficacia sostanzialmente confrontabile tra i diversi inibitori dell'integrasi (probabilmente legata all'utilizzo di studi con disegno di non inferiorità); tuttavia, in alcuni di questi è stata comunque documentata la superiorità di dolutegravir rispetto a raltegravir [53,54].

Una valutazione farmacodinamica più "fine" può essere quella che tiene conto del concetto di potenza: confrontando le dosi dei diversi inibitori dell'integrasi si può osservare che 50 mg di dolutegravir o di bictegravir (corrispondenti entrambi a 0.11mmoli) permettono di ottenere la stessa risposta clinica di 150 mg di elvitegravir (corrispondenti a 0.36 mmoli) e 800 mg di raltegravir (corrispondenti a 1.8 mmoli) [25]. In altre parole, per ottenere la stessa efficacia, si devono utilizzare quantità maggiori degli ultimi due farmaci rispetto ai primi due. Ciò permette di stabilire il seguente ordine decrescente di potenza: dolutegravir=bictegravir>elvitegravir>raltegravir.

Altri parametri farmacodinamici utilizzati in ambito infettivologico sono, rispettivamente, la concentrazione in grado di inibire il 50% di replicazione del virus (IC50), il quoziente inibitorio (fenotipico o genotipico) o la minima concentrazione inibente la replicazione del patogeno (MEC). Tali parametri assumono un

significato clinico rilevante quando vengono messi in correlazione con i relativi parametri farmacocinetici, come dettagliato di seguito.

Nei capitoli precedenti è stato sottolineato come, tra gli inibitori dell'integrasi, dolutegravir sia il farmaco associato ad una minor variabilità farmacocinetica rispetto a quanto osservato con raltegravir ed elvitegravir. Una elevata variabilità farmacocinetica associata ad un sott'esposizione del paziente al farmaco può infatti diventare un fattore di rischio per il fallimento alla terapia antiretrovirale. Tale rischio è tanto più elevato quanto minore è la differenza tra le concentrazioni sistemiche di farmaco ed il valore di MEC (se disponibile) o di IC50. Per esempio, il rischio di fallimento alla terapia antiretrovirale è minimo per dolutegravir in quanto questo farmaco ha concentrazioni *trough* medie di circa 1000-2000 ng/mL a fronte di valori di MEC o IC50, rispettivamente, di 100 o 64 ng/mL: ciò implica che variazioni nell'esposizione sistemica di dolutegravir anche superiori al 100-200% garantiranno comunque il mantenimento di concentrazioni ben superiori rispetto a quelle richieste per inibire HIV. Per contro, il rischio di fallimento alla terapia è sicuramente maggiore per farmaci come raltegravir ed elvitegravir, in cui è stato riportato che, in una percentuale significativa di pazienti, le concentrazioni possono scendere al di sotto dei valori minimi inibenti (rispettivamente 40 e 25 ng/mL) (figura 5).

Un altro parametro che può essere utilizzato per confrontare l'attività farmacodinamica tra i diversi inibitori dell'integrasi è rappresentato dall'emivita di dissociazione del farmaco al proprio bersaglio farmacologico. Un valore di emivita alto indica l'instaurarsi di un legame pseudo-irreversibile con il *target* farmacologico che determina un prolungamento dell'effetto terapeutico anche quando le concentrazioni scendano al di sotto dei valori di MEC (condizione che si può manifestare, per esempio, nel paziente con una scarsa aderenza alla terapia antiretrovirale). Studi *in vitro* hanno dimostrato il seguente ordine decrescente di emivita di dissociazione dall'integrasi: bictegravir (38h) > dolutegravir (16h) > raltegravir (5h) > elvitegravir (1.5h) [55].

Infine, un ultimo parametro farmacocinetico/farmacodinamico molto utile nella pratica clinica è la *forgiveness*, definita come la differenza tra la durata di un'azione terapeutica dopo assunzione del farmaco e l'intervallo tra due somministrazioni. In pratica, la *forgiveness* indica tempo in cui, nonostante non si assuma la terapia (per esempio per problemi di compliance), il paziente risulta comunque adeguatamente esposto, con concentrazioni superiori alle MEC. Per determinare la *forgiveness* di un farmaco vanno considerati sia parametri farmacocinetici (come l'emivita terminale; per farmaci come la lamivudina va considerata l'emivita della

FIGURA 5

DISTRIBUZIONE DELLE CONCENTRAZIONI DI INI RISPETTO AI RELATIVI VALORI DI IC50 (INDICATI DALLE LINEE TRATTEGGIATE) [37,65,66]

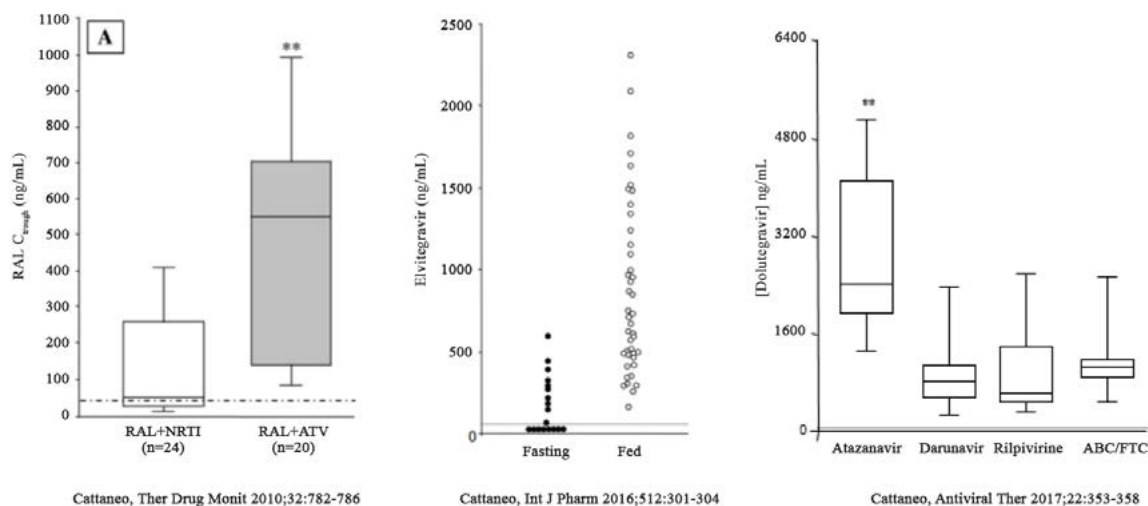
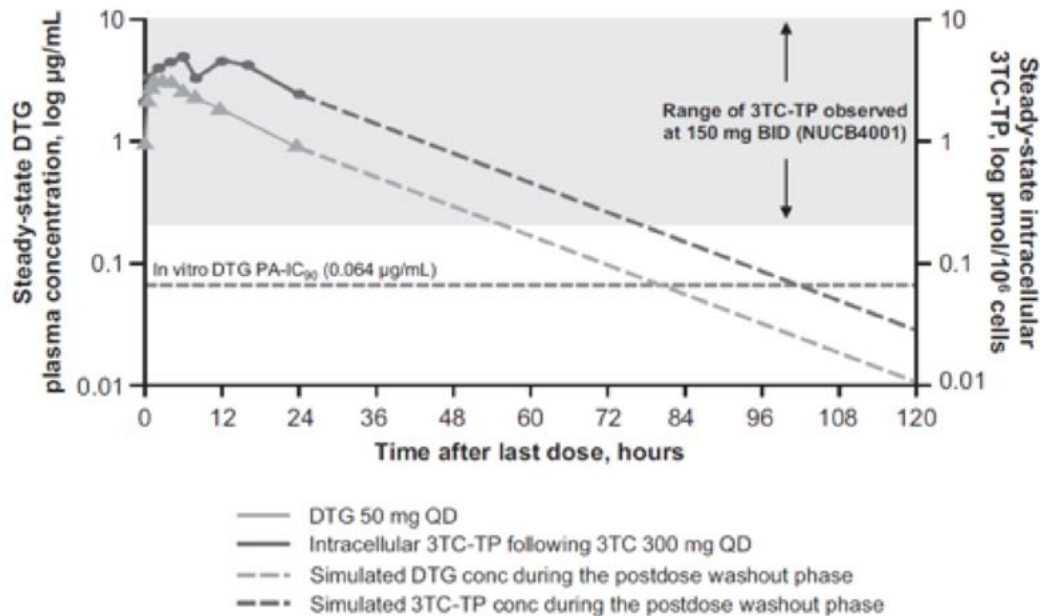


FIGURA 6

DTG E 3TC HANNO PROFILI PK COMPLEMENTARI [56]



forma attiva polifosforilata) sia parametri farmacodinamici (per esempio IC₉₀). Per la co-formulazione dolutegravir-lamivudina è stata stimata una *forgiveness* di circa 72-84 ore, un parametro superiore rispetto alle terapie contenenti raltegravir o elvitegravir (al momento non vi sono dati pubblicati sulla *forgiveness* di bictegravir) (figura 6) [56].

2.1.7 CONSIDERAZIONI FINALI

La popolazione HIV sta invecchiando: le stime attuali ci dicono che entro il 2050 più di una persona su tre avrà oltre sessantacinque anni, con patologie croniche legate all'ageing che richiedono una medicalizzazione rilevante [57, 58]. Di conseguenza, si dovranno sempre più frequentemente affrontare tutte le problematiche relative a *polypharmacy* e *polydoctoring*, tra cui la gestione delle interazioni farmacologiche, delle reazioni avverse di tipo iatrogeno, il *deprescribing* delle terapie (il *burden* anticolinergico è oggi uno dei fattori prognostici più rilevante per *outcome* sfavorevole a breve e lungo termine) e la *compliance* del paziente.

Questo scenario così complesso può trovare notevole giovamento dalla disponibilità di regimi antiretrovirali il più possibile semplici

in termini di *pill burden*, con un numero minimo di farmaci necessari, un basso rischio di interazioni e di tossicità. Sicuramente, la disponibilità di *single tablet regimens* (STRs) offre un vantaggio rispetto a regimi che prevedono più somministrazioni giornaliere [59]. Oggi vi sono diverse STR disponibili in commercio tutte con efficacia confrontabile (la valutazione dell'efficacia clinica delle STR esula dalla trattazione del presente documento). La somministrazione di una singola compressa/die facilita sicuramente la *compliance* del paziente; tuttavia, è importante differenziare le diverse STRs in base al numero ed alla tipologia di principi attivi presenti nella co-formulazione. Una prima distinzione va fatta in termini di numero di principi attivi: oggi abbiamo infatti STR che contengono da 2 a 4 antiretrovirali. Il numero di principi attivi è rilevante dal punto di vista delle possibili interazioni farmacologiche: è infatti noto dalla letteratura come esista un'associazione diretta tra il numero di farmaci somministrati e la probabilità che si possa manifestare una interazione [60]. Quindi, a parità di efficacia clinica e di numero di compresse da assumere al giorno, in un soggetto (non necessariamente solo anziano) con una *polypharmacy* rilevante, andrebbe utilizzata preferibilmente una STR che contenga il numero minore di farmaci

[61]. Altrettanto importante è la valutazione delle singole molecole presenti nella STR. In ordine di importanza, in un soggetto in politerapia, se possibile, andrebbero limitate (per non dire evitate) le STR che contengano dei *booster*, in quanto questa classe di farmaci è quella maggiormente associata al rischio di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. Esistono evidenze scientifiche consolidate che dimostrano come i regimi *booster-based* non solo aumentano il rischio di interazioni ma, soprattutto, aumentano il rischio di comparsa di effetti collaterali di tipo iatrogeno che possono richiedere l'accesso al pronto soccorso e/o l'ospedalizzazione [62]. Anche in questo caso i soggetti maggiormente a rischio sono gli anziani con co-morbilità. Scendendo di livello, nei soggetti anziani in politerapia, andrebbe limitato l'utilizzo di STR che contengano farmaci che possano impattare sui principali fattori di rischio associati all'età (per esempio tenofovir diprossil fumarato per il rischio di tossicità renale e ossea, abacavir per il possibile rischio di tossicità cardiovascolare, ecc).

Studi recenti eseguiti con combinazioni a due farmaci (dolutegravir/rilpivirina e dolutegravir/lamivudina) hanno fornito delle risposte importanti alle tematiche sopraelencate, dimostrando un'ottima risposta clinica (in termini di efficacia e tollerabilità) sia nella fase di mantenimento/ottimizzazione sia in quella di induzione, fornendo un solido razionale come base del cambio di paradigma terapeutico nella terapia del paziente HIV (non più regimi a tre farmaci ma a due) [11,63,64]. Certo, non tutti i pazienti HIV positivi sono candidabili, ci vorrà ancora un poco di tempo prima che i risultati si traducano in pratica clinica (in particolar modo per i pazienti naive), ma intanto il risultato è che al posto della terapia con tre farmaci al giorno, se ne potrebbe fare una che ne prevede soltanto due, di cui uno da anni, generico, fuori brevetto (lamivudina), riducendo non solo il peso degli effetti collaterali, considerato che si tratta di farmaci da prendere a vita, ma anche il costo per i sistemi sanitari.

Valutando complessivamente i dati forniti dalla letteratura, la combinazione a compressa singola dolutegravir/lamivudina risponde a tutti i requisiti sopra elencati trattandosi di una STR con due molecole di documentata efficacia, caratterizzate dal più basso potenziale per interazioni farmacologiche, un'elevata potenza ed un'ottima tollerabilità.

2.2 L'EVOLUZIONE DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE: IL PUNTO DI VISTA DEI PAZIENTI (RISULTATI DELL'INDAGINE 'POSITIVE PERSPECTIVE 2')

Simone Marcotullio

Assumere un regime terapeutico con meno farmaci antiretrovirali è un argomento percorso nelle scelte del paziente con HIV.

2.2.1 INTRODUZIONE

È ben noto come oggi, grazie alla disponibilità di farmaci antiretrovirali sempre più efficaci, tollerabili e di facile assunzione, l'aspettativa di vita delle persone con HIV sia notevolmente aumentata [67,68,69,70]; tuttavia, complice l'invecchiamento complessivo di questa popolazione, nonché l'infiammazione cronica dovuta alla presenza persistente del virus, è presente un rischio elevato di sviluppare comorbilità [71,72].

Non è secondario ricordarci questo punto di partenza, in quanto se da un lato è pur vero che, come in altre malattie croniche, la gestione dell'HIV va anche oltre il trattamento farmacologico, imponendo l'esplorazione di dimensioni di qualità della vita correlata alla salute, dall'altro affermare che il rapporto 'terapia-paziente' sia risolto con l'attuale standard di cura sarebbe miope e poco riflettente la realtà [73].

In questa sede è d'obbligo citare un noto articolo di letteratura che ha proposto che la qualità della vita correlata alla salute delle persone con HIV con viremia non rilevabile debba essere tra 'gli obiettivi alti' da perseguire nella strada della risoluzione di questa patologia sociale (il cosiddetto raggiungimento del 4° 90), legando il raggiungimento di questo obiettivo all'indagine e alla gestione di due domini: la qualità della vita auto percepita e proprio la valutazione delle comorbilità [74].

2.2.2 COSA PENSANO LE PERSONE CON HIV DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE?

Diverse indagini, pensate con le finalità più diverse, hanno esternato su questo tema [75,76,77]. Se da un lato i pazienti

complessivamente esprimono soddisfazione per la terapia antiretrovirale assunta, emerge comunque un minimo comune denominatore che vale la pena riportare proprio per fare comprendere come il tema sia attuale e sentito: circa la metà degli intervistati dichiara sempre, in coorti/campioni comunque in stato (auto-espresso) di benessere, una preoccupazione in merito alla tollerabilità delle terapie assunte, specie in una prospettiva di lungo termine. Inoltre, la richiesta di attenzione sulla gestione delle comorbidità e sugli effetti collaterali è trasversale nei vari paesi europei [77].

Nonostante il fatto che il tema sia bene noto e descritto, dati sulla relazione tra l'assunzione di farmaci e la qualità della vita, comprese le esperienze dei pazienti stessi, le loro preoccupazioni e quali priorità di trattamento hanno, sono scarsi o quantomeno non aggiornati con regolarità.

Tra i diversi obiettivi, anche per colmare in parte queste lacune nelle conoscenze si è svolta in 24 paesi europei una indagine tra l'aprile e l'agosto del 2019 [73]. Lo studio è stato condotto da ViiV Healthcare in collaborazione con un comitato consultivo multidisciplinare internazionale di esperti, comprendente persone con HIV, rappresentanti di associazioni di pazienti e medici di settore.

2.2.3 LO STUDIO POSITIVE PERSPECTIVE 2

Questo studio trasversale ha visto 2112 persone con HIV tra i 18 e gli 84 anni. Circa 600 persone in Nord America oltre 1000 nel continente europeo hanno contribuito a oltre i due terzi del campione in 15 paesi. In particolare, in Italia l'indagine ha coinvolto 120 pazienti (5,7% del totale) in terapia antiretrovirale e in questa sede portiamo all'attenzione del lettore alcuni aspetti dei dati italiani.

Per avere una omogeneità e una affidabilità del campione finale selezionato, vi sono stati campionamenti casuali su database ottenuti anche dal web, grazie alla collaborazione con alcune associazioni di pazienti. Vi è stata inoltre attenzione nel garantire la rappresentatività di tre gruppi specifici: persone con diagnosi recente, persone di età maggiore o uguale ai 50 anni, donne.

Queste alcune delle caratteristiche del campione italiano. Per l'80% maschi, per il 26% di età minore di 34 anni, per il 38% tra i 35 e i 49 anni, per il 36% maggiore o uguale ai 50 anni.

L'età media risulta essere di 43,4 anni, il tempo medio con diagnosi di HIV positività è di 11 anni, con un terzo dei rispondenti diagnosticati prima del 2006. Per il 58% il campione si dichiara omosessuale, per il 34% eterosessuale e per il 6% bisessuale. Il 98% ha dichiarato una scolarità alta (superiori/università) e l'80% risultava lavoratore. Da notare che, pur avendo il campione dichiarato un 21% di carica virale rilevabile, per i 3/5 esso si dichiara in buono stato di salute: il 42% dei maschi e il 25% delle donne non riporta comorbidità.

Convivenza con il virus: alcune prospettive

Il campione esprime una dinamicità nel quadro complessivo di atteggiamento nei confronti della vita: pur auto-riconoscendosi un buono stato di salute, è comunque alla ricerca di miglioramenti in generale. Oltre il 50% è in disaccordo con l'affermare una mancanza di progettualità a causa della propria età/anzianità e solo il 46% dichiara che l'HIV sulla propria vita ha un impatto negativo. Su questo quadro si innesta una solida percentuale (79%) di dichiaranti che vi è spazio per migliorare il modo con il quale la propria patologia è gestita e ben l'84% è crede che le future terapie anti-HIV miglioreranno il loro stato sia di salute in generale sia di benessere.

Atteggiamento, comportamenti e preoccupazioni nei confronti della terapia

Il 46% del campione assume una sola compressa al dì per il trattamento anti-HIV, ma solo il 31% dichiara di essere pienamente soddisfatto della terapia antiretrovirale attualmente assunta e non vede margini di miglioramento. I campi di miglioramento riguardano principalmente la sicurezza nel breve e lungo termine (47%), anche se il 31% vede nell'assunzione di meno farmaci (tra numero di antiretrovirali e somministrazioni 'non quotidiane', quindi a lento rilascio) un argomento ben chiaro e un bisogno da percorrere. La preoccupazione sulla sicurezza dei farmaci assunti si riflette in un preoccupante 15% che dichiara esplicitamente di non essere aderente per questa ragione. L'assunzione di terapie concomitanti per 'altra ragione' è un aspetto presente nel 76% del campione, così come l'attenzione alle potenziali interazioni

farmacologiche (47%) tra gli argomenti da tenere presente.

All'inizio del proprio percorso terapeutico, a parte l'efficacia (collegata nel 54% dei casi anche al fatto di non trasmettere l'infezione), l'altro parametro al quale il 60 % del campione ha dichiarato di aver prestato attenzione è l'assicurarsi che la terapia scelta fosse quella per la quale era minima la possibilità di sviluppo di effetti collaterali. Il 42% in quel momento ha riflettuto anche sulla tollerabilità di lungo termine e il 40% sulla compatibilità con l'assunzione di altri farmaci. Sempre in questo contesto di inizio del proprio percorso terapeutico, ben il 38% si è voluto sincerare di assumere il minor numero di farmaci antiretrovirale possibile.

Immaginando invece, dopo l'esperienza terapeutica avuta, di re-iniziare il proprio percorso terapeutico ("col senno di poi", ndr.), il campione dichiara che l'attenzione agli effetti collaterali sarebbe salita al 72%, alla tollerabilità di lungo termine al 64%, al 64% la volontà di ridurre al minimo il numero di farmaci antiretrovirali assunti. Da notare che, selezionando la sola popolazione diagnosticata da oltre 10 anni, tali percentuali diventano rispettivamente 77%, 62%, 72%.

Le ragioni del cambiamento di terapia antiretrovirale

Interrogati in merito alle ragioni dell'ultimo cambiamento di terapia antiretrovirale, il 56% dichiara di averlo fatto per ridurre la severità o la frequenza degli effetti collaterali, il 35% per ridurre il numero di compresse e il 29% il numero di farmaci antiretrovirali assunti. Riscontrato un 15% per probabili interazioni con altri farmaci assunti e/o da assumere e un 23% per fallimento virologico.

2.2.4 CONCLUSIONI

Nonostante il fatto che la maggioranza dei pazienti sia soddisfatto del regime terapeutico assunto, il fatto che molti dichiarino che ci sia spazio di miglioramento deve fare riflettere. La riduzione delle tossicità e la preoccupazione della tollerabilità a lungo termine sono argomenti diffusi, ma risultano di rilievo anche la volontà di ridurre i farmaci antiretrovirali del regime terapeutico. Questo argomento è stato tenuto in considerazione da una parte consistente del campione nell'ultimo cambio di terapia antiretrovirale.

Bibliografia

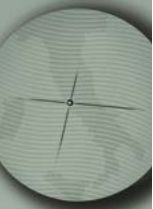
- [1] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017 Aug;4(8):e349-e356.
- [2] Edelman EJ, et al. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging* 2013;30:613-28
- [3] Kaplan-Lewis E, et al. Aging with HIV in the ART era. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34:384-397.
- [4] Cahn P, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): Week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2018; S0140-6736(18)32462-0; [e-pub ahead of print].
- [5] van Wyk J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciz1243. [Epub ahead of print].
- [6] Samji H, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada *PLoS One*. 2013 Dec 18;8(12).
- [7] Marcus JL, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Sep 1;73(1):39-46.
- [8] Nakagawa F, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS*. 2012 Jan 28;26(3):335-43.
- [9] Overton ET, et al. LONG-ACTING CABOTEGRAVIR + RILPIVIRINE FOR HIV MAINTENANCE: FLAIR WEEK 48 RESULTS #34 CROI 2020.
- [10] Overton ET, Orkin C, Swindells S, et al. Monthly long-acting cabotegravir and rilpivirine is non-inferior to oral ART as maintenance therapy for

- HIV-1 infection: Week 48 pooled analysis from the Phase 3 ATLAS and FLAIR studies. International AIDS Society 2019, Abstract MOPEB257.
- [11] Llibre JM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018 Mar 3;391(10123):839-849.
- [12] Trotter B, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. ;22(4):295-305. *Antivir Ther* 2017.
- [13] eacs et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2019.
- [14] Daar ES, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018.
- [15] DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents, December 2019.
- [16] EACS Guidelines Version 10.0 November 2019.
- [17] WHO Consolidated Guidelines on the Use of ARV Drugs for Treating and Preventing HIV Infection, July 2016.
- [18] Marcotullio S et al. Challenges in understanding the health related quality of life of people living with HIV: a 4th 90 measure in Italy. *JHA* 2018; 3(3): 57-61. DOI: 10.19198/JHA31453.
- [19] Guaraldi G, et al. Clinical implications of aging with HIV infection: perspectives and the future medical care agenda. *AIDS*. 2017 ;31 Suppl 2:S129-S135.
- [20] Marcotullio S, et al. EU Patient Experience & Views on Antiretroviral Treatment - Findings from the Positive Perspectives Study. EACS 2017, poster PE25/9.
- [21] Back D and Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy *Journal of the International AIDS Society* 2020, 23:e25449.
- [22] Guaraldi G, et al, DTG prescribing patterns in PLWH ≥65 yeras: the impact of 2DDR and weight gain Abs number 679, CROI 2020 Boston.
- [23] Nozza S, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPPPO cohort study *Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2879–2886.
- [24] Nozza S, et al., Update use INSTIs-based regimen in GEPPPO in 2018 HIV Drug Therapy Glasgow 2018, P153.
- [25] Min S, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011; 25:1737–45.
- [26] Cahn P 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 Aug 24;382(9893):700-8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61221-0. Epub 2013 Jul 3.
- [27] Tsiang, et al. Antiviral Activity of Bicitegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:7086–97.
- [28] Jakeman B, et al. Comparing the Frequencies of Contraindicated Drug-Drug Interactions Between Differing Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients. *Ann Pharmacother*. 2017 May;51(5):365-372.
- [29] Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) Tivicay, downloadable at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tivicay#product-information-section>.
- [30] Letendre SL, et al. ING116070: a study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naïve subjects. *Clin Infect Dis*. 2014 ;59:1032-7.
- [31] Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) Epivir, downloadable at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epivir>.
- [32] Cattaneo D, et al. Inter- and intra-patient variability of raltegravir pharmacokinetics in HIV-1-infected subjects. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Feb;67(2):460-4.
- [33] Cattaneo D, et al. Comparison of the in vivo pharmacokinetics and in vitro dissolution of raltegravir in HIV patients receiving the drug by swallowing or by chewing. *Antimicrob Agent Chemother*. 2012 Dec;56(12):6132-6.
- [34] Kumar PN, et al. Lamivudine for the treatment of HIV. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6:105-14.
- [35] Song I, et al. Effect of carbamazepine on dolutegravir pharmacokinetics and dosing recommendation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:665-70.
- [36] Dooley KE, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:21-7.
- [37] Cattaneo D, et al. Drug-Drug Interactions Between Antiretrovirals and Carbamazepine/Oxcarbazepine:

- A Real-Life Investigation. *Ther Drug Monit.* 2020 Apr;42(2):330-334.
- [38] Cattaneo D, et al. Dosing of dolutegravir in TB/HIV co-infected patients on rifampicin: twice is (always) better than once. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020 Mar 19. doi: 10.1097/QAI.0000000000002352. [Epub ahead of print].
- [39] Cattaneo D, et al No effects of Hypericum-containing complex on dolutegravir plasma trough concentrations: a case report. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Oct;75(10):1467-1468. doi: 10.1007/s00228-019-02714-0. Epub 2019 Jul 1. PubMed PMID: 31263918.
- [40] Prins H, et al. The valproic acid - dolutegravir drug-drug interaction is based on displacement of protein binding and unlikely to be clinically relevant EACS2019 (PE27/4).
- [41] Palazzo A, et al. Lower dolutegravir plasma concentrations in HIV-positive patients receiving valproic acid. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Dec 12. doi: 10.1093/jac/dkx461. [Epub ahead of print].
- [42] Song I, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2015;55:490-6.
- [43] Müller F, et al. Role of organic cation transporter OCT2 and multidrug and toxin extrusion proteins MATE1 and MATE2-K for transport and drug interactions of the antiviral lamivudine. *Biochem Pharmacol.* 2013;86:808-15.
- [44] Reese MJ, et al. In vitro investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor. *Drug Metab Dispos.* 2013;41:353-61.
- [45] Song IH, et al. The Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72:400-7.
- [46] Cattaneo D, et al. Dolutegravir and metformin: a clinically relevant or just a pharmacokinetic interaction? *AIDS.* 2018;32:532-533.
- [47] Gervasoni C, et al. How Relevant is the Interaction Between Dolutegravir and Metformin in Real Life? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75:e24-e26.
- [48] Johnson MA, et al. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36:41-66.
- [49] Takubo T, et al. Effect of trimethoprim on the renal clearance of lamivudine in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2000;52:315-20.
- [50] Nakatani-Freshwater T, et al. Effects of trimethoprim on the clearance of apricitabine, a deoxycytidine analog reverse transcriptase inhibitor, and Lamivudine in the isolated perfused rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;319:941-7.
- [51] Adkison K, et al. Effect of Sorbitol on the Pharmacokinetic Profile of Lamivudine Oral Solution in Adults: An Open-Label, Randomized Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103:402-408.
- [52] Choi SY, et al. Effects of Sorbitol on the Pharmacokinetics of Lamivudine Solution and the FDA's Decision to Increase the Dose of Lamivudine Solution for Pediatric Patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104:785-787.
- [53] Cahn P, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013;382:700-8.
- [54] Raffi F et al., Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013 Mar 2;381(9868):735-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61853-4. Epub.
- [55] Podany AT, et al. Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56:25-40.
- [56] Boffito M, et al. Perspectives on the Barrier to Resistance for Dolutegravir + Lamivudine, a Two-Drug Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2020 Jan;36(1):13-18.
- [57] Smith JM, et al. The challenge of polypharmacy in an aging population and implications for future antiretroviral therapy development. *AIDS.* 2017;31 Suppl 2:S173-S184.
- [58] Smit M et al. Projections of non-communicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: A modelling study *PLoS ONE* 12(10): e0186638. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186638>.
- [59] Bollen P, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dolutegravir used as a single tablet regimen for the treatment of HIV-1 infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14:1457-72.
- [60] McNicholl IR, et al. A Pharmacist-Led Program to Evaluate and Reduce Polypharmacy and Potentially Inappropriate Prescribing in Older HIV-Positive Patients. *Pharmacotherapy.* 2017; 37:1498-1506.
- [61] Smit M et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jul;15(7):810-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00056-0. Epub 2015 Jun 9.
- [62] Negro E, et al. Aging in HIV-Infected Subjects: A New Scenario and a New View. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:5897298.
- [63] Rossetti B, et al. Current and emerging two-drug approaches for HIV-1 therapy in ART-naïve and ART-experienced, virologically suppressed patients.

- Expert Opin Pharmacother. 2018;19:713-738.
- [64] Soriano V, et al. Dual antiretroviral therapy for HIV infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:923-932.
- [65] Cattaneo D, et al. When food can make the difference: The case of elvitegravir-based co-formulation. *Int J Pharm.* 2016 Oct 15;512(1):301-304.
- [66] Cattaneo D, et al. Novel Antiretroviral Drugs in Patients with Renal Impairment: Clinical and Pharmacokinetic Considerations. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017;42:559-572.
- [67] Shiels MS, Chernyavskiy P, Anderson WF, Best AF, Haozous EA, Hartge P, et al. Trends in premature mortality in the USA by sex, race, and ethnicity from 1999 to 2014: an analysis of death certificate data. *Lancet* 2017;389(10073):1043-54.
- [68] Lesko CR, Cole SR, Hall HI, Westreich D, Miller WC, Eron JJ, et al.; CNICS Investigators. The effect of antiretroviral therapy on all-cause mortality, generalized to persons diagnosed with HIV in the USA, 2009-11. *Int J Epidemiol* 2016;45(1):140-50.
- [69] Trickey A, May MT, Vehreschild J-J, Obel N, Gill MJ, Crane HM, et al.; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017;4(8):e349-56.
- [70] Trickey A, May MT, Vehreschild J, Obel N, Gill MJ, Crane H, et al.; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Cause-Specific mortality in HIV-positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy. *PLoS One* 2016;11(8):e0160460.
- [71] Maggi P, Santoro CR, Nofri M, Ricci E, De Gennaro N, Bellacosa C, et al. Clusterization of comorbidities and multi-morbidities among persons living with HIV: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):555.
- [72] Rodriguez-Penney AT, Iudicello JE, Riggs PK, Doyle K, Ellis RJ, Letendre SL, et al.; HIV Neurobehavioral Research Program HNRP Group. Comorbidities in persons infected with HIV: increased burden with older age and negative effects on health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2013; 27(1):5-16.
- [73] Okoli C, de los Rios P, Eremin A, Brough G, Young B, Short D. Relationship Between Polypharmacy and Quality of Life Among People in 24 Countries Living With HIV. *Prev Chronic Dis* 2020; 17:190359. DOI: <https://doi.org/10.5888/pcd17.190359>.
- [74] Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, Costagliola D, Dedes N, Del Amo Valero J, et al. Beyond viral suppression of HIV — the new quality of life frontier. *BMC Med* 2016; 14(1):94.
- [75] Weatherburn P et al. What do you need? 2007 - 2008: findings from a national survey of people diagnosed with HIV. London: Sigma Research 2009 - <http://oro.open.ac.uk/44975/>.
- [76] POSITIVE PERSPECTIVE STUDY - <https://www.vivhealthcare.com/en-gb/hiv-treatment-and-care/the-positive-perspectives-survey/>.
- [77] LONG TERM HEALTH PERSPECTIVES OF PEOPLE LIVING WITH HIV IN EUROPE - <http://www.eatg.org/news/what-is-on-the-minds-of-phiv-in-europe-in-terms-of-their-long-term-health/>.





QIIPH - 2020, VOLUME 9, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Dovato nel trattamento dei pazienti HIV positivi

Franco Maggiolo

3.1 INTRODUZIONE

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha rivoluzionato la gestione e l'esito clinico dell'infezione da HIV, trasformandola in una condizione cronica e gestibile e riducendo considerevolmente la morbilità e mortalità ad essa associate [1-4]. La cART permette il raggiungimento della soppressione virale, che rimane l'obiettivo primario della terapia, praticamente nella totalità dei pazienti infetti. La soppressione virologica è il cardine su cui si fondano poi l'immunoricostruzione, l'ottimizzazione dello stato di salute, il rischio di trasmissione dell'infezione e l'emergenza di resistenze virali [1-4].

Poiché la cART deve essere protratta per tutta la vita, l'ottimizzazione e la semplificazione del regime terapeutico utilizzando regimi a singola compressa (STR) contenenti 2 o 3 classi di farmaci rimane uno strumento importante perché, favorendo una corretta aderenza alla terapia, facilita il mantenimento di una soppressione virale stabile, l'incremento della qualità di vita connessa alla salute e potenzialmente riduce la tossicità farmacologica [3,5,6].

L'aderenza alla terapia è stata e rimane uno dei punti critici per garantire il successo della cART e le STR, riducendo il carico di pillole, sono uno dei possibili interventi clinici tesi a migliorare l'aderenza dei pazienti [5-7].

Negli ultimi anni anche la de-intensificazione della cART da regimi contenenti 3 farmaci a regimi basati su solo 2 farmaci rappresenta un avanzamento in grado potenzialmente di favorire l'aderenza, la tollerabilità, la accettabilità della stessa e ridurre i costi [3,5,8].

3.2 CARATTERISTICHE PRINCIPALI DI DOVATO

La combinazione a dose fissa per via orale, in singola somministrazione giornaliera

(STR) di dolutegravir/lamivudina (Dovato) è un regime terapeutico completo basato su due farmaci approvato in diversi Paesi inclusi quelli della Eurozona [9] e gli USA [10] per il trattamento dell'infezione da HIV in adulti ed adolescenti senza sospetta o evidente resistenza agli inibitori dell'integrasi (INSTI) o alla lamivudina.

Le principali caratteristiche e proprietà di dolutegravir e lamivudina, sono state già largamente affrontate nel capitolo precedente, tuttavia vengono di seguito riportate quelle che sono le principali proprietà di Dovato al fine di fornire un inquadramento generale del prodotto:

a) **Proprietà farmacodinamiche:**

dolutegravir (DTG) è un INSTI di seconda generazione che si lega al sito attivo dell'integrasi di HIV impedendo l'integrazione del DNA retrovirale con quello dell'ospite (un passaggio essenziale del ciclo replicativo di HIV) [10,12,13]. La lamivudina (3TC) è un inibitore della trascrittasi inversa (NRTI) che attraverso il suo metabolita attivo trifosfato compete con i nucleotidi naturali nella formazione del DNA virale portando alla terminazione della catena nucleotidica [10]. La lamivudina tri-fosfato possiede una affinità molto ridotta per la DNA-polimerasi della cellula umana in paragone alla affinità per la trascrittasi inversa virale [9].

b) **Proprietà farmacocinetiche:**

è stata dimostrata la bioequivalenza tra la STR di dolutegravir/lamivudina (Dovato) e le corrispondenti compresse a singolo componente contenenti lo stesso dosaggio del farmaco [9].

La farmacocinetica di DTG e 3TC non risultano influenzati dall'età, dal sesso o dalla razza. Per quanto riguarda DTG anche la co-infezione da HCV o la riduzione della funzionalità renale non hanno effetti sulle sue caratteristiche

cinetiche. A causa della sua eliminazione renale, l'esposizione a 3TC è aumentata in pazienti con insufficienza renale e per questa ragione DTG/3TC non è raccomandato in pazienti con una clearance della creatinina <50 ml/min. L'insufficienza epatica non influisce in modo clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di 3TC, ma, poiché non esistono dati riguardanti DTG nei pazienti con grave disfunzione epatica (classe di Child Pough C), DTG/3TC dovrebbe essere utilizzato con cautela in questi pazienti [9]. Un dettaglio maggiore sulle caratteristiche farmacocinetiche di dolutegravir e lamivudina si rimanda al capitolo precedente.

c) Attività antivirale:

L'attività antivirale di DTG e 3TC è ben documentata. In base a studi in vitro, la concentrazione in grado di inibire il 50% della replicazione virale (IC_{50}) per DTG è risultata pari a 0.5 nmol/l utilizzando negli esperimenti cellule mononucleate (PBMCs). Per 3TC il valore medio di IC_{50} nei confronti di isolati di laboratorio è risultato compreso tra 0.007 e 2.3 μ mol/l [9,10,12-14].

In un confronto indiretto tra trials clinici, non si è osservata nessuna differenza della velocità di decadimento virale in pazienti naive per cART trattati con DTG/3TC paragonati a quelli trattati con un regime a tre farmaci includenti DTG. Il dato includeva anche i pazienti con più elevata carica virale al baseline (>100.000 copie/ml)[15].

d) Resistenza:

sulla base di studi sui modelli molecolari strutturali, è stato suggerito che la bassa costante di dissociazione di DTG favorendo il prolungato legame del farmaco con in complesso integrasi/DNA possa significativamente contribuire a costituire l'elevata barriera genetica alle resistenze di DTG [16]. Esperimenti in vitro con passaggi seriatati in cellule di coltura non hanno infatti portato all'emergenza di mutazioni virali in grado di aumentare più di 5 volte l' IC_{50} di DTG. Le mutazioni più frequentemente selezionate in vitro ed in vivo sono risultate R236K;

G118R; N155H e Q148H/R/K con le prime due in grado di ridurre l'attività di DTG rispettivamente 2 e 5 volte [18]. La resistenza di HIV a 3TC si basa sostanzialmente sullo sviluppo della mutazione M184V o M184I che è possibile selezionare sia in vitro che in vivo in pazienti trattati con 3TC [9,10]. Entrambe le mutazioni conferiscono una resistenza pressoché assoluta al farmaco. Negli studi di fase 3 su DTG/3TC non si è osservata nessuna mutazione emergente durante la terapia in grado di indurre resistenza agli INSTI o agli NRTI nei pazienti che presentavano un fallimento virologico come da definizione del protocollo (protocol-defined virological withdrawal; CVW)[19-22].

e) Cross-resistenza:

in vitro DTG si è dimostrato molto attivo nei confronti di ceppi virali con resistenza genotipica e/o fenotipica a raltegravir, con sole poche eccezioni rappresentate da virus con multiple mutazioni per integrasi [10,12-14,18,23]. In uno studio francese che includeva pazienti con fallimento virologico in corso di terapia includente raltegravir una elevata proporzione di isolati manteneva la suscettibilità a DTG. I tassi di resistenza calcolati per DTG, elvitegravir e raltegravir sono risultati rispettivamente del 13.9%; 34% e del 38,6% [24]. La cross-resistenza indotta dalla mutazione M184V/I include alcuni farmaci NRTI quali emtricitabina ed abacavir in quest'ultimo caso se sono co-presenti le mutazioni K65R; L74V e Y115F [9,10].

f) Interazioni farmacologiche potenziali:

le caratteristiche farmacocinetiche e metaboliche di 3TC suggeriscono che la molecola ha un basso potenziale per essere oggetto di interazioni farmacologiche. Dolutegravir è un substrato di alcuni co-enzimi epatici e delle P-GP, conseguentemente i farmaci in grado di inibire questi enzimi o trasportatori potrebbero portare ad un incremento dei livelli plasmatici di DTG. Per contro, farmaci induttori (inclusi rifampicina, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina ed erba di San Giovanni) potrebbero

ridurre le concentrazioni di DTG [9]. L'assorbimento di DTG è ridotto da alcuni anti-acidi contenenti metalli cationici, che sarebbe opportuno somministrare almeno a 6 ore di distanza da DTG. Dolutegravir inibisce i trasportatori OCT2 e MATE1 e può quindi incrementare i livelli plasmatici dei farmaci che necessitano di queste proteine per l'eliminazione (ad es. metformina) [9].

3.3 STUDI CLINICI

Pazienti naive alla cART

L'efficacia terapeutica di DTG 50 mg e 3TC 300 mg al giorno (somministrate come compresse separate) nei pazienti preventivamente naive per la cART è stata studiata in due studi di identico disegno (GEMINI 1 e 2) che sono ancora in corso (follow-up 144 settimane), randomizzati, in doppio cieco, multinazionali e di non-inferiorità [19-21]. L'analisi primaria era prevista dopo 48 settimane di follow-up [19], ma è anche pubblicata una analisi secondaria a 96 settimane [20]. Questi studi pivotali di fase 3 sono ulteriormente supportati da un piccolo studio proof-of-concept su 20 pazienti (PADDLE) [25] e da uno studio non controllato a singolo braccio con un follow-up di 52 settimane (ACTG A5353) [26,27].

Negli studi GEMINI i principali criteri di selezione includevano: la maggiore età, una viremia plasmatica tra 1000 e 500.000 copie/ml allo screening, essere naive alla cART (<10 giorni di terapia), nessuna evidenza di resistenza virale per NRTI, inibitori della proteasi e inibitori della trascrittasi inversa non-nucleosidici, assenza di coinfezione da HBV e di necessità di immediata terapia per HCV [19]. La randomizzazione negli studi è stata stratificata in base al valore di HIV-RNA basale (maggiore o inferiore a 100.000 copie/ml) ed ai CD4 plasmatici (maggiore o inferiore a 200 cellule/ μ l).

Nella popolazione secondo intenzione al trattamento (ITT), l'età mediana è risultata 33 anni, l'80% dei pazienti presentava una viremia <100.000 copie/ml e l'8% valori di CD4 <200 cellule/ μ l. Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale non differivano tra i gruppi. L'end-point primario di entrambi gli studi era la proporzione di pazienti con HIV-RNA <50

copie/ml a 48 settimane nella popolazione ITT secondo l'algoritmo snapshot della FDA. Il gruppo di controllo era costituito da una triplice terapia che includeva tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina e dolutegravir [19].

In entrambi gli studi si è dimostrata la non inferiorità della terapia con DTG e 3TC in confronto alla terapia triplice del braccio di controllo. La proporzione dei pazienti che hanno raggiunto l'end-point primario è risultata del 90% per DTG + 3TC e del 93% per il controllo nello studio GEMINI 1 e, rispettivamente, del 93% e 94% nello studio GEMINI 2. In entrambi i casi l'intervallo di confidenza per la differenza è risultato ben all'interno dei limiti prefissati per la definizione di non-inferiorità (figura 1) [19]. I risultati dell'analisi per protocollo (PP) sono risultati consistenti con quelli dell'analisi ITT con la maggior parte dei pazienti (92-95%) in entrambi i bracci che raggiungevano una viremia <50 copie/ml. I risultati virologici non risultavano influenzati dalle caratteristiche all'arruolamento dei pazienti quali la carica virale di HIV, il sierostato per HCV, l'età, il sesso o l'etnia. Nei pazienti con valori di CD4 >200 cellule/ μ l in entrambi i gruppi il successo virologico si è ottenuto nel 93% dei casi, nei pazienti con valori di CD4 <200 cellule/ μ l la proporzione dei successi è rimasta stabile nei pazienti del braccio di controllo ed è scesa al 79% nei pazienti trattati con DTG + 3TC (figura 2). Le ragioni che hanno portato alla definizione di fallimento virologico in base all'algoritmo snapshot non includevano però una mancanza di efficacia o il fallimento terapeutico [19].

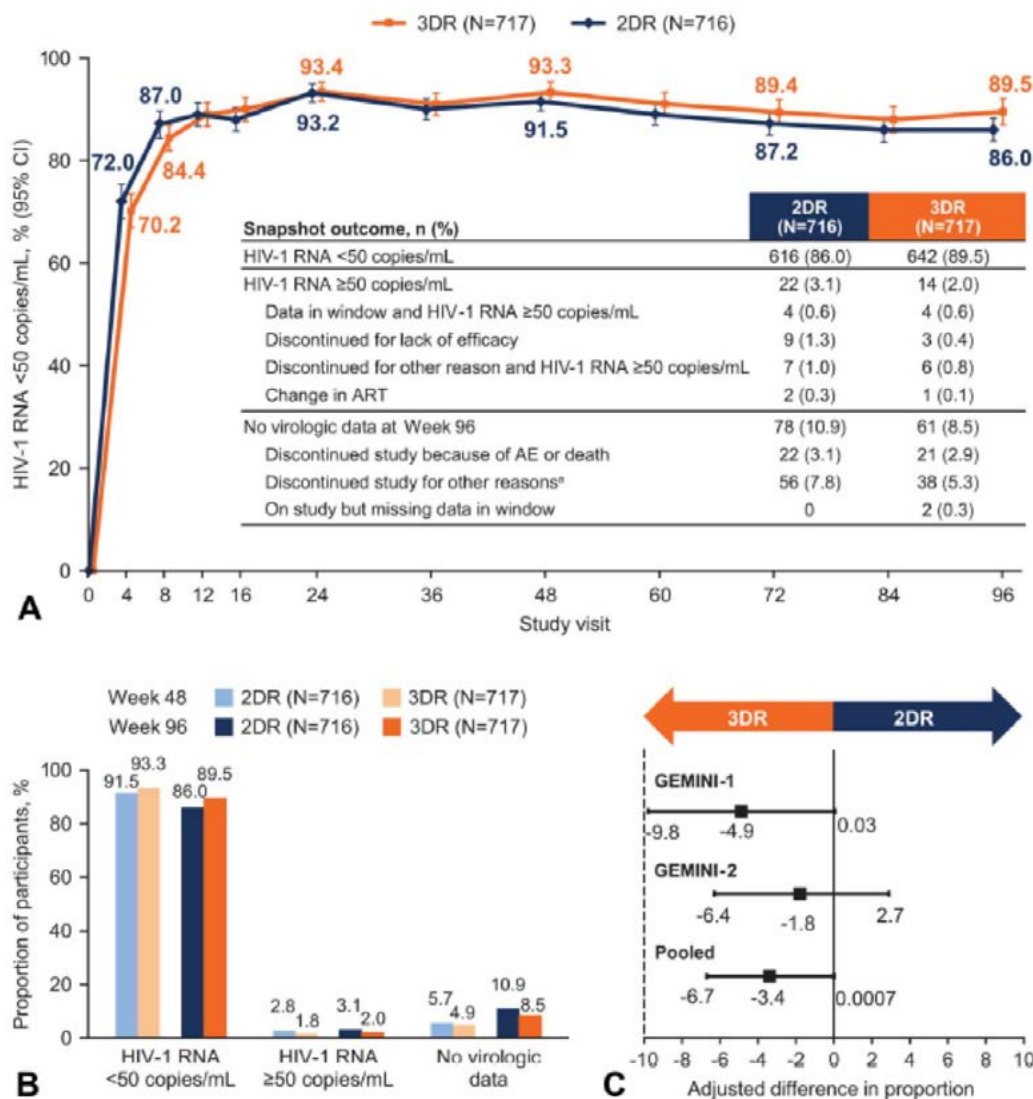
In una analisi combinata post-hoc nelle 48 settimane di follow-up non sono state osservate differenze nella insorgenza di blip virali (singola determinazione tra 50 e 200 copie/ml).

La soppressione virologica si è mantenuta su alti valori anche a 96 settimane, con valori nella analisi combinata (pooled) dell'86% nel braccio DTG + 3TC e 90% nel braccio di controllo che ancora confermano la non inferiorità della terapia duplice (figura 1)[20].

L'efficacia virologica della combinazione DTG + 3TC è confermata anche da una meta-analisi di network [28] basata su 14 studi randomizzati che nel complesso includono 10.043 pazienti. A 48 settimane, in base a questa valutazione statistica, l'associazione DTG + 3TC risulta generalmente simile a regimi terapeutici tradizionali basati su 3 farmaci e significativamente superiore alla combinazione efavirenz/tenofovir/emtricitabina [28].

FIGURA 1

ANALISI SNAPSHOT DELLA PROPORZIONE DI PAZIENTI CON HIV-RNA <50 COPIE/ML IN ACCORDO AL TEMPO DELLE VISITE (A) E ALLA SETTIMANA 48 E 96 (B). DIFFERENZE PONDERATE OSSERVATE ALLA VISITA DELLE 96 SETTIMANE (C). ANALISI ITT. STUDI GEMINI I E II [20]



NB

2DR = DTG+3TC; 3DR DTG + TDF/FTC

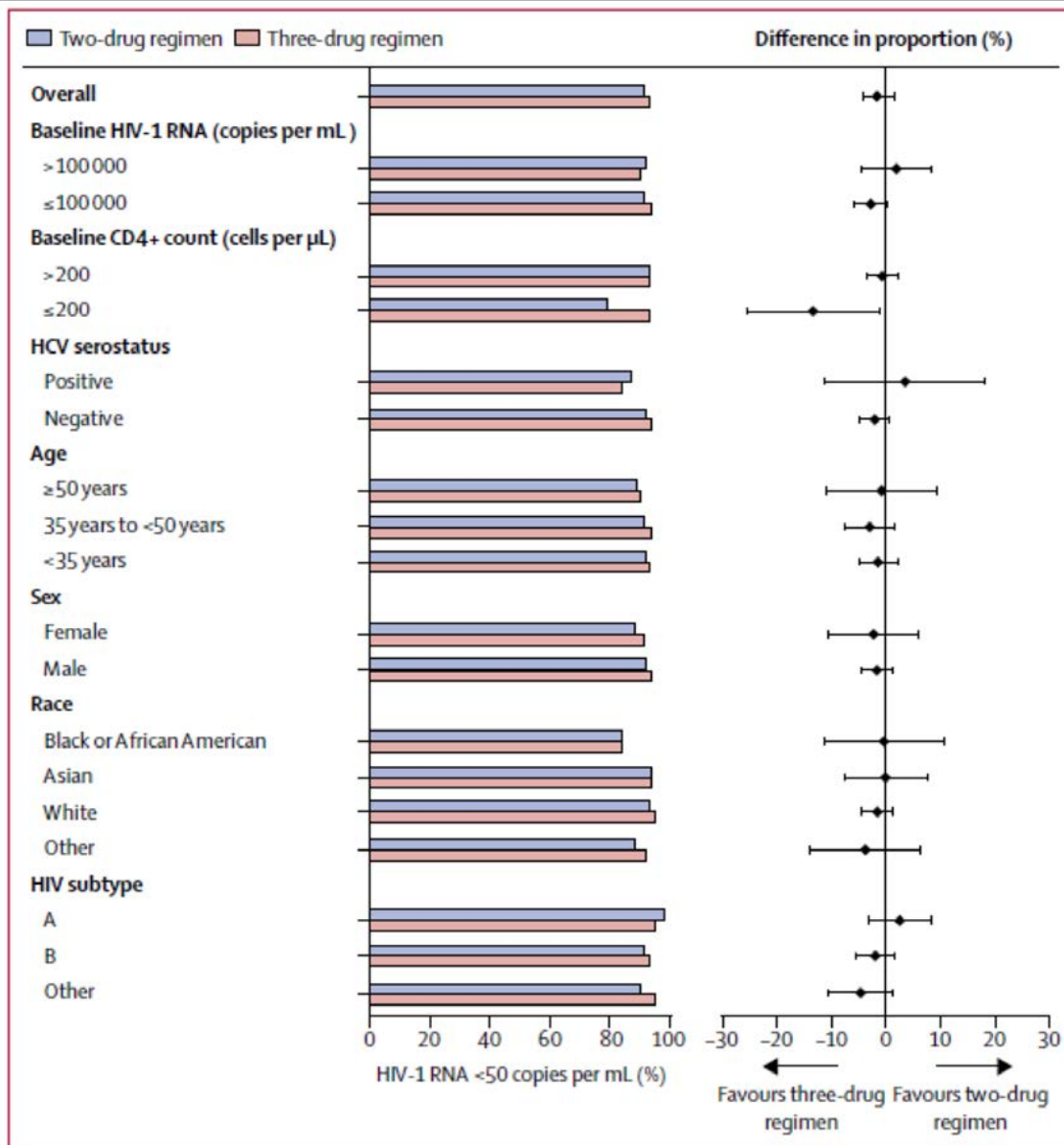
Altre ragioni di interruzione (2DR, n [%] vs 3DR, n [%]): deviazione dal protocollo (10 [1.4%] vs 8 [1.1%]), perso al follow-up (18 [2.5%] vs 10 [1.4%]), decisione del curante (10 [1.4%] vs 4 [0.6%]), ritiro del consenso (18 [2.5%] vs 15 [2.1%]), CVW definito dal protocollo (0 [0%] vs 1 [0.1%]).

In termini di tollerabilità la somministrazione di DTG + 3TC fino a 96 settimane è risultata generalmente ben tollerata [19,20]. Durante le prime 48 settimane degli studi GEMINI una proporzione simile di pazienti hanno presentato un evento avverso (EA) (76% con DTG + 3TC; 81% controllo) la maggior parte dei quali non sono stati giudicati come rapportabili

alla terapia (TR). Considerando gli eventi avversi TR di qualsiasi grado, questi sono stati descritti nel 18% dei pazienti con DTG + 3TC e nel 24% dei controlli, ma pochissimi pazienti (2 vs 1%) hanno interrotto la terapia a causa di un AE. Gli EA più comuni nei bracci DTG + 3TC o di controllo sono stati: cefalea (10 vs 10%), diarrea (9 vs 11%), infezioni delle vie

FIGURA 2

ANALISI SNAPSHOT DELLA PROPORZIONE DI PAZIENTI CON VIREMIA < 50 COPIE/ML ALLA SETTIMANA 48 DI TERAPIA IN SOTTOGRUPPI SPECIFICI DEGLI STUDI GEMINI I E II [19]



aeree superiori (8 vs 6%), dorso-lombalgia (5 vs 4%), faringite (5 vs 4%), nausea (4 vs 7%) ed insonnia (4 vs 6%) [19].

Negli studi GEMINI la variazione osservata nelle prime 48 settimane di terapia dei markers di funzionalità renale è risultata significativamente migliore nei soggetti trattati con DTG + 3TC che nei controlli ($P < 0.0004$). Ciò include le variazioni della creatinina 10.4 vs 13.5 $\mu\text{mol/l}$ della filtrazione glomerulare stimata (eGFR) mediante cistatina C (6.3 vs 4.1 ml/min/1.73 m^2) e della eGFR calcolata sui

valori di creatinina (-12.1 vs -15.5 ml/min/1.73 m^2) [19]. Queste differenze possono in parte riflettere i ben noti effetti di tenofovir (incluso nel braccio controllo) sulla funzionalità renale. Anche le variazioni dei marcatori del turn-over osseo hanno generalmente favorito DTG + 3TC con differenze significative ($P < 0.0001$) tra DTG + 3TC e controlli per la fosfatasi alcalina osso-specifica (1.22 vs 4.07 $\mu\text{g/l}$), l'osteocalcina serica (0.6 vs 6.17 $\mu\text{g/l}$) ed il C-telopeptide (0.14 vs 0.33 $\mu\text{g/l}$) [19]. Infine le variazioni dei lipidi plasmatici, anche per i noti effetti

ipolipemizzanti di tenofovir, sono risultati generalmente meno favorevoli nel braccio DTG + 3TC che nei controlli: colesterolo totale (+0.32 vs -0.15 mmol/l; $P < 0.0001$), colesterolo HDL (+0.15 vs +0.02 mmol/l; $P < 0.0001$) colesterolo LDL (+0.17 vs -0.14 mmol/l; $P < 0.0001$), trigliceridi (+0.03 vs -0.08 mmol/l; $P < 0.0457$) ed il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL (-0.12 vs -0.24; $P < 0.0182$)[19]. Anche se queste variazioni, complessivamente, sembrano di scarso significato clinico.

Pazienti già trattati con cART (experienced)

Lo studio internazionale, randomizzato, in aperto di fase 3, TANGO [22], tutt'ora in corso e della durata di 200 settimane, sta valutando l'efficacia di DTG/3TC (50/300 mg) in singola pillola giornaliera in adulti pre-trattati con soppressione virologica da almeno 6 mesi e che stanno assumendo una terapia triplice contenente tenofovir alafenamide (TAF). I risultati di questo studio sono supportati dall'evidenza scientifica raccolta in studi clinici più piccoli di fase 1 e 2 (DOLAM [29], LAMIDOL [30] e ASPIRE [31]).

TANGO prevede nel suo disegno una fase di screening fino a 28 giorni, una fase precoce randomizzata (dal giorno 1 alla settimana 148) una fase tardiva che va dalla settimana 148 alla settimana 200 e una fase di follow-up oltre la settimana 200 [22]. I principali criteri di selezione includono: almeno due misure consecutive di HIV-RNA < 50 copie/ml, nessun fallimento virologico antecedente e nessuna evidenza di resistenza virale per NRTI o INSTI, assenza di coinfezione da HBV e di necessità immediata della terapia per HCV e, infine, una terapia in atto all'arruolamento basata sulla associazione di TAF/FTC (emtricitabina) più un terzo farmaco appartenente alla classe degli INSTI, degli inibitori della proteasi (PI) o degli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI). I soggetti con un precedente trattamento con TDF che erano passati a TAF da almeno 3 mesi prima dello screening senza modificare altri componenti del loro regime cART sono inoltre eleggibili. La randomizzazione dei partecipanti è stata stratificata proprio sulla base del terzo farmaco utilizzato allo screening (PI, INSTI o NNRTI) [22].

Nella popolazione secondo intenzione al

FIGURA 3

ANALISI SNAPSHOT DEI RISULTATI DELLO STUDIO TANGO [22]. RISULTATO VIROLOGICO NELLA POPOLAZIONE ITT (A) E DIFFERENZE PONDERATE PER LE DIFFERENZE TRA TRATTAMENTI (B) PER L'END-POINT PRIMARIO E PER L'END-POINT SECONDARIO PRINCIPALE

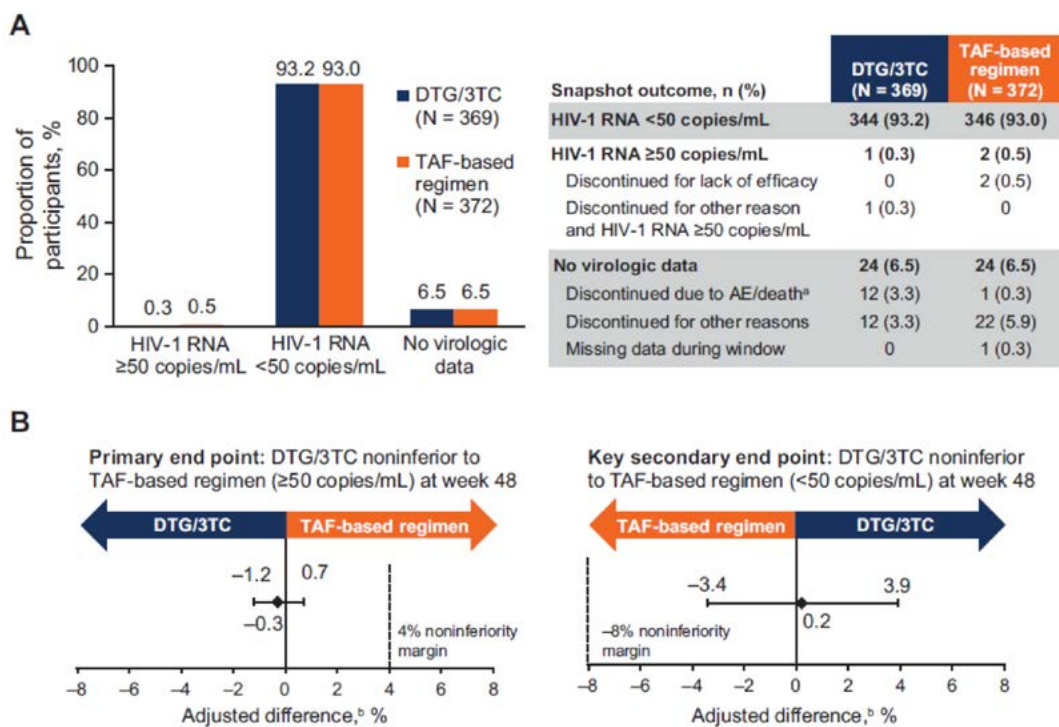
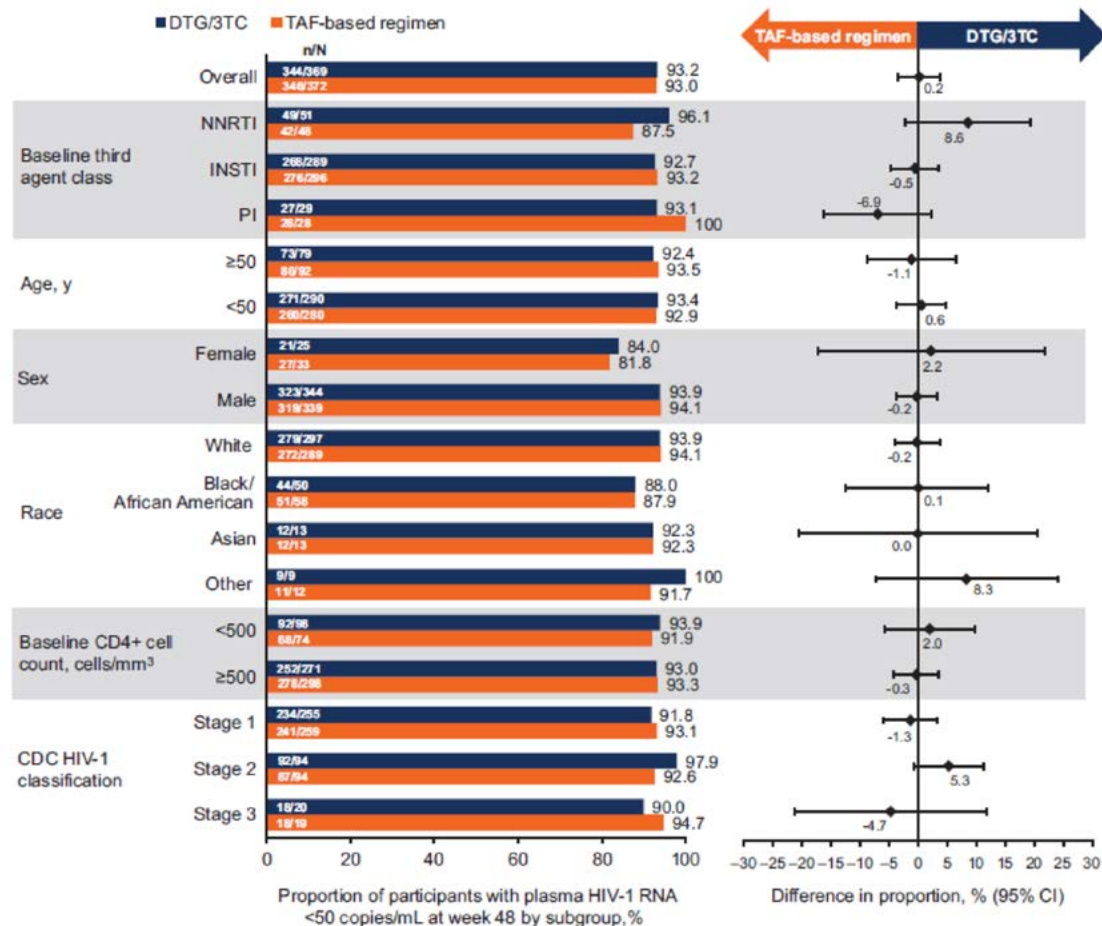


FIGURA 4

ANALISI SNAPSHOT DELLA PROPORZIONE DI PAZIENTI CON VIREMIA < 50 COPIE/ML ALLA SETTIMANA 48 DI TERAPIA IN SOTTOGRUPPI SPECIFICI DELLO STUDIO TANGO [22]



trattamento (ITT), l'età mediana è risultata 40 anni nel gruppo DTG/3TC e 39 anni nel gruppo con TAF, la media dei CD4 era di 682 cellule/ μ l e 720 cellule/ μ l con il 91% ed il 92% dei soggetti con conte superiori a 350 cellule/ μ l. Il terzo farmaco della cART era costituito rispettivamente da un INSTI (78% e 80%) un NNRTI (14% e 13%) o un PI (8% in entrambi i gruppi) e mediamente i pazienti risultavano in terapia da 33.8 mesi (gruppo DTG/3TC) o da 35.1 mesi (controlli).

Dalla definizione FDA snapshot di fallimento virologico, l'endpoint primario dello studio è la proporzione di pazienti con viremia uguale o maggiore di 50 copie/ml a 48 settimane considerando la popolazione ITT. Lo studio è dimensionato per dimostrare la non inferiorità della terapia duplice DTG/3TC rispetto allo standard basato sull'utilizzo di tre farmaci (figura 3) [22]. A 48 settimane si è dimostrata

la non inferiorità della terapia con DTG/3TC rispetto alla terapia triplice continuata nel braccio di controllo con una proporzione di pazienti che hanno raggiunto l'end-point primario bassissima (<1%) in entrambi i gruppi. DTG/3TC è risultato non inferiore rispetto al controllo anche per l'end-point secondario più rilevante definito dalla proporzione di soggetti che a 48 settimane mantenevano una viremia soppressa (HIV-RNA <50 copie/ml). In questo caso la grande maggioranza dei pazienti (93%) in entrambi i gruppi ha raggiunto l'obiettivo (figura 3 e 4).

In termini di tollerabilità la somministrazione di DTG/3TC fino a 48 settimane è risultata generalmente ben tollerata. Durante le prime 48 settimane dello studio una proporzione simile di pazienti hanno presentato un EA (80% con DTG/3TC; 79% controlli) la maggior parte dei quali non sono stati giudicati come

rapportabili alla terapia (TR). Considerando gli eventi avversi TR di qualsiasi grado, questi sono stati descritti nel 5% dei pazienti con DTG/3TC e nel 1% dei controlli, ma pochissimi pazienti (2 vs 1%) hanno interrotto la terapia a causa di un AE. Gli EA più comuni nei bracci DTG + 3TC o di controllo sono stati: cefalea (7 vs 5%), diarrea (8 vs 7%), infezioni delle vie aeree superiori (8 vs 9%), dorso-lombalgia (6 vs 8%), sifilide (7 vs 4%) e bronchite (2 vs 5%) [22].

La variazione osservata nelle prime 48 settimane di terapia dei markers di funzionalità renale è risultata generalmente modesta sia nei soggetti trattati con DTG/3TC che nei controlli. Ciò include le variazioni della creatinina (6.67 vs 2.19 $\mu\text{mol/l}$) della filtrazione glomerulare stimata (eGFR) mediante cistatina C (0.1 vs -1.6 ml/min/1.73 m^2) e della eGFR calcolata sui valori di creatinina (-7.8 vs -3.0 ml/min/1.73 m^2) [19]. La variazione dei valori di creatinemia sono state giudicate come riferibili all'effetto di DTG sui trasportatori glomerulari e non riferibili ad un danno tubulare e pertanto non influenti dal punto di vista clinico [9].

Le variazioni dei lipidi plasmatici sono risultate simili nel gruppo con DTG/3TC ed in quello di controllo che partivano con valori basali sovrapponibili: colesterolo totale (5 vs 4.9 mmol/l), colesterolo HDL (1.4 vs 1.4 mmol/l) colesterolo LDL (2.9 vs 2.9 mmol/l), trigliceridi (1.6 vs 1.5 mmol/l) e rapporto colesterolo totale/ colesterolo HDL (3.9 in entrambi i gruppi) [22]. Una riduzione più sensibile è stata notata nel gruppo DTG/3TC per quanto riguarda le variazioni percentuali del colesterolo totale, LDL e trigliceridi ($P < 0.001$) ed il rapporto colesterolo totale/HDL ($P = 0.017$), mentre il colesterolo HDL si è ridotto nel gruppo DTG/3TC ed è incrementato nei controlli pur non raggiungendo la significatività statistica. Tutte queste variazioni appaiono però di limitato interesse clinico.

Infine un incremento del peso corporeo è stato riportato quale AE nello 0.8% dei soggetti con DTG/3TC e nell' 1.6% dei controlli. La variazione media dell'indice di massa corporea (BMI) è stata 0.25 kg/m^2 nel gruppo DTG/3TC e 0.26 kg/m^2 nei controlli ($P = 0.932$) [22].

3.4 EVIDENZA DAL MONDO REALE (REAL WORLD EVIDENCE - RWE)

Diversi studi di coorte condotti autonomamente dai ricercatori raccogliendo

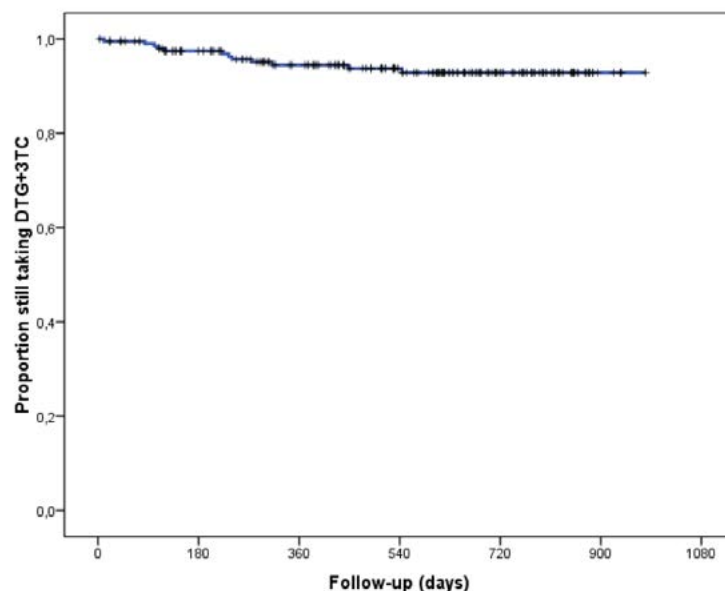
evidenze derivanti dal mondo reale confermano quanto osservato negli studi pivotali registrativi per quanto riguarda l'efficacia di DTG/3TC nella semplificazione terapeutica in pazienti HIV positivi preventivamente pre-trattati con regimi a tre farmaci [32-40,42,45]. Questi studi erano sia retrospettivi [32,34,37,38-40] che prospettici [33,35,36,42], condotti in un singolo centro clinico [32,34,38,40,42,45] o multicentrici [33,35-37,39] e condotti in diversi Paesi quali Spagna [37], Svizzera [33] USA [45] e soprattutto Italia [32,34,35,36,38-40,42]. Il primo studio condotto in Italia [36] era basato su una coorte non-controllata, prospettica e multicentrica che ha arruolato 94 soggetti, prevalentemente di sesso maschile che presentavano complessivamente 159 co-morbidità e che, per la presenza di queste co-patologie, avevano modificato la terapia da un regime a tre farmaci alla associazione di DTG + 3TC. Esisteva quindi in questa coorte una forte necessità clinica a ricercare una terapia ben tollerata e poco intrusiva. Gli stessi pazienti ricevevano mediamente 2.2 farmaci non-antiretrovirali per il controllo delle loro co-patologie e di conseguenza esisteva anche la necessità di limitare le potenziali interazioni farmacologiche. Tra i criteri di esclusione comparivano la concomitante infezione da HBV e la presenza di una mutazione M184V/ in un genotipo storico. Tutti i pazienti all'arruolamento presentavano una viremia < 50 copie/ml, in molti casi da lungo tempo (mediana 77.5 mesi, IQR 61 mesi). Durante le 24 settimane di follow-up tutti i pazienti sono rimasti con viremia controllata e non si è osservato neppure un blip virale (figura 5), mentre i valori di CD4 mediano ha subito un incremento da 658 a 724 cellule/ μl ($P = 0.006$) [36].

In un altro studio in pazienti con viremia soppressa, in questo caso retrospettivo, il passaggio da una terapia a tre farmaci (durata media 8 anni) alla combinazione DTG + 3TC ha assicurato il mantenimento di una efficacia virologica a 48 e 96 settimane sovrapponibile a quella che si otteneva dopo switch terapeutico a 3TC + 1 PI (atazanavir+ritonavir o darunavir+ritonavir) [34]. Degno di nota è il fatto che il passaggio a DTG + 3TC si associava ad un minor rischio, statisticamente significativo ($P < 0.001$) di interruzione terapeutica rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con 3TC + atazanavir/ritonavir (HR 0.19; 95%IC 0.10-0.39) o 3TC + darunavir/ritonavir (HR 0.15; 95%IC 0.08-0.27).

Gli stessi autori [39] hanno seguito 206

FIGURA 5

ANALISI DI KAPLAN-MEIER. PROPORZIONE DI PAZIENTI CHE CONTINUANO LA TERAPIA CON DTG + 3TC IN UNA COORTE PROSPETTICA ITALIANA [36]. NESSUNA INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO DOVUTA A FALLIMENTO VIROLOGICO



pazienti che modificavano la loro terapia a DTG + 3TC soprattutto per semplificazione (32.5%) o tossicità farmacologica (54.5%). In questa coorte la probabilità stimata di mantenere la soppressione virale è risultata del 98.2% e del 95.1% rispettivamente a 48 e 96 settimane con una probabilità di non dover modificare la terapia agli stessi tempi rispettivamente dell'86.7 e 80.5% [39].

Sempre in pazienti con soppressione virologica è stata valutata la probabilità di non andare incontro a fallimento virologico dopo lo switch terapeutico a DTG + 3TC (229 pazienti) o a DTG + rilpivirina (RPV) (187 pazienti) [35]. Dopo un follow-up mediano di 22.3 mesi la incidenza globale di fallimenti virologici nel gruppo DTG + 3TC è risultata pari 2.9 per cento anni/persona di follow-up (PYFU) e quella osservata nel gruppo DTG + RPV era di 1.3 PYFU. Non si sono osservate nuove mutazioni nei pazienti andati incontro a fallimento virologico e, dopo aggiustamento per i possibili fattori confondenti, la probabilità di assumere stabilmente la terapia in studio è risultata sovrapponibile nei due gruppi.

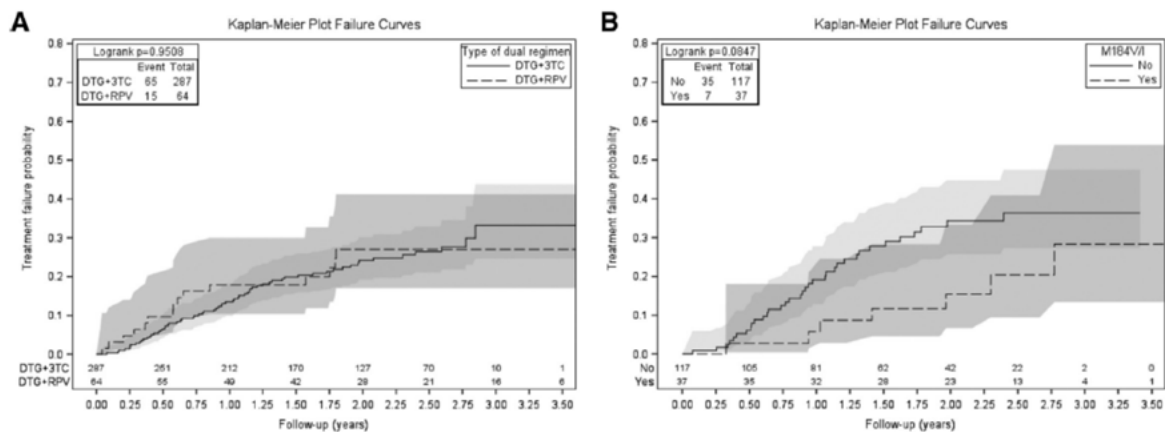
Le stesse combinazioni farmacologiche sono state studiate da un altro gruppo di ricercatori [40] che hanno analizzato in modo retrospettivo la risposta virologica in 374 soggetti trattati con DTG + 3TC (307) o DTG +

RPV (67). Il fallimento virologico, inteso come due determinazioni di viremia >50 copie/ml o una singola determinazione >1000 copie/ml, è stato documentato in 17 soggetti con DTG + 3TC dopo una mediana di 1.74 anni di follow-up con una percentuale di incidenza pari a 3.34 PYFU (IQR 2.08-5.37) ed in 2 pazienti trattati con DTG + RPV dopo una mediana di 1.78 anni con una percentuale di incidenza di 1.57 PYFU (IQR 0.4-6.28). Nel gruppo DTG + 3TC il fallimento virologico non si associava né alla presenza di mutazioni in grado di indurre resistenza nei genotipi storici né allo sviluppo di nuove mutazioni in grado di indurre resistenza. Per contro, in un caso andato incontro a fallimento nel gruppo DTG + RPV erano già presenti mutazioni in grado di ridurre l'efficacia di quest'ultimo farmaco ed, al momento del fallimento, sono state selezionate le mutazioni G140A e Q148R (figura 6) [40].

Il problema delle resistenze archiviate è stato estesamente valutato in esperienze di switch terapeutico condotte in ambito di pratica clinica. La presenza della mutazione M184V/I di per sé non è risultata in termini complessivi predire il fallimento virologico, ma nei pazienti che albergavano la mutazione il tempo al fallimento è risultato generalmente più breve con una proporzione di soggetti con fallimento nelle prime 96 settimane di terapia

FIGURA 6

ANALISI DI KAPLAN-MEIER CON ENDPOINT LA PROPORZIONE DI PAZIENTI CON FALLIMENTO TERAPEUTICO IN BASE A (A) TIPOLOGIA DELLA TERAPIA DUPLICE DTG + 3TC VS DTG + RPV, (B) PRESENZA O ASSENZA DELLA MUTAZIONE M184V/I. DATI DA UNA COORTE ITALIANA [40]



del 10 per 100 PYFU paragonato al solo 1.4 per 100 PYFU dei soggetti senza mutazione M184V (P <0.05)[34], inoltre [41] la mutazione M184V si associava ad una più alta probabilità di presentare isolati incrementi virali (blips) riducendo, significativamente (P = 0.016), in un periodo di terapia di 3 anni, la probabilità di essere esenti da blips dal 90.1% (95% IC 84-96%) al 79.8% (95% IC 67-91%)[41].

L'efficacia virologica della combinazione DTG + 3TC è stata anche studiata, in paragone alla terapia triplice, in termini di variazione dell'HIV-DNA integrato [42]. Durante la terapia (48 settimane) la riduzione di HIV DNA è risultata di - 0.105 copie/106 leucociti (IQR da -0.384 a +0.121; P = 0.041) nel gruppo DTG + 3TC e di - 0.132 copie/106 leucociti (IQR da -0.362 a +0.046; P = 0.005) nel gruppo di pazienti trattato con triplice terapia. Il declino dell'HIV DNA è pertanto risultato comparabile tra i gruppi (P = 0.821) [42].

In termini di tollerabilità gli studi del mondo reale si sono concentrati sulle variazioni della densità minerale ossea (BMD). L'esperienza, sebbene ottenuta da un numero limitato di soggetti, suggerisce che passare alla combinazione DTG + 3TC induce un miglioramento della BMD a distanza di 12 mesi [38,44]. Anche la variazione del peso è stata valutata in studi di "real world" dopo che un report preliminare aveva richiamato l'attenzione dei ricercatori e dei clinici su una possibile associazione tra l'incremento ponderale e la assunzione di INSTI [57]. La comparazione in

questo caso è stata effettuata tra due terapie duplice costituite da DTG + 3TC e 3TC + atazanavir (ATV) [44]. Dopo 12 mesi di terapia in entrambi i gruppi si è osservato un incremento della massa grassa con una mediana di 1.0 Kg nel gruppo DTG e di 0.6 Kg nel gruppo ATV, in entrambi i casi queste variazioni non raggiungevano la significatività statistica, anche se, al riguardo, la limitatezza della casistica (poco più di 20 pazienti per gruppo) potrebbe aver giocato un ruolo non secondario. Analogamente la percentuale grassa della massa corporea aumentava dell'1.5 e dell'1%, rispettivamente [55]. Nello stesso studio l'analisi multivariata dei risultati, condotta dopo aggiustamento per sesso, età, fattori di rischio, anni di terapia e valori dei CD4, non ha permesso di individuare variabili in grado di predire l'aumento del grasso corporeo [44]. Infine un piccolo studio pilota [45] ha valutato 38 pazienti arruolati nello studio ASPIRE [31]. Venti di essi erano in triplice terapia e 18 assumevano DTG + 3TC. Scopo dello studio era determinare la presenza di HIV a livello genitale. In nessuna donna è stato riscontrato HIV-RNA nei fluidi vaginali, mentre solo 3 uomini presentavano valori >40 copie/ml di HIV-RNA nello sperma [45]. Uno di essi era in terapia triplice e 2 assumevano DTG + 3TC. Anche in questo caso, pur con le dovute cautele dato il limitato numero di osservazioni, l'esperienza sperimentale non ha dato adito a ipotizzare che la duplice terapia esponesse ad un rischio di minor controllo virologico a livello genitale [45].

Complessivamente, gli studi sul campo confermano che DTG+ 3TC costituisce una terapia antiretrovirale completa, dotata di notevole efficacia antivirale, una buona barriera genetica alla resistenza, una evidente capacità di mantenere nel tempo un'efficace soppressione virale, un positivo effetto sullo status immunologico, una buona tollerabilità sia generale sia specifica come nel caso dell'osso e dell'accumulo di grasso e una capacità di controllare la replicazione virale nei santuari (apparato genitale) non inferiore alle terapie triplici standard.

3.5 UTILIZZO DI DOVATO NEI PAZIENTI HIV POSITIVI

La selezione di un regime cART richiede un approccio individualizzato che tiene conto delle caratteristiche del singolo paziente quali i valori basali di CD4, la carica virale, il genotipo del virus isolato e conseguenti eventuali resistenze trasmesse, la presenza di co-morbidità infettive sia AIDS definenti che no, la presenza di altre patologie croniche e conseguentemente la necessità di assumere farmaci con potenziali interazioni, la funzionalità epatica e renale e l'età del paziente con possibili ripercussioni sia patologiche (ad es. osteoporosi) che fisiologiche (ad es. gravidanza o desiderio di genitorialità). A tutte queste caratteristiche devono essere legate le specifiche peculiarità dei farmaci antiretrovirali quali la complessità del regime, la tollerabilità a breve e nel lungo periodo, il metabolismo e le interazioni farmacologiche, la barriera genetica alle resistenze [4,46-49]. Gli INSTI di seconda generazione, tra cui DTG, grazie al loro conveniente dosaggio una volta al giorno, alla dimostrata non-inferiorità nei confronti di tutte le principali classi di antiretrovirali, al loro ridotto potenziale per interazioni farmacologiche negative ed alla elevatissima barriera genetica alle resistenze che si sposa ad una marcata velocità d'azione sono compresi tra i farmaci d'elezione (preferred) per l'inizio della terapia antiretrovirale da praticamente tutte le principali linee guida Nazionali ed Internazionali [46-49]. Generalmente la raccomandazione comprende appunto un INSTI o in alternativa un NNRTI o UN PI associato al cosiddetto "backbone" costituito da due NRTI. Le linee guida EACS [46], aggiornate nel novembre del 2019, sono state le prime a recepire l'opportunità di inserire tra

i regimi raccomandati una associazione duplice con DTG/3TC quale terapia dei pazienti HIV positivi naive agli antiretrovirali. La stessa raccomandazione è stata data dalle linee guida DHHS, pubblicate a dicembre 2019.

Le linee guida del WHO [47], raccomandano un regime basato su DTG come il preferito per l'inizio della terapia antivirale ed anche per sostituire una terapia in fallimento, se a sua volta non contenente DTG [47]. Considerando che la cART, una volta iniziata, deve essere continuata per tutta la vita, la semplicità del regime favorisce notevolmente il perdurare dell'aderenza e quindi riduce il rischio di fallimenti terapeutici. A questo proposito sono state sviluppate numerose compresse a combinazione fissa che possono essere somministrate una sola volta al giorno (STR). Tra le STR può essere annoverata la combinazione DTG/3TC che offre una terapia completa di provata efficacia nei pazienti naive alla cART come dimostrato dai risultati degli studi GEMINI [19-21] indipendentemente dalle caratteristiche dei pazienti e dai valori della viremia basale (figura 7).

La stessa combinazione terapeutica nello studio TANGO [22] ha dimostrato di essere non inferiore alla continuazione di una terapia triplice in pazienti viro-soppressi e questa osservazione è stata corroborata da numerosissime altre esperienze sia sperimentali che condotte in base alla pratica clinica [34-38].

Alcune caratteristiche del regime DTG/3TC emerse dagli studi sino ad ora condotti sembrano di particolare rilevanza. E' importante che non si sia mai assistito all'emergenza di resistenze virali durante la terapia con DTG/3TC [19,21,22] e che il mantenimento della terapia (durability) sia stato dimostrato elevatissimo sia negli studi sperimentali [21] che in analisi di coorte [34,36] a testimonianza dell'efficacia virologica e della elevata tollerabilità. Con l'invecchiamento della popolazione HIV positiva l'assenza di effetti negativi sulla funzionalità renale ed il turnover osseo, la relativa neutralità sull'omeostasi lipidica e la pressoché totale assenza di interazioni farmacologiche con rilevanza clinica costituiscono una serie di plus all'utilizzo di DTG/3TC.

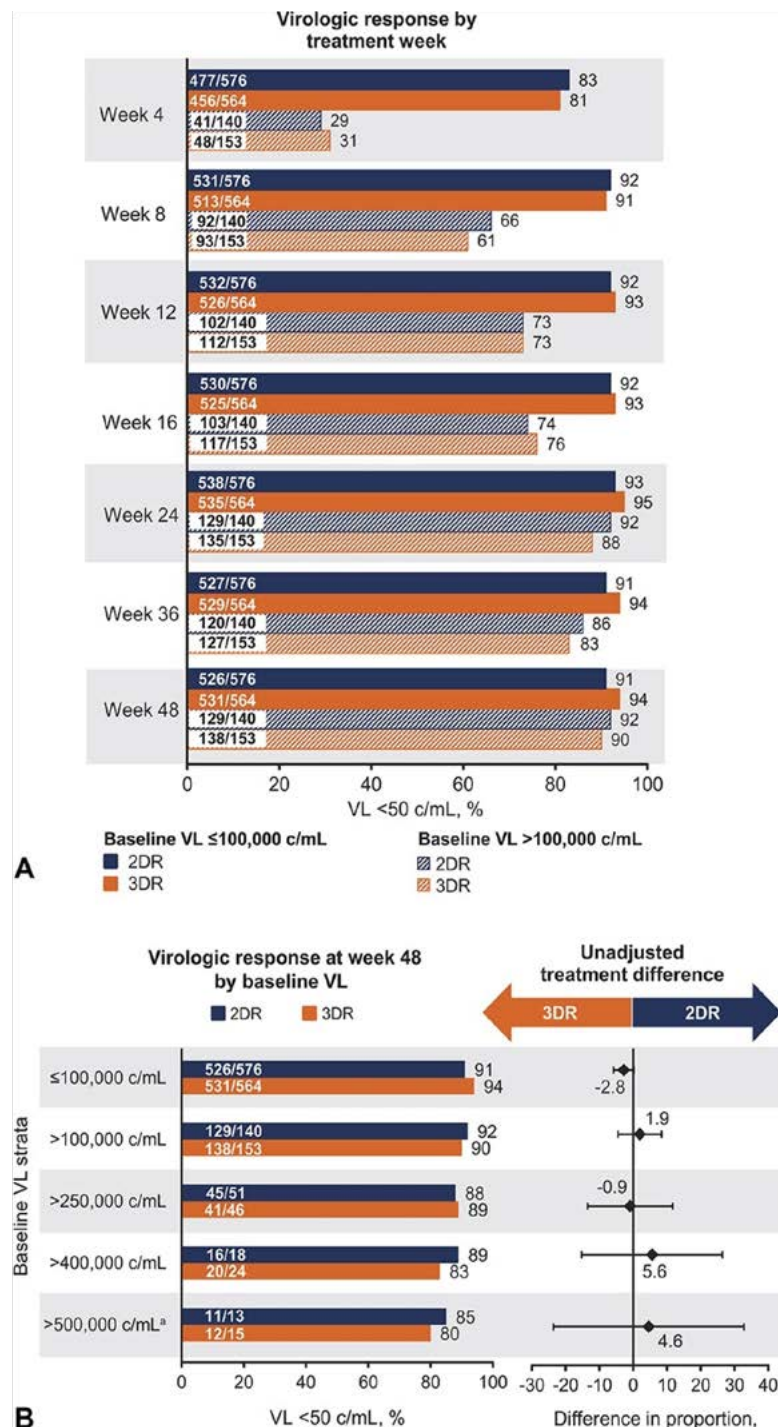
In conclusione, la STR di dolutegravir/lamivudina offre i vantaggi di una terapia completa combinati con la convenienza della terapia in dose singola giornaliera e la riduzione del carico farmacologico, essendo basata su soli due farmaci, pur mantenendo una spiccatissima

barriera genetica alle resistenze. Le attuali evidenze dai trial clinici, ancora in corso, e dell'ampia esperienza in coorti del mondo reale testimoniano della sua non-inferiorità in

confronto a classiche terapie triplici sia per l'utilizzo nei pazienti naïve, sia quale strumento di semplificazione terapeutica nei pazienti viro-soppressi.

FIGURA 7

ANALISI SNAPSHOT IN FUNZIONE DEL VALORE DELLA VIREMIA BASALE DELLA PROPORZIONE DI PAZIENTI CON HIV-RNA < 50 COPIE/ML IN ACCORDO ALLA SETTIMANA DELLA VISITA (A) E ALLA SETTIMANA 48 CON DIFFERENZE PONDERATE OSSERVATE TRA I TRATTAMENTI (B).
ANALISI ITT. STUDI GEMINI I E II [21]. (2DR = DTG+3TC; 3DR DTG + TDF/FTC)



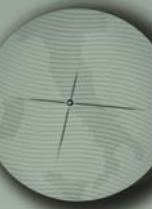
Bibliografia

- [1] Collins SE, Grant PM, Shafer RW. Modifying antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Drugs*. 2016; 76(1): 75–98
- [2] Sebaaly JC, Kelley D. HIV clinical updates: new single-tablet regimens. *Ann Pharmacol*. 2019; 53(1): 82–94.
- [3] Boswell R, Foisy MM, Hughes CA. Dolutegravir dual therapy as maintenance treatment in HIV-infected patients: a review. *Ann Pharmacol*. 2018; 52(7) :681–9
- [4] US Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV; 2019. http://adisi.nfo.nih.gov/guide_lines. Accessed 20/May/2020.
- [5] de Miguel Buckley R, Montejano R, Stella-Ascariz N, et al. New strategies of ARV: the road to simplification. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018; 15: 11–9.
- [6] Kangethe A, Polson M, Lord TC, et al. Real-world health plan data analysis: key trends in medication adherence and overall costs in patients with HIV. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019; 25(1): 88–93.
- [7] Altice F, Evuarherhe O, Shina S, et al. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13: 475–90.
- [8] Cento V, Perno CF. Two-drug regimens with dolutegravir plus rilpivirine or lamivudine in HIV-1 treatment-naive, virologically suppressed patients: latest evidences from the literature on their efficacy and safety. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.08.010>.
- [9] European Medicines Agency. Dovato (dolutegravir/lamivudine): summary of product characteristics; 2019. <http://www.ema.europa.eu/>. Accessed 20/May/2020.
- [10] GlaxoSmithKline. Dovato (dolutegravir and lamivudine tablets, for oral use): US prescribing information; 2019. <http://www.gsksource.com/>. Accessed 20/May/2020.
- [11] McCormack PL. Dolutegravir: a review of its use in the management of HIV-1 infection in adolescents and adults. *Drugs*. 2014; 74(11): 1241–52.
- [12] Hare S, Smith SJ, Métifiot M, et al. Structural and functional analyses of the second-generation integrase strand inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572). *Mol Pharmacol*. 2011; 80: 565–72.
- [13] Pollicita M, Surdo M, Di Santo F, et al. Comparative replication capacity of raltegravir-resistant strains and antiviral activity of the new generation integrase inhibitor dolutegravir in human primary macrophages and lymphocytes. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 2412–9.
- [14] Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chem*. 2011; 55(2): 813–21.
- [15] Gillman J, Janulis P, Gulick R, et al. Comparable viral decay with initial dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir-based triple therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(8): 2365–9.
- [16] DeAnda F, Hightower KE, Nolte RT, et al. Dolutegravir interactions with HIV-1 integrase-DNA: structural rationale for drug resistance and dissociation kinetics. *PLoS One*. 2013;8(10):e77448.
- [17] Rhees S-Y, Grant PM, Tzou PL, et al. A systematic review of the genetic mechanisms of dolutegravir resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:3135–49.
- [18] Hightower KE, Wang R, DeAnda F, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir or elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chem*. 2011;35(10):4552–9.
- [19] Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 393(10167): 143–55.
- [20] Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment–Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *JAIDS* 2020; 83: 310-9.
- [21] Eron JJ, Hung C-C, Baril J-C et al. Virologic Response by Baseline Viral Load With Dolutegravir Plus Lamivudine vs Dolutegravir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine: Pooled Analysis. *JAIDS* 2020; 84: 60-5.
- [22] van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide–Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis*. doi10.109/cid/ciz1243/569794.
- [23] European Medicines Agency. Tivicay (dolutegravir): summary of product characteristics; 2019. <http://www.ema.europa.eu/>. Accessed 20/May/2020.
- [24] Fourati S, Charpentier C, Amiel C, et al. Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing on raltegravir: a French national study of raltegravir-experienced HIV-1 infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70: 1507–12.

- [25] Cahn P, Rolon MJ, Figueroa MI, et al. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *JAIDS*. 2017; 20(21678): 1–7.
- [26] Taiwo BO, Zheng L, Stefanescu A, et al. ACTG A5353: a pilot study of dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-infected participants with HIV-1 RNA <500000 copies/mL. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(11): 1689–97.
- [27] Nyaku AN, Zheng L, Gulick RM, et al. Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA <500 000 copies/mL: week 48 outcomes from ACTG 5353. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(5): 1376–80.
- [28] Radford M, Parks DC, Ferrante S, et al. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. *AIDS*. 2019; 33(11): 1739–49.
- [29] Blanco JL, Rojas J, Paredes R, et al. Dolutegravir-based maintenance monotherapy versus dual therapy with lamivudine: a planned 24 week analysis of the DOLAM randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(7): 1965–71.
- [30] Joly V, Burdet C, Landman R, et al. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(3): 739–45.
- [31] Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, et al. Dolutegravir plus lamivudine maintains human immunodeficiency virus-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(11): 1794–7.
- [32] Baldin G, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Virological efficacy of dual therapy with lamivudine and dolutegravir in HIV-1-infected virologically suppressed patients: long-term data from clinical practice. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(5): 1461–3.
- [33] Diaco ND, Strickler C, Giezendanner S, et al. Systematic de-escalation of successful triple antiretroviral therapy to dual therapy with dolutegravir plus emtricitabine or lamivudine in Swiss HIV positive persons. *EClinicalMedicine*. 2018; 6: 21–5.
- [34] Borghetti A, Lombardi F, Gagliardini R, et al. Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir compared with lamivudine plus boosted PIs in HIV-1 positive individuals with virologic suppression: a retrospective study from the clinical practice. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(59): 1–9.
- [35] Ciccullo A, Baldin G, Capetti A, et al. A comparison between two dolutegravir-based two-drug regimens as switch strategies in a multicentre cohort of HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*. 2019; 24(1): 63–7.
- [36] Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, et al. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(215): 1–7.
- [37] Hidalgo-Tenorio C, Cortes LL, Gutierrez A, et al. DOLAMA study: effectiveness, safety and pharmaco-economic analysis of dual therapy with dolutegravir and lamivudine in virologically suppressed HIV-1 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(32): e16813: 1–7.
- [38] Ciccullo A, D'Avino A, Lassandro AP, et al. Changes in bone mineral density in HIV-positive, virologically suppressed patients switching to lamivudine/dolutegravir dual therapy: preliminary results from clinical practice. *Infez Med*. 2018; 26(4): 336–40.
- [39] Borghetti A, Baldin G, Lombardi F, et al. Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multicentre cohort of patients with suppressed HIV-1 replication *HIV Medicine* 2018; doi: 10.1111/hiv.12611.
- [40] Galizzi N, Poli A, Galli L, et al. Retrospective study on the outcome of two-drug regimens based on dolutegravir plus one reverse transcriptase inhibitor in virologically-suppressed HIV-infected patients. *Int. J Antimicrob. Agents* 2020; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105893.
- [41] Gagliardini R, Ciccullo A, Borghetti A et al. Impact of the M184V resistance mutation on virological efficacy and durability of lamivudine-based dual antiretroviral regimens as maintenance therapy in individuals with suppressed HIV-1 RNA: a cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy113.
- [42] Lombardi F, Belmonti S, Borghetti A, et al. Evolution of cellular HIV DNA levels in virologically suppressed patients switching to dolutegravir/lamivudine versus maintaining a triple regimen: a prospective, longitudinal, matched, controlled study. *J Antimicrob. Chemother*. 2020; doi: 10.1093/jac/dkaa058.
- [43] Eckard AR, McComsey GA. Weight gain and integrase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33: 10–19.
- [44] Ciccullo A, Dusina A, Lassandro AP, et al. No significant changes in body fat mass in virologically suppressed, HIV-positive patients switched to lamivudine–dolutegravir. *AIDS* 2020; doi:10.1097/QAD.0000000000002495.
- [45] Giannella s, Marconi VC, Berzins B, et al. Genital HIV-1 Shedding with Dolutegravir (DTG) plus Lamivudine (3TC) Dual Therapy. *JAIDS* 2018; doi:10.1097/QAI.
- [46] European AIDS Clinical Society. EACS guidelines version 10.0 November 2019; 2019. <http://eacso>

- ciety .org. Accessed 20/May/2020.
- [47] World Health Organization. Updated recommendations on firstline and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV; 2018. <http://www.who.int/>. Accessed 20/May/2020.
- [48] British HIV Association. BHIVA treatment guidelines: 2019 interim statement on two-drug regimens; 2019. [http://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guide lines](http://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guide%20lines) . Accessed 20/May/2020.
- [49] Antinori A, Di Biagio A, Marcotullio S, et al. Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New Microbiologica* 2018; 4: 247-55.





QIIPH - 2020, VOLUME 9, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Aspetti farmacoeconomici dell'utilizzo di Dovato nel paziente con HIV

Umberto Restelli, Sofia Silvola, Davide Croce

4.1 IL RUOLO DELLE TERAPIE DUPLICI NEL TRATTAMENTO DELLE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV

Nei capitoli precedenti è stato ampiamente descritto l'importante ruolo che la de-intensificazione della terapia può avere nella gestione dei pazienti con HIV, soprattutto in un'ottica di lungo periodo.

Accanto alle motivazioni di tipo clinico, la decisione relativa all'adozione di uno schema di trattamento a due soli farmaci è legato alla necessità di ridurre il costo della terapia, sempre più rilevante nell'ambito della gestione dell'infezione da HIV, dove la progressiva cronicizzazione e l'invecchiamento della popolazione impongono la necessità di fare valutazioni economiche su una prospettiva di lungo termine.

Per quanto riguarda la spesa dei farmaci antiretrovirali, i dati più recenti disponibili sul consumo in Italia sono relativi al rapporto OSMED, riferiti all'anno 2018, mostrano una sostanziale stabilità in termini di spesa nazionale pro capite pesata, passando da 10,97 € nell'anno 2013 a 11,11 € nell'anno 2018, dato inferiore rispetto a quelli registrati negli anni 2015 (11,17 €), 2016 (11,39 €) e 2017 (11,47 €). [1] Tale dato è verosimilmente legato ad una serie di fattori che hanno portato, nonostante la cronicizzazione della malattia, ad un incremento della spesa procapite relativamente contenuto, grazie alla combinazione di diversi fattori, tra cui un progressivo livellamento del costo dei farmaci verso il basso e l'introduzione sempre maggiore sul mercato di molecole generiche,

che ha aumentato la competitività dei prezzi.

In tal senso la riduzione del numero di farmaci, grazie alle nuove combinazioni di due sole molecole con DTG, può rappresentare un'opportunità per ridurre ulteriormente la spesa per i farmaci antiretrovirali e consentire di mantenere la sostenibilità del sistema, mantenendo inalterata l'efficacia terapeutica.

Il rapporto OSMED, inoltre, riporta un incremento delle DDD per 1.000 abitanti degli inibitori dell'integrasi, pari a +19,5% tra il 2017 e il 2018 (0,4 nell'anno 2018), dato in crescita anche analizzando un orizzonte temporale più ampio e che è coerente con il fatto che gli inibitori dell'integrasi sono stati sviluppati recentemente e costituiscono quindi una categoria di farmaci sempre più utilizzata nei pazienti con HIV (tabella 1) [1].

A livello farmacoeconomico, l'impatto delle terapie a due farmaci è stato analizzato negli anni, in riferimento a differenti farmaci, sia nel contesto italiano, sia a livello internazionale [3-9].

Per quanto riguarda in particolare l'utilizzo della duplice terapia DTG + 3TC. Le analisi farmacoeconomiche condotte sono due, una riferita al contesto statunitense e una riferita al contesto spagnolo. In considerazione della mancata possibilità di generalizzare i risultati legati al primo contesto, verranno presentati i soli dati del secondo.

Hidalgo-Tenorio e colleghi (2019), hanno valutato efficacia, sicurezza e rapporto di costo-efficacia di DTG + 3TC nel contesto spagnolo in uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico in 177 pazienti HIV positivi

TABELLA 1

DDD PER 1.000 ABITANTI IN ITALIA DALL'ANNO 2013 ALL'ANNO 2018 [1, 2]

CLASSE ANTIRETROVIRALI	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Δ 2017/2018
Inibitori dell'integrasi	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4	+19,5%

experienced in controllo virologico stabile. Lo studio ha previsto la conduzione di un'analisi di minimizzazione dei costi e di un'analisi di costo-efficacia rispetto all'utilizzo di DTG/ABC/3TC e EVG/c/FTC/TAF. L'analisi di minimizzazione di costi ha mostrato minori costi correlati all'utilizzo di DTG + 3TC pari a - 2.741 € annui rispetto a DTG/ABC/3TC e pari a - 4.164 € annui rispetto a EVG/c/FTC/TAF. [8]

L'analisi di costo-efficacia ha mostrato valori del rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) pari a 548 € per unità percentuale incrementale di efficacia (controllo virologico) rispetto a DTG/ABC/3TC e pari a 4.627 € per unità percentuale incrementale di efficacia rispetto a EVG/cobi/FTC/TAF [8].

Per comprendere il potenziale impatto economico che l'utilizzo di terapie antiretrovirali a due farmaci potrebbe comportare all'interno del contesto italiano, si consideri il dato medio di spesa correlato all'utilizzo di terapie antiretrovirali nell'anno 2015 in Regione Lombardia, pari a 7.469 € per paziente [10]. Le più recenti combinazioni a due farmaci a dose fissa con inibitori dell'integrasi hanno un costo pari a 6.591 € per Juluca (DTG/RPV) [11] e 5.975 per Dovato (DTG/3TC) [12].

Risulta intuitivo come l'introduzione nel mercato di queste due combinazioni e l'utilizzo delle stesse potrà avere positive ricadute in termini economici per il Servizio Sanitario Nazionale, comportando una minore spesa per paziente rispetto al dato medio sopra riportato pari a -11,8% (Juluca - DTG/RPV) e a -20,0% (Dovato - DTG/3TC).

4.2 ANALISI DI IMPATTO SULLA SPESA DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE DI DOLUTEGRAVIR/LAMIVUDINA

Background e obiettivo

La valutazione delle conseguenze finanziarie dell'utilizzo di una nuova tecnologia sanitaria (nella cui definizione di "applicazione di conoscenza organizzata e abilità" sono comprese le terapie farmacologiche [13]) deve considerare anche le ricadute finanziarie della sua adozione, sia in termini di sostenibilità, sia in termini di efficienza nell'allocazione delle risorse.

La sostenibilità legata all'introduzione di una nuova tecnologia sanitaria viene indagata attraverso analisi di impatto sul budget le cui

modalità di svolgimento sono ben documentate in letteratura. In particolare, nell'analisi presentata in questa sezione, si fa riferimento ai principi di buona pratica indicati dall'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) [14,15].

L'obiettivo dell'analisi riportata nel presente paragrafo, pertanto, è stato quello di valutare la sostenibilità dell'utilizzo di DTG/3TC nel contesto italiano, assumendo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale.

Materiali e metodi

Sulla base dei documenti sopra riportati e sulle ulteriori indicazioni di Mausekopf e colleghi [16], sono stati definiti gli aspetti di seguito riportati: popolazione target, orizzonte temporale, potenziali conseguenze dell'adozione della nuova tecnologia sull'attuale mercato dei farmaci antiretrovirali (mix di trattamenti), prospettiva di analisi, tipologia di costi da considerare nell'analisi (coerentemente con la prospettiva assunta), framework e modello di valutazione, gestione dell'incertezza.

Popolazione target

La popolazione target considerata nel modello è relativa alle indicazioni di utilizzo di DTG/3TC, così come riportate nel RCP "Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina" [17].

Per stimare il numero di pazienti potenzialmente eleggibili all'utilizzo di DTG/3TC nel contesto italiano, si è considerata la popolazione residente al 1 gennaio 2020 a livello nazionale, pari a 60.235.375 abitanti [18].

È stato quindi applicato un decremento annuo della popolazione pari a - 0,206%, così come osservato per la popolazione residente tra l'1 gennaio 2019 e l'1 gennaio 2020. [18] La stima annua delle nuove diagnosi di infezione da HIV e del numero di persone precedentemente diagnosticate è basata sui dati del Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità.

In dettaglio, viene di seguito proposto il calcolo della popolazione prevalente nell'anno

2019, basato sui dati di prevalenza e incidenza riportati dal Centro Operativo AIDS negli anni e al tasso di mortalità annua per la popolazione italiana riportato dall'ISTAT.

Considerando quella che oggi è l'aspettativa di vita delle persone che vivono con HIV, è stato ipotizzato che il tasso di mortalità delle persone HIV positive fosse uguale a quello della popolazione generale. Il calcolo è stato operato sommando alla popolazione prevalente dell'anno precedente il numero di nuove diagnosi e sottraendo il numero di deceduti.

Il dato relativo alle persone con infezione da HIV prevalenti in Italia dal 2014 al 2020 è riportato nella tabella 2.

Sulla base dei dati presentati in tabella 2,

i soggetti con infezione da HIV diagnosticati nel 2020 sono stimati in 113.934 unità e la prevalenza di soggetti con infezione da HIV risulta essere pari a 0,189% della popolazione residente in Italia al primo gennaio 2020 (pari a 60.235.375 soggetti, come riportato dall'ISTAT).

Per stimare il numero di soggetti annualmente eleggibili all'utilizzo di DTG/3TC, partendo dai dati di prevalenza, incidenza e mortalità annua sopra riportati, sono stati considerati sia i nuovi casi che ogni anno contraggono l'infezione, sia i pazienti in trattamento con terapie antiretrovirali e che cambiano il proprio regime terapeutico nell'anno. I dati utilizzati per stimare la popolazione target e le relative fonti sono riportate nella figura 1.

TABELLA 2

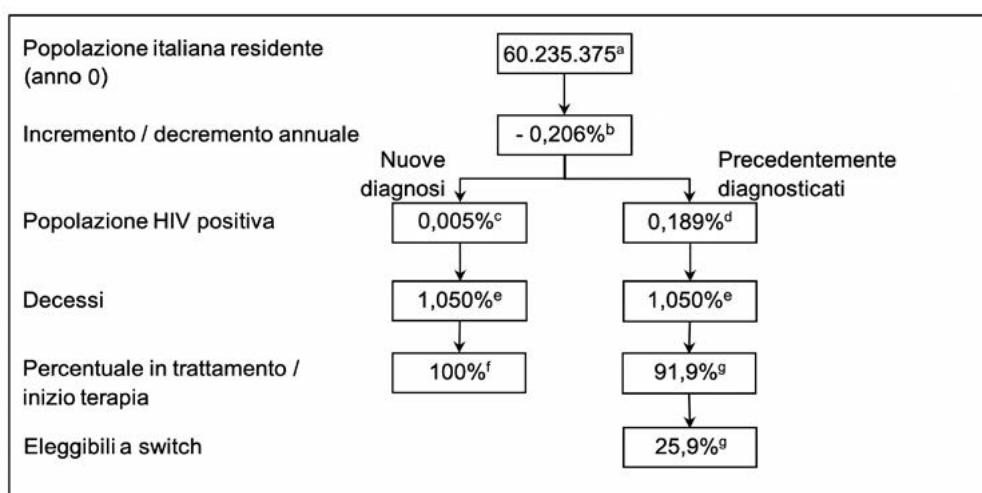
STIMA DELLE PERSONE CON INFEZIONE DA HIV PREVALENTI IN ITALIA [19,20,21]

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Soggetti prevalenti	100.049 ^a	102.822	105.335	107.902	110.330	112.172	113.934
Nuove diagnosi nell'anno	3.824 ^b	3.593 ^b	3.673 ^b	3.561 ^b	3.000 ^b	2.940 ^{c^}	-
Decessi nell'anno*	1.051	1.080	1.106	1.133	1.158	1.178	-

^a COA, 2018 [19]; ^b COA, 2019 [20]; ^c Si ipotizza una decrescita annua pari al 2% rispetto all'anno precedente
* Dati ISTAT (2014: 0,98%; 2015: 1,07%; 2016: 1,01%; 2017: 1,07; 2018: 1,05)

FIGURA 1

MODELLO DI CALCOLO UTILIZZATO PER STIMARE LA POPOLAZIONE ELEGGIBILE ALL'UTILIZZO DI DTG/3TC



^a ISTAT [18]; ^b Calcolato sulla base dei dati ISTAT relativi alla differenza della popolazione residente in Italia negli anni 2019 e 2020. [18]; ^c Calcolato sulla base dai dati del Centro Operativo AIDS 2019 (COA 2019) e dati ISTAT sulla popolazione residente in Italia [18, 20]; ^d Calcolato sulla base della rielaborazione presentata in tabella 3 e dati ISTAT sulla popolazione residente in Italia. [18]; ^e Dati ISTAT sulla popolazione generale in Italia [18]; ^f Assunzione; ^g Fondazione ICONA – Report 2018 [22].

Il numero di soggetti con precedenti trattamenti considerati per il cambio terapia è pari a 26.779 nell'anno 2020, 27.481 nel 2021 e a 28.182 nel 2022. Il numero di soggetti naïve considerati è pari a 2.950 nel 2020, 2.944 nel 2021 e 2.938 nel 2022.

L'analisi è stata declinata anche a livello regionale. La popolazione target nelle singole regioni è stata calcolata considerando la prevalenza di soggetti HIV positivi indicata in relazione all'anno più recente disponibile (2012), considerando il valore intermedio nel caso in cui fosse riportato un intervallo [21], e l'incidenza calcolata dividendo il numero di nuovi casi di residenti diagnosticati nell'anno 2018 per la popolazione residente al 1 gennaio 2018 in ciascuna regione. [18,20] I

dati di prevalenza e incidenza considerati vengono riportati nella tabella 3.

Il fatto di considerare per il calcolo dell'incidenza i soggetti residenti e non i casi segnalati, fa in modo che l'analisi sia stata condotta con un approccio conservativo. Questo viene spiegato dal fatto che il numero di nuovi casi a livello regionale risulta essere sottostimato, considerando che il 2,4% è residente all'estero e il 2,6% dei casi non riporta la residenza del soggetto.

Nella tabella 4 viene riportata la popolazione già in trattamento e naïve eleggibile all'utilizzo di DTG/3TC per ogni contesto geografico.

TABELLA 3

DATI DEMOGRAFICI ED EPIDEMIOLOGICI (INCIDENZA E PREVALENZA) A LIVELLO REGIONALE

AREA GEOGRAFICA / REGIONI	POPOLAZIONE RESIDENTE - ANNO 2020 (RIELABORAZIONE DATI ISTAT) [18]	Δ ANNUO DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE	INCIDENZA (COA 2019) [20]	PREVALENZA (COA 2013) [21]
Italia	60.235.375	-0,21%	0,0050%	0,189%
Piemonte	4.337.034	-0,44%	0,0045%	0,175%
Valle d'Aosta	125.132	-0,42%	0,0024%	0,125%
Liguria	1.544.325	-0,41%	0,0062%	0,250%
Lombardia	10.084.949	+0,24%	0,0065%	0,300%
Provincia Autonoma Bolzano	534.628	+0,65%	0,0008%	0,075%
Provincia Autonoma Trento	542.301	+0,22%	0,0039%	0,125%
Veneto	4.906.671	+0,02%	0,0035%	0,175%
Friuli-Venezia Giulia	1.214.902	-0,03%	0,0021%	0,125%
Emilia-Romagna	4.466.336	+0,15%	0,0058%	0,250%
Toscana	3.722.328	-0,20%	0,0059%	0,175%
Umbria	879.398	-0,30%	0,0045%	0,075%
Marche	1.518.816	-0,42%	0,0041%	0,125%
Lazio	5.861.524	-0,30%	0,0083%	0,250%
Abruzzo	1.307.974	-0,27%	0,0046%	0,075%
Molise	302.768	-0,93%	0,0045%	0,020%
Campania	5.776.633	-0,43%	0,0042%	0,035%
Puglia	4.009.955	-0,47%	0,0039%	0,075%
Basilicata	558.652	-0,75%	0,0012%	0,035%
Calabria	1.937.622	-0,49%	0,0005%	0,035%
Sicilia	4.972.939	-0,54%	0,0043%	0,075%
Sardegna	1.631.051	-0,52%	0,0032%	0,175%

TABELLA 4

POPOLAZIONE GIÀ IN TRATTAMENTO E NAÏVE ELEGGIBILE ALL'UTILIZZO DI DTG/3TC.

AREA GEOGRAFICA / REGIONI	POPOLAZIONE GIÀ IN TRATTAMENTO			POPOLAZIONE NAÏVE		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Italia	26.779	27.481	28.182	2.950	2.944	2.938
Piemonte	1.780	1.825	1.871	192	191	191
Valle d'Aosta	37	37	38	3	3	3
Liguria	906	928	950	94	93	93
Lombardia	7.143	7.297	7.452	648	649	651
Provincia Autonoma Bolzano	95	96	97	4	4	4
Provincia Autonoma Trento	160	165	170	21	21	21
Veneto	2.023	2.063	2.103	169	169	169
Friuli-Venezia Giulia	358	363	369	25	25	25
Emilia-Romagna	2.634	2.695	2.756	256	257	257
Toscana	1.531	1.583	1.635	218	218	218
Umbria	155	164	174	39	39	39
Marche	445	460	474	62	61	61
Lazio	3.441	3.555	3.668	479	477	476
Abruzzo	230	245	259	60	60	60
Molise	14	17	21	13	13	13
Campania	474	531	587	238	237	236
Puglia	705	741	778	153	152	152
Basilicata	46	47	49	7	7	7
Calabria	159	161	163	9	9	9
Sicilia	874	924	974	210	209	208
Sardegna	669	681	693	51	50	50

Orizzonte temporale

L'orizzonte temporale considerato nell'analisi, coerentemente con le indicazioni della letteratura di riferimento a livello metodologico e con le necessità informative dei decision maker, è di 3 anni. Pertanto, partendo dai dati sopra riportati, riferiti all'anno 0 (anno 2019), i risultati saranno presentati in riferimento agli anni 2020-2022.

Mercato dei farmaci antiretrovirali (Mix di trattamenti)

Le potenziali conseguenze dell'adozione della nuova tecnologia sull'attuale mix di trattamenti utilizzati nei soggetti con HIV, sono state stimate sulla base delle quote

di mercato dello scenario attuale (scenario basale, che non considera l'utilizzo di DTG/3TC) e di uno scenario alternativo che prevede l'utilizzo di DTG/3TC. Le prime sono relative ad una analisi del mercato dei farmaci antiretrovirali in Italia in assenza di DTG/3TC; mentre quelle dello scenario alternativo sono state stimate sulla base del potenziale utilizzo di DTG/3TC.

La tabella 5 e la tabella 6 riportano le quote di mercato nei due scenari (scenario senza DTG/3TC e scenario con DTG/3TC) nelle due popolazioni nel triennio considerato.

Prospettiva di analisi

La prospettiva assunta nell'analisi è quella del Servizio Sanitario Nazionale.

TABELLA 5

QUOTE DI MERCATO CONSIDERATE NELL'ANALISI PER LA POPOLAZIONE NAÏVE

REGIME	SCENARIO SENZA DTG/3TC			SCENARIO CON DTG/3TC		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
DTG/3TC	0,0%	0,0%	0,0%	15,3%	21,0%	26,0%
TAF/FTC/BIC	27,2%	30,9%	33,0%	26,6%	28,6%	30,5%
TAF/FTC + DTG	13,0%	9,3%	8,2%	12,0%	9,3%	5,2%
ABC/3TC/DTG	10,6%	9,0%	8,2%	9,0%	8,0%	8,0%
TAF/FTC/DRV/c	10,6%	9,0%	8,2%	9,0%	8,0%	7,0%
3TC + DTG	8,0%	12,0%	15,0%	1,5%	0,0%	0,0%
TDF/FTC + DTG	6,0%	7,0%	7,0%	5,9%	7,3%	9,4%
TAF/FTC/RPV	5,9%	4,7%	4,7%	3,0%	3,0%	2,0%
TDF/FTC + RAL hd	5,0%	4,0%	4,0%	5,3%	4,1%	3,7%
TAF/FTC + RAL hd	4,7%	4,7%	4,7%	4,7%	4,0%	4,0%
TAF/FTC/EVG/c	3,5%	2,4%	1,0%	3,5%	2,5%	0,0%
TAF/FTC + DRV/c	1,0%	1,0%	1,0%	0,6%	0,6%	0,6%
3TC/AZT	1,0%	1,0%	1,0%	0,6%	0,6%	0,6%
TDF/FTC/RPV	1,0%	1,0%	1,0%	0,6%	0,6%	0,6%
ABC/3TC + DTG	1,0%	1,0%	1,0%	0,9%	0,9%	0,9%
TDF/3TC/DOR	1,0%	2,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
TAF/TFC + DOR	0,5%	1,0%	1,0%	0,5%	0,5%	0,5%
Totale	100%	100%	100%	100%	100%	100%

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; BIC: bicitgravir; c: cobicistat; DOR: doravirina; DRV: darunavir; DTG: dolutegravir; EVG: elvitegravir; FTC: emtricitabina; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TAF: tenofovir alafenamide; TDF: disoproxil fumarato.

TABELLA 6

QUOTE DI MERCATO CONSIDERATE NELL'ANALISI PER LA POPOLAZIONE GIÀ IN TRATTAMENTO

REGIME	SCENARIO SENZA DTG/3TC			SCENARIO CON DTG/3TC		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
DTG/3TC	0,0%	0,0%	0,0%	19,0%	32,0%	38,0%
TAF/FTC/BIC	23,8%	26,8%	31,1%	24,5%	19,9%	19,4%
3TC + DTG	19,6%	20,8%	23,2%	12,0%	5,4%	3,3%
ABC/3TC/DTG	11,6%	9,3%	7,0%	7,0%	5,2%	5,4%
DTG/RPV	8,2%	10,7%	11,8%	7,4%	10,7%	11,8%
TAF/FTC/RPV	8,2%	8,2%	6,9%	6,0%	6,0%	5,2%
TAF/FTC/DRV/c	5,9%	5,9%	4,7%	5,9%	5,9%	4,7%
TAF/FTC/EVG/c	5,2%	3,4%	1,5%	1,2%	1,2%	0,2%
TAF/FTC + RAL hd	4,7%	4,0%	4,0%	4,7%	3,6%	2,9%
TAF/FTC + DTG	2,4%	2,3%	1,2%	2,4%	1,5%	0,5%
TAF/FTC + DRV/c	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%

TABELLA 6

QUOTE DI MERCATO CONSIDERATE NELL'ANALISI PER LA POPOLAZIONE GIÀ IN TRATTAMENTO						
REGIME	SCENARIO SENZA DTG/3TC			SCENARIO CON DTG/3TC		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
TDF/FTC + RAL hd	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%
ABC/3TC + NVP	1,2%	0,6%	0,6%	1,2%	0,6%	0,6%
TAF/FTC + ATV/c	1,2%	0,6%	0,6%	1,2%	0,6%	0,6%
TDF/3TC/DOR	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
TAF/TFC + DOR	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
TDF/FTC/RPV	1,2%	0,6%	0,6%	0,7%	0,6%	0,6%
DTG + RPV	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
DRV/c + DTG	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
TDF/FTC/EFV	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
TDF/FTC + DTG	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
Totale	100%	100%	100%	100%	100%	100%

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; BIC: bicitgravir ; c: cobicistat; DTG: dolutegravir; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; EVG: elvitegravir; FTC: emtricitabina; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TAF: tenofovir alafenamide; TDF: disoproxil fumarato.

Tipologia di costi considerati nell'analisi

Coerentemente con la prospettiva assunta, i costi considerati nell'analisi sono i costi sanitari diretti. Nel dettaglio, in considerazione di una network meta-analisi condotta e pubblicata da Radford e colleghi (2019) [23], in cui l'associazione di DTG + 3TC è stata confrontata con la maggior parte delle combinazioni a 3 farmaci oggi disponibili, senza che venissero registrate differenze in termini di efficacia, l'analisi in oggetto è basata sull'assunto che non vi sono differenze di efficacia ed in termini di eventi avversi tra l'utilizzo di DTG/3TC e delle terapie di confronto. Pertanto, il differenziale di costo nell'utilizzo delle diverse terapie consiste nel solo costo della terapia antiretrovirale, non stimando differenze in termini di monitoraggio del paziente. In considerazione del fatto che l'utilizzo di DTG/3TC è nella maggior parte dei confronti associato a differenze non statisticamente significative in termini di efficacia e di sicurezza e in alcuni confronti è associato ad un miglioramento dei due parametri, il fatto di non considerare tali elementi risulta in una analisi conservativa.

Il costo delle terapie è stato ricavato dalla più recente fonte pubblicata a riguardo, riferita

all'anno 2019, e sono riportati nella tabella seguente: percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS – anno 2019 di Regione Lombardia [24, 25].

Modello di valutazione

Il modello utilizzato per l'analisi, sviluppato in Microsoft Excel 2010, considera l'evoluzione della popolazione target nel triennio 2020-2022, sulla base dei dati presentati nella figura 1. Considerando l'evoluzione della popolazione già in trattamento e i nuovi soggetti diagnosticati per anno, viene calcolato il numero di pazienti che riceve i singoli trattamenti antiretrovirali nello scenario senza DTG/3TC e nello scenario che considera l'utilizzo di DTG/3TC, basandosi sulle quote di mercato riportate nella tabella 5 e nella tabella 6.

Il numero di pazienti associato ad ogni trattamento è quindi moltiplicato per il costo del trattamento, per ricavare il costo totale nei due scenari. Il valore differenziale tra questi due valori rappresenta l'impatto sul budget del Servizio Sanitario Nazionale dell'utilizzo di DTG/3TC.

TABELLA 7

COSTI CONSIDERATI NELL'ANALISI (IVA INCLUSA)

REGIME	COSTO ANNUO TERAPIA	NOTE
3TC/AZT	165,60 €	[24, 25]
ABC/3TC + NVP	342,00 €	[24, 25]
TDF/FTC/EFV	349,20 €	[24, 25]
TDF/FTC + RAL hd*	4.669,20 €	[24, 25]
TDF/3TC/DOR	5.245,47 €	[26]
DTG/3TC	5.974,80 €	
3TC + DTG	5.979,60 €	[24, 25]
TDF/FTC + DTG	6.105,60 €	[24, 25]
ABC/3TC + DTG	6.166,80 €	[24, 25]
TAF/TFC + DOR	6.408,72 €	[27]
DTG/RPV	6.591,29 €	[28]
TAF/FTC/RPV	7.185,36 €	[24, 25]
TDF/FTC/RPV	7.185,36 €	[24, 25]
TAF/FTC/BIC	7.186,44 €	[24, 25]
ABC/3TC/DTG	7.732,80 €	[24, 25]
TAF/FTC/c/DRV	7.866,00 €	[24, 25]
TAF/FTC + ATV/c	8.355,60 €	[24, 25]
DTG + RPV	8.679,60 €	[24, 25]
TAF/FTC + DRV/c	8.474,76 €	[24, 25]
TAF/FTC + RAL hd*	8.539,20 €	[24, 25]
TAF/FTC/c/EVG	9.558,00 €	[24, 25]
TAF/FTC + DTG	9.975,60 €	[24, 25]
DRV/c + DTG	10.321,56 €	[24, 25]

*Ipotesi: prezzo RAL hd = RAL

Gestione dell'incertezza

La gestione dell'incertezza relativa alle quote di mercato di DTG/3TC nello scenario che ne prevede l'utilizzo, al numero di pazienti con cambio terapia e a possibili variazioni di prezzo delle terapie di confronto, è stata affrontata attraverso una analisi di sensibilità univariata.

Nel dettaglio, si è proceduto con la creazione di due scenari alternativi, ampliando la percentuale della popolazione già precedentemente trattata eleggibile ad un cambio terapia (si faccia riferimento al modello di calcolo riportato in figura 1) considerando i seguenti valori: 37,5% e 50,0%, e con l'applicazione dei seguenti differenziali ai prezzi delle terapie: +10% al prezzo di

DTG/3TC; -20% del prezzo di TAF/FTC/BIC, ABC/3TC/DTG, TAF/FTC/RPV, TAF/FTC/c/DRV e TAF/FTC/c/EVG.

Inoltre, è stato strutturato uno scenario alternativo, incrementando le quote di mercato nei tre anni relativi all'utilizzo di DTG/3TC per valutare come questo aspetto può variare la magnitudine dell'impatto sul budget del Servizio Sanitario Nazionale. In conseguenza all'aumento della quota di mercato di DTG/3TC, le stesse degli altri regimi considerati sono state ridotte in modo proporzionale (tabella 8).

Risultati

A livello nazionale l'utilizzo di DTG/3TC comporterebbe dei minori costi in tre anni pari

TABELLA 8

QUOTE DI MERCATO CONSIDERATE NELLO SCENARIO ALTERNATIVO						
REGIME	POPOLAZIONE NAÏVE			POPOLAZIONE GIÀ IN TRATTAMENTO		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
DTG/3TC	20,0%	30,0%	40,0%	30,0%	40,0%	50,0%

TABELLA 9

RISULTATI DELL'ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET					
Scenario		2020	2021	2022	Triennio
Naïve	Costo terapie - Scenario senza DTG/3TC (€)	21.994.444	21.307.900	21.002.926	64.305.270
	Costo terapie - Scenario con DTG/3TC (€)	21.586.287	21.076.396	20.286.768	62.949.450
	Δ tra i due scenari - €	- 408.157	- 231.505	- 716.158	- 1.355.820
Pazienti già in trattamento	Costo terapie - Scenario senza DTG/3TC (€)	190.895.253	194.170.015	195.408.479	580.473.748
	Costo terapie - Scenario con DTG/3TC (€)	184.110.375	185.819.450	187.101.540	557.031.364
	Δ tra i due scenari - €	- 6.784.878	- 8.350.565	- 8.306.940	- 23.442.383
Totale	Costo terapie - Scenario senza DTG/3TC (€)	212.889.697	215.477.916	216.411.405	644.779.018
	Costo terapie - Scenario con DTG/3TC (€)	205.696.661	206.895.845	207.388.307	619.980.814
	Δ tra i due scenari - €	- 7.193.036	- 8.582.070	- 9.023.098	- 24.798.204

a circa 24,8 milioni di €.

In particolare, i minori costi annui sono pari a -7,2 milioni di € nell'anno 2020 (di cui -6,8 milioni di € per pazienti già in trattamento e -0,4 milioni di € per i pazienti naïve), -8,6 milioni di € nell'anno 2021 (di cui -8,4 milioni di € per pazienti già in trattamento e -0,2 milioni di € per i pazienti naïve) e pari a -9,0 milioni di € nell'anno 2022 (di cui -8,3 milioni di € per pazienti già in trattamento e -0,7 milioni di € per i pazienti naïve).

I risultati dell'analisi in termini di impatto sul budget, vengono riportati nella tabella 9.

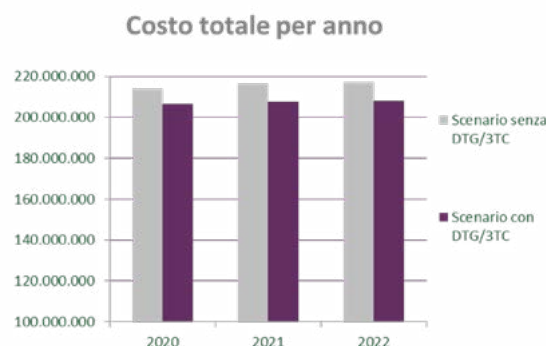
L'impatto sul budget per il Servizio Sanitario Nazionale è riproposto graficamente nella figura 2.

A livello regionale i risultati mostrano un costante decremento dei costi per tutti i Servizi Sanitari Regionali, con un impatto differente sulla base del numero di pazienti nelle singole regioni. A livello triennale, l'impatto sul budget

varia da un massimo di 6,5 milioni di € in Regione Lombardia, ad un minimo di -17.917 € in Molise. Oltre a Regione Lombardia, le regioni con un impatto triennale superiore a un milione di euro sono: Lazio (-3,3 milioni di €), Emilia-Romagna (-2,4 milioni di €), Veneto (-1,8 milioni

FIGURA 2

RISULTATI DELL'ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET



di €), Piemonte (-1,7 milioni di €) e Toscana (-1,5 milioni di €) (tabella 10).

I risultati dell'analisi di sensibilità condotta vengono presentati nella tabella 11.

TABELLA 10

RISULTATI DELL'ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET DECLINATI A LIVELLO REGIONALE				
REGIONI	COSTO INCREMENTALE (€)			
	2020	2021	2022	Totale
Piemonte	-483.513	-570.776	-612.215	- 1.666.503
Valle d'Aosta	-10.149	-4.241	-27.162	- 41.552
Liguria	-258.593	-277.848	-314.140	- 850.581
Lombardia	-1.895.161	-2.281.714	-2.372.596	- 6.549.471
Provincia Autonoma Bolzano	-34.416	-31.738	-29.510	- 95.664
Provincia Autonoma Trento	-33.903	-41.671	-67.349	- 142.922
Veneto	-538.211	-632.240	-664.009	- 1.834.459
Friuli-Venezia Giulia	-88.799	-113.637	-111.673	- 314.109
Emilia-Romagna	-714.895	-854.476	-874.263	- 2.443.634
Toscana	-412.576	-492.785	-566.932	- 1.472.293
Umbria	-36.389	-63.867	-52.221	- 152.478
Marche	-154.014	-142.536	-176.332	- 472.882
Lazio	-952.956	-1.130.716	-1.201.783	- 3.285.456
Abruzzo	-84.869	-82.225	-123.646	- 290.741
Molise	-6.561	-14.974	3.618	- 17.917
Campania	-167.433	-162.573	-216.664	- 546.670
Puglia	-220.242	-250.442	-260.953	- 731.637
Basilicata	-16.136	-13.195	-17.253	- 46.583
Calabria	-39.325	-37.399	-50.629	- 127.353
Sicilia	-253.646	-307.984	-340.038	-901.669
Sardegna	-193.375	-236.243	-244.965	- 674.583

TABELLA 11

RISULTATI DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ	
SCENARIO	IMPATTO SUL BUDGET TRIENNALE (€)
Scenario base	- 24.798.204 €
Prezzo DTG/3TC +10%	- 9.010.392 €
Prezzo BIC/TAF/FTC -20%	- 17.374.611 €
Prezzo ABC/3TC/DTG -20%	- 20.327.099 €
Prezzo TAF/FTC/EVG/c -20%	- 20.845.015 €
Prezzo TAF/FTC/RPV -20%	- 22.086.449 €
Prezzo TAF/FTC/DRV/c -20%	- 24.623.578 €
Percentuale della popolazione già trattata che cambia terapia al 37,5%	- 35.303.515 €
Percentuale della popolazione già trattata che cambia terapia al 50,0%	- 46.583.499 €

I differenti scenari considerati, portano ad un impatto sul budget compreso tra -9,0 milioni di € (incremento del prezzo di DTG/3TC del 10%) e -46,6 milioni di € (scenario con incremento della popolazione in switch pari a 50,0%).

Sulla base dello scenario alternativo considerato, in cui è stato considerato un uso maggiore di DTG/3TC (naïve: 20%, 30%, 40%, già in trattamento: 30%, 40%, 50%), i minori costi per il SSN passerebbero da -24,8 milioni di € a -36,5 milioni di €.

Conclusioni

L'utilizzo di DTG/3TC nello scenario nazionale e nei singoli scenari regionali comporterebbe una riduzione dei costi sanitari diretti associati alle terapie antiretrovirali rispetto ad uno scenario che non ne prevede l'utilizzo. In particolare, in un'ottica triennale si stima un impatto sul budget a livello nazionale pari a -24,8 milioni di €.

Pertanto, l'utilizzo della tecnologia risulta quindi sostenibile, generando minori costi per il Servizio Sanitario Nazionale.

4.3 ANALISI DI MINIMIZZAZIONE DEI COSTI DI DOLUTEGRAVIR/LAMIVUDINA

Background e obiettivo

L'analisi della sostenibilità economica dell'utilizzo di una nuova tecnologia sanitaria è solitamente affiancata dalla valutazione dell'efficienza del consumo di risorse ad essa correlata, rispetto all'utilizzo dei farmaci di confronto.

Queste analisi farmacoeconomiche considerano, oltre ai costi correlati all'utilizzo delle tecnologie, le conseguenze in termini di risultati. La modalità di misurazione dei risultati conduce allo svolgimento di analisi di costo-efficacia (misurazione dei risultati in termini di unità fisiche), analisi di costo-utilità (misurazione dei risultati in termini umanistici), analisi di costo-beneficio (misurazione dei risultati in termini monetari). Nel caso non fossero presenti differenze in termini di risultati tra le due o più alternative tecnologiche considerate, si

procede con l'implementazione di una analisi di minimizzazione dei costi. In quest'ultimo caso, infatti, gli aspetti correlati all'efficacia non risultano comportare alcuna ricaduta in termini differenziali. Nel caso di Dovato (DTG/3TC), assumendo come già citato in precedenza che non vi siano differenze in termini di efficacia con le altre terapie a 3 farmaci, è stata svolta un'analisi di minimizzazione dei costi [23].

Materiali e Metodi

Considerando l'assunzione sopra citata in termini di pari efficacia di DTG/3TC rispetto alle altre terapie a tre farmaci, l'analisi di minimizzazione dei costi tiene conto esclusivamente dei costi sanitari diretti correlati all'utilizzo delle terapie.

I dati di costo considerati, coerentemente con quanto svolto nell'analisi di impatto sul budget, sono stati ricavati dalla più recente fonte disponibile: percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS – anno 2019 di Regione Lombardia [24,25].

Risultati

Nell'ambito dei regimi considerati nella network meta-analisi si fa riferimento ai regimi maggiormente utilizzati nel trattamento dell'HIV.

I risultati in termini assoluti e differenziali vengono presentati in tabella 12 e graficamente in figura 3.

Conclusioni

Dall'analisi emerge come il costo annuo di DTG/3TC (Dovato) risulta essere inferiore rispetto alla maggior parte dei trattamenti antiretrovirali considerati con un range compreso tra -616,44 € rispetto a DTG/RPV (Juluca) e -4.000,80 € rispetto a TAF/FTC + DTG (Tivicay + Descovy).

A fronte dei risultati sopra riportati, l'utilizzo di DTG/3TC comporterebbe, nella totalità dei confronti effettuati, una riduzione dei costi sanitari diretti per il Servizio Sanitario Nazionale a fronte di una efficacia sovrapponibile o maggiore.

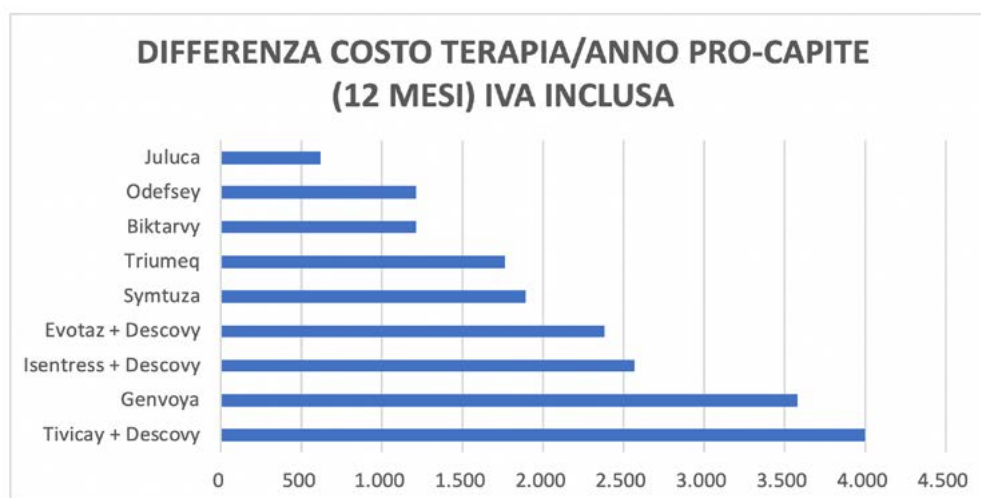
TABELLA 12

COSTI DEI PRINCIPALI REGIMI HIV (IVA INCLUSA)				
Regime*	Brand	Costo Regime Terapeutico (IVA inclusa)	Costo Paziente/ Anno (IVA inclusa)	Minori costi Paziente/ Anno (IVA inclusa) legati all'utilizzo di DTG/3TC
Dolutegravir + Emtricitabina/ Tenofovir Alafenamide	Tivicay + Descovy	€ 831,30	€ 9.975,60	-€ 4.000,80
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabina/Tenofovir Alafenamide (STR)	Genvoya	€ 796,50	€ 9.558,00	-€ 3.583,20
Raltegravir + Emtricitabina/ Tenofovir Alafenamide	Isentress + Descovy	€ 711,60	€ 8.539,20	-€ 2.564,40
Atazanavir/Cobicistat + Emtricitabina/Tenofovir Alafenamide	Evotaz + Descovy	€ 696,30	€ 8.355,60	-€ 2.380,80
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabina/Tenofovir Alafenamide (STR)	Symtuza	€ 655,50	€ 7.866,00	-€ 1.891,20
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudina (STR)	Triumeq	€ 644,40	€ 7.732,80	-€ 1.758,00
Bictegravir/Emtricitabina/ Tenofovir Alafenamide (STR)	Biktarvy	€ 598,87	€ 7.186,44	-€ 1.211,64
Rilpivirina/Emtricitabina/ Tenofovir Alafenamide (STR)	Odefsey	€ 598,78	€ 7.185,36	-€ 1.210,56
Dolutegravir/Rilpivirina	Juluca	€ 549,27	€ 6.591,24	-€ 616,44
Dolutegravir/Lamivudina	Dovato	€ 497,90	€ 5.974,80	-

*Fonte: PDTA Lombardia 2019 [24, 25]

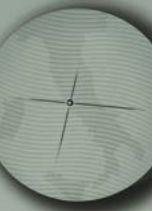
FIGURA 3

DIFFERENZA DI COSTI DEI PRINCIPALI REGIMI ARV E DOVATO (IVA INCLUSA)



Bibliografia

- [1] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2018. Disponibile in: (ultimo accesso: 20 marzo 2020).
- [2] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019. Disponibile in: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto_OsMed_2018.pdf/c9eb79f9-b791-2759-4a9e-e56e1348a976 (ultimo accesso: 20 marzo 2020).
- [3] Restelli U, Andreoni M, Antinori A, Bonfanti M, Di Perri G, Galli M, Lazzarin A, Rizzardini G, Croce D. Budget impact analysis of antiretroviral less drug regimen simplification in HIV-positive patients on the Italian National Health Service. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2014;6:409-14.
- [4] Gatell JM, Arribas JR, Lázaro P, Blasco A. Cost/efficacy analysis of preferred Spanish AIDS study group regimens and the dual therapy with LPV/r+3TC for initial ART in HIV infected adults. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19603.
- [5] Girouard MP, Sax PE, Parker RA, Taiwo B, Freedberg KA, Gulick RM, Weinstein MC, Paltiel AD, Walensky RP. The Cost-effectiveness and Budget Impact of 2-Drug Dolutegravir-Lamivudine Regimens for the Treatment of HIV Infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2016;62(6):784-91.
- [6] Restelli U, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Nappi C, Croce D. Budget impact analysis of the simplification to atazanavir + ritonavir + lamivudine dual therapy of HIV-positive patients receiving atazanavir-based triple therapies in Italy starting from data of the Atlas-M trial. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017a;9:173-179.
- [7] Restelli U, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Nappi C, Croce D. Update of the budget impact analysis of the simplification to atazanavir + ritonavir + lamivudine dual therapy of HIV-positive patients receiving atazanavir-based triple therapies in Italy starting from data of the Atlas-M trial. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017b;9:569-571.
- [8] Hidalgo-Tenorio C, Cortés LL, Gutiérrez A, Santos J, Omar M, Gálvez C, Sequera S, Jesús SE, Téllez F, Fernández E, García C, Pasquau J. DOLAMA study: Effectiveness, safety and pharmacoeconomic analysis of dual therapy with dolutegravir and lamivudine in virologically suppressed HIV-1 patients. *Medicine (Baltimore).* 2019 Aug;98(32):e16813.
- [9] Restelli U, Silvola S, Croce D, Rizzardini G. Analisi di impatto sul budget dell'utilizzo di Dolutegravir/Rilpivirina per il trattamento di pazienti HIV positivi nel contesto Italiano. *Clinico Economics – Italian Articles on Outcomes Research* 2020;15:1-10.
- [10] Regione Lombardia - Direzione Generale Welfare. Percorso diagnostico terapeutico (PDT) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS – anno 2017. Disponibile in: <http://www.simit.org/medias/1297-129-5regione-hivaggiornamentomaggio2017.pdf> (ultimo accesso: 13 maggio 2020).
- [11] Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana. Serie generale, numero 240 del 12 ottobre 2019.
- [12] Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana. Serie generale, numero 131 del 22 maggio 2020.
- [13] World Health Organization. Resolution on health technologies. Sixtieth World Health Assembly, 2007. Disponibile in: https://www.who.int/healthsystems/WHA60_29.pdf?ua=1 ultimo accesso: 27 marzo 2020.
- [14] Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis. *Value Health.* 2007 Sep-Oct;10(5):336-47.
- [15] Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, Orlewska E, Penna P, Rodriguez Barrios JM, Shau WY. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014 Jan-Feb;17(1):5-14.
- [16] Mauskopf J, Earnshaw SR, Brogan A, Wolowacz S, Brodtkorb TH. Budget-Impact Analysis of Health Care Interventions. 2017. Springer International Publishing AG, Cham, Switzerland.
- [17] Dovato, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- [18] Istituto Nazionale di Statistica – ISTAT (<https://www.istat.it/>).
- [19] Istituto Superiore di Sanità – Centro Operativo AIDS. Supplemento del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità Volume 31 – Numero 9 – Supplemento 1 – 2018. Disponibile in: http://old.iss.it/binary/ccoa/cont/notiziario_COA_2018_dati_2017.pdf (ultimo accesso: 31 marzo 2020).
- [20] Istituto Superiore di Sanità – Centro Operativo AIDS. Supplemento del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità Volume 32 – Numero 10 – 2019.
- [21] Istituto Superiore di Sanità – Centro Operativo AIDS. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità Volume 26 – Numero 7-8 – Luglio - Agosto 2013.
- [22] Fondazione ICONA – Report 2018.
- [23] Radford M, Parks DC, Ferrante S, Punekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. *AIDS.* 2019;33(11):1739-1749.
- [24] Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente affetto da malattia HIV/AIDS - anno 2019, Lombardia.



- [25] Aggiornamento Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente affetto da Malattia HIV/AIDS.
- [26] Ospedale Niguarda. Determinazione Dirigenziale n. 1487 del 16/12/2019 atti 840/19 all. 13. Disponibile in: https://www.ospedaleniguarda.it/chi-siamo/albo-pretorio/archivio?numero_atto=&anno=&oggetto=delstrigo xxxx (ultimo accesso: 8 maggio 2020).
- [27] ASL Torino. Determinazione Dirigenziale SSD Farmacia: Malattie Infettive – HCV n. 73/C4.12/2020 del 22 gennaio 2020. Disponibile in: <http://www.aslcittaditorino.it/ws/filealbopretorio/Determina-Allegato-73-2020.pdf> (ultimo accesso: 8 maggio 2020).
- [28] ASST Fatebenefratelli Sacco. Deliberazione del Direttore Generale n. 11 del 09 gennaio 2020. Disponibile in: <https://www.asst-fbf-sacco.it/bandi-e-gare/info/affidamento-della-fornitura-della-specialita-medicinale-juluca-dolutegravir-50mg-rilpivirina-25mg-compresse-alla-ditta-viiv-healthcare-srl-per-il-periodo-dal-10122019-al-09122020> ultimo accesso: 8 maggio 2020.



Conclusioni e Raccomandazioni

Eziologia ed aspetti epidemiologici dell'infezione da HIV

- I dati più recenti in Italia relativamente ai numeri dell'infezione da HIV risalgono al 2018 e mostrano un trend in flessione delle nuove diagnosi con 2.847 nuovi casi. L'incidenza nel triennio precedente 2015-2017 è stata sostanzialmente stabile con un numero di casi rispettivamente pari a 3.593, 3.673, 3.561.
- Il numero dei "late presenters", ovvero quei soggetti che giungono alla diagnosi tardivamente e con un quadro immunologico compromesso rimane ancora molto elevato. Secondo i dati del Istituto Superiore di Sanità il 37,8% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV presentava un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μL e il 57,1% con un numero inferiore a 350 cell/μL.
- Nel nostro paese si stima inoltre che circa 15.000 persone siano infette dal virus senza esserne consapevoli. Questi soggetti non diagnosticati e non in trattamento progrediscono verso la malattia e sono potenziale fonte inconsapevole di trasmissione.
- Un ulteriore aspetto di fondamentale importanza è legato all'età media delle persone che vivono con HIV. Si stima che in Italia nel 2035, il 76% delle persone con HIV avrà un'età maggiore di 50 anni ed il 29,3% avrà un'età superiore a 65 anni; queste persone invecchiando sviluppano comorbidità tipiche delle popolazioni più anziane e questo ha importanti implicazioni non solo per la complessità della gestione del paziente, ma anche per i costi delle cure.

L'evoluzione della terapia antiretrovirale – dalla HAART al 2DR

- Nell'ultimo decennio, la disponibilità

di una classe di farmaci come gli inibitori dell'integrasi, caratterizzati da un ottimo profilo in termini di potenza, sicurezza, tollerabilità a breve e lungo termine e comodità di assunzione, ha contribuito notevolmente al successo della terapia antiretrovirale. In modo particolare, dolutegravir (DTG), ha consacrato questa classe come vera titolare degli schemi di trattamento di successo con un notevole contributo al raggiungimento di tassi di soppressione virologica oltre il 90% (HIV-RNA ≤ 50 copie/mL)

- La terapia standard per il trattamento ad alta efficacia dell'infezione da HIV consiste tipicamente in regimi costituiti dall'associazione di 3 o 4 diversi farmaci e sebbene tali associazioni siano molto efficaci e generalmente ben tollerate, va considerato il *burden* farmacologico di un paziente con HIV, che dovrà assumere una terapia antiretrovirale per tutta la vita.
- In tal senso la possibilità di avere a disposizione regimi efficaci, ma costituiti da 2 soli farmaci, diventa fondamentale nel ridurre l'esposizione ai farmaci antiretrovirali con evidenti benefici per il paziente, tra cui la riduzione della tossicità, il miglioramento della tollerabilità a medio-lungo termine e della qualità di vita del paziente.
- Peraltro, i risultati di un'indagine condotta sulle persone che vivono con HIV (*Positive Perspective 2*) hanno dimostrato come nonostante il fatto che la maggioranza dei pazienti sia soddisfatto del regime terapeutico assunto, una significativa percentuale ha dichiarato come ci sia spazio di miglioramento. In questo senso, la riduzione delle tossicità e la preoccupazione della tollerabilità a lungo termine sono argomenti diffusi, ma risultano di rilievo anche la volontà di ridurre i farmaci antiretrovirali del regime terapeutico.

- Studi recenti eseguiti con combinazioni a 2 soli farmaci (dolutegravir/rilpivirina e dolutegravir/lamivudina) hanno dimostrato un'ottima risposta clinica (in termini di efficacia e tollerabilità) sia nella fase di mantenimento/ottimizzazione sia in quella di induzione, fornendo un solido razionale come base del cambio di paradigma terapeutico nella terapia del paziente HIV (non più regimi a tre farmaci ma a due).

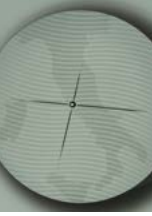
Dovato nel trattamento dei pazienti HIV positivi

- La combinazione di dolutegravir e lamivudina (Dovato) ha dimostrato la non inferiorità rispetto alla triplice terapia costituita dall'associazione di dolutegravir e TDF/FTC nei pazienti naïve al trattamento, sia alla settimana 48 che alla settimana 96 ed è inoltre risultata generalmente ben tollerata (*studi GEMINI 1 e 2*).
- La stessa combinazione terapeutica ha dimostrato di essere non inferiore a 48 settimane rispetto alla continuazione di una terapia triplice con regimi TAF-based in pazienti viro-soppressi, anche in questo caso con un buon profilo di tollerabilità (*studio TANGO*).
- I dati emersi dagli studi clinici sono stati corroborati da numerosissime altre esperienze sia sperimentali che condotte in base alla pratica clinica (RWE) confermando il profilo di efficacia e tollerabilità di dolutegravir e lamivudina.
- In considerazione delle evidenze disponibili dagli studi l'associazione di dolutegravir e lamivudina è stata inserita dalle più recenti linee guida EACS tra i regimi raccomandati quale terapia dei pazienti HIV positivi naïve agli antiretrovirali. La medesima raccomandazione è inoltre presente nelle linee guida americane DHHS.
- La combinazione di dolutegravir/lamivudina (Dovato) offre i vantaggi di una terapia completa combinati con

la convenienza della terapia in dose singola giornaliera e la riduzione del carico farmacologico, essendo basata su 2 soli farmaci, pur mantenendo una spiccatissima barriera genetica alle resistenze. Le attuali evidenze dai trial clinici, ancora in corso, e dall'ampia esperienza in coorti del mondo reale testimoniano la sua non-inferiorità in confronto a classiche terapie triplici sia per l'utilizzo nei pazienti naïve, sia quale strumento di semplificazione terapeutica nei pazienti viro-soppressi.

Aspetti farmacoeconomici dell'utilizzo di Dovato nel paziente con HIV

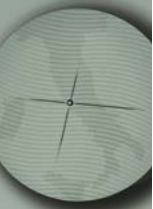
- La necessità di ridurre il costo della terapia, rappresenta un elemento sempre più rilevante nell'ambito della gestione dell'infezione da HIV, dove la progressiva cronicizzazione e l'invecchiamento della popolazione necessitano di fare valutazioni economiche su una prospettiva di lungo termine.
- La riduzione del numero di farmaci, grazie alle nuove combinazioni di due sole molecole con dolutegravir, può rappresentare un'opportunità per ridurre ulteriormente la spesa per l'HIV e consentire di mantenere l'equilibrio del sistema, mantenendo inalterata l'efficacia terapeutica.
- Per comprendere il potenziale impatto economico che l'utilizzo di terapie antiretrovirali a 2 farmaci potrebbe comportare all'interno del contesto italiano, si consideri il dato medio di spesa correlato all'utilizzo di terapie antiretrovirali di alcuni anni fa in Regione Lombardia, pari a 7.469 € per paziente e lo si confronta con le più recenti combinazioni a due farmaci a dose fissa con dolutegravir, che hanno un costo pari a 6.591 € (-11,8%) per Juluca (DTG/RPV) e 5.975 € (-20%) per Dovato (DTG/3TC).
- Il costo di Dovato risulta essere inferiore rispetto alla maggior parte dei



trattamenti antiretrovirali considerati con un range compreso tra 616,44 € rispetto a DTG/RPV (Juluca) e 4.000,80 € rispetto a TAF/FTC + DTG (Tivicay + Descovy) e ciò comporterebbe, nella totalità dei confronti effettuati, una riduzione dei costi sanitari diretti per il Servizio Sanitario Nazionale a fronte di una efficacia sovrapponibile o maggiore.

- Infine, da un'analisi di budget impact emerge come a livello nazionale l'utilizzo di Dovato comporterebbe dei minori costi in tre anni pari a circa 24.8 milioni di € (7,2 milioni di € nell'anno 2020, 8,6 milioni di € nell'anno 2021, 9,0 milioni di € nell'anno 2022), dimostrando quindi che il suo utilizzo risulta sostenibile, generando risparmi per il Servizio Sanitario Nazionale.





QIIPH - 2020, VOLUME 9, NUMBER 5

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH