

Novità Terapeutiche nella lotta all'AIDS
Notizie dal Convegno CROI di Montreal
8-11 Febbraio 2009

CROI
2009
MONTREAL
FEBRUARY 8-11, 2009

Incontri TORI-NO AIDS
26 marzo 2009
Mariacristina Tettoni

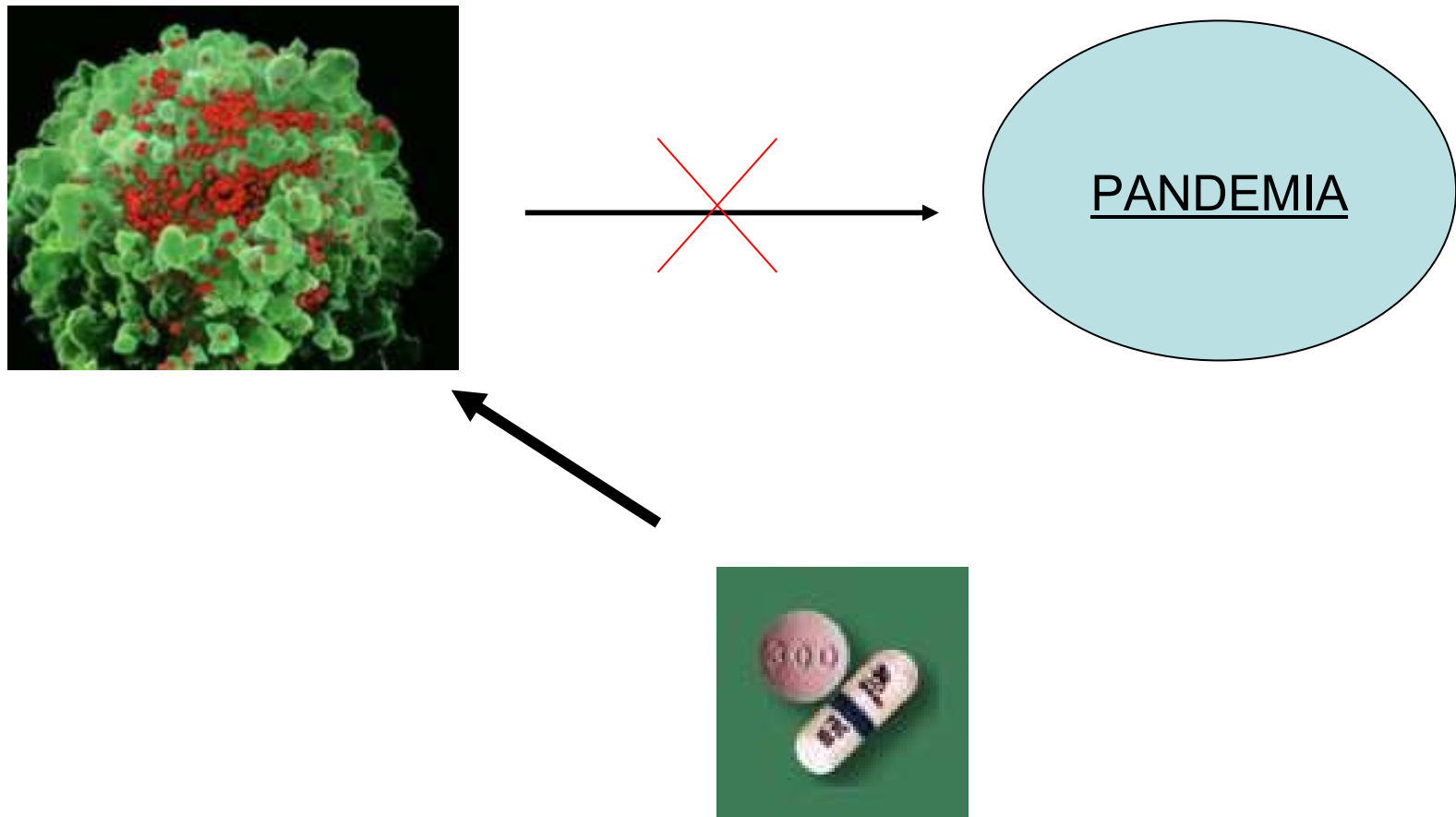


cocktail

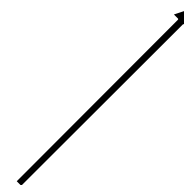
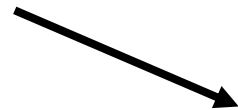
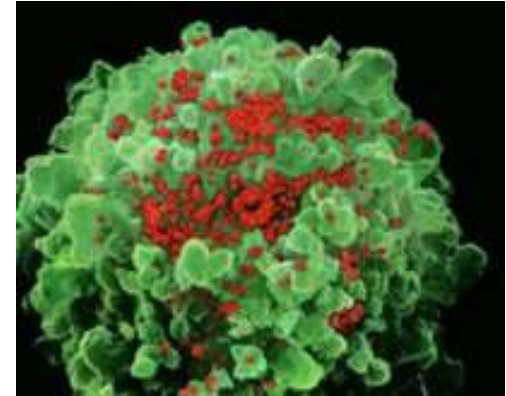
COSA E' CAMBIATO?

La consapevolezza che la
malattia è cronica e la
terapia per tutta la vita

OBIETTIVI DI IERI



Oggi



Paziente

- Effetti collaterali a breve e a lungo termine...
- Qualità della vita
- Rischio ↑↑ per alcune malattie, come ad esempio quelle cardiovascolari, rispetto alle persone senza infezioni

Anche gli strumenti e gli obiettivi della ricerca sono cambiati



Esiste il farmaco
perfetto?

NO

Ma esiste la migliore terapia per
ogni specifica persona

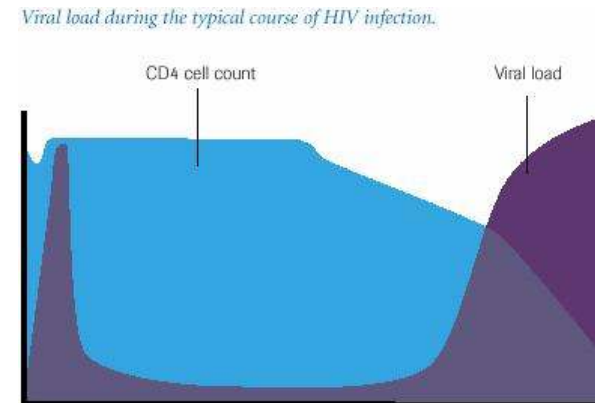
Il medico come sceglie la terapia...?

CARATTERISTICHE
FARMACO

CARATTERISTICHE
PAZIENTE

FARMACO

- POTENZA



- ALTA BARRIERA GENETICA
- TOLLERABILITA' E SICUREZZA (adattabilità alla vita quotidiana...)
- SCARSE INTERAZIONI
- COMODITA' SOMMINISTRAZIONI (poche somministrazioni, non influenzato da cibo, non conservazione in frigo,...)

Farmaci vecchi e nuovi

- NRTI
- NNRTI
- IP
- Inibitori della Fusione
- Inibitori dell'Integrasi
- Inibitori dei co-recettori (CCR5)

INIBITORI DELL'INGRESSO

- Interferiscono con il legame, la fusione e l'ingresso del virus nella cellula ospite, bloccando uno dei diversi bersagli.
- T20 o Enfuvirtide (Fuzeon), viene somministrato per via sottocutanea BID; problema: reazione locale
- Maraviroc (Selzentry),, inibisce il co-recettore CCR5; in commercio da circa un mese in Italia, necessita di un test di farmacogenomica per determinare il tropismo del virus.

INIBITORI DELL'INTEGRASI

- Inibiscono l'enzima integrasi, responsabile dell'integrazione del DNA virale in quello della cellula ospite.
- Attualmente ci sono diversi farmaci di questa classe in fase di studio, l'unico in commercio (approvato dalla FDA nell'ottobre 2007) è il Raltegravir (Isentress)

CONFERENCE



2009

MONTREAL

FEBRUARY 8-11, 2009

Antiretroviral Therapy for Treatment-Experienced Patients



Il **CROI** è un convegno internazionale in cui vengono anticipate le news relative alla terapia antiretrovirale ed anticipati i risultati preliminari di alcuni importanti studi

Tra gli argomenti presentati al **CROI 2009** ne ho scelti 3, in quanto mi sembravano i più interessanti da presentare nell'ambito di questo incontro con l'obiettivo di stimolare il dibattito medico paziente

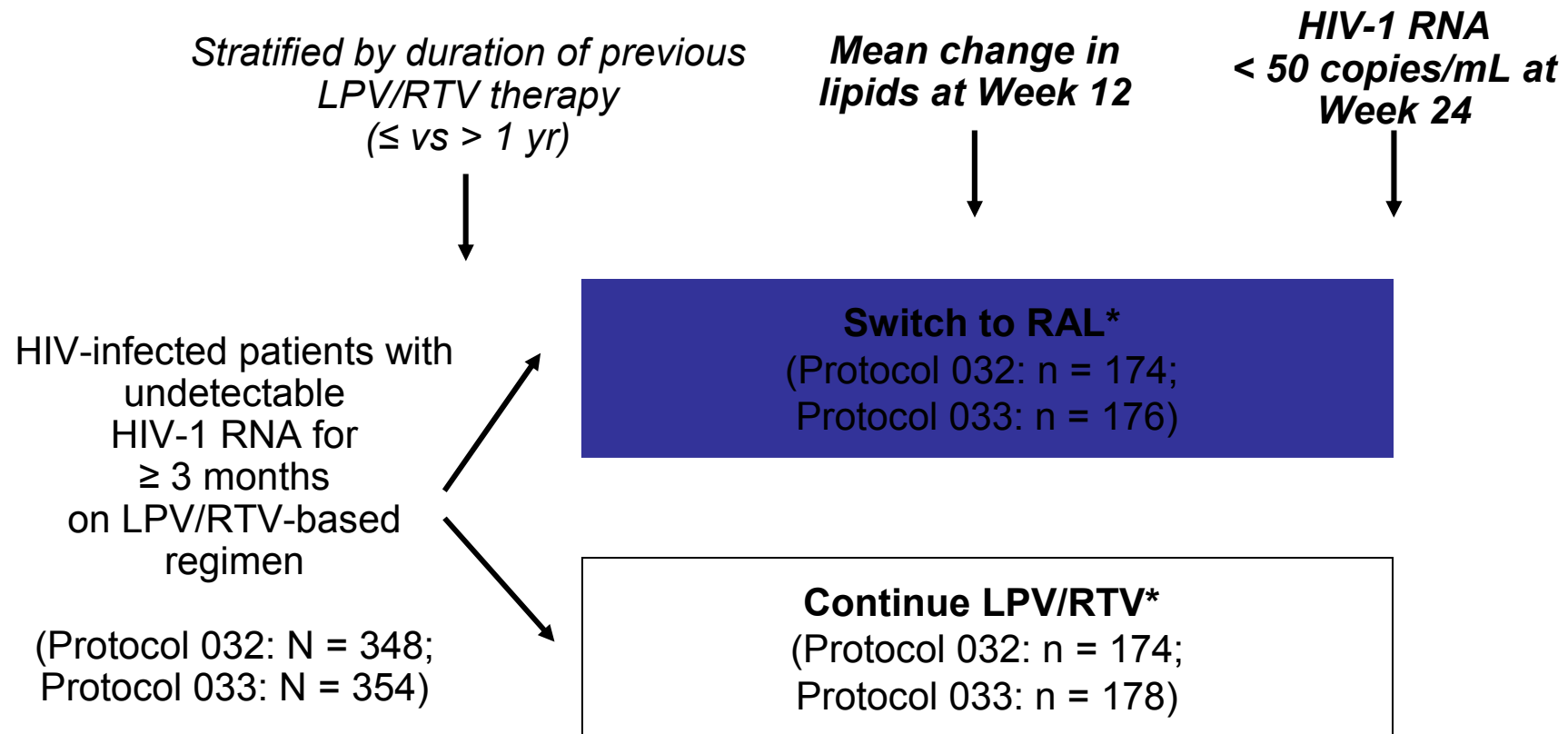


Studi di Switch :

- SWITCHMRK I- II da LPV/r A RALTEGRAVIR
- EASER-ANSR 138 da ENF a RALTEGRAVIR

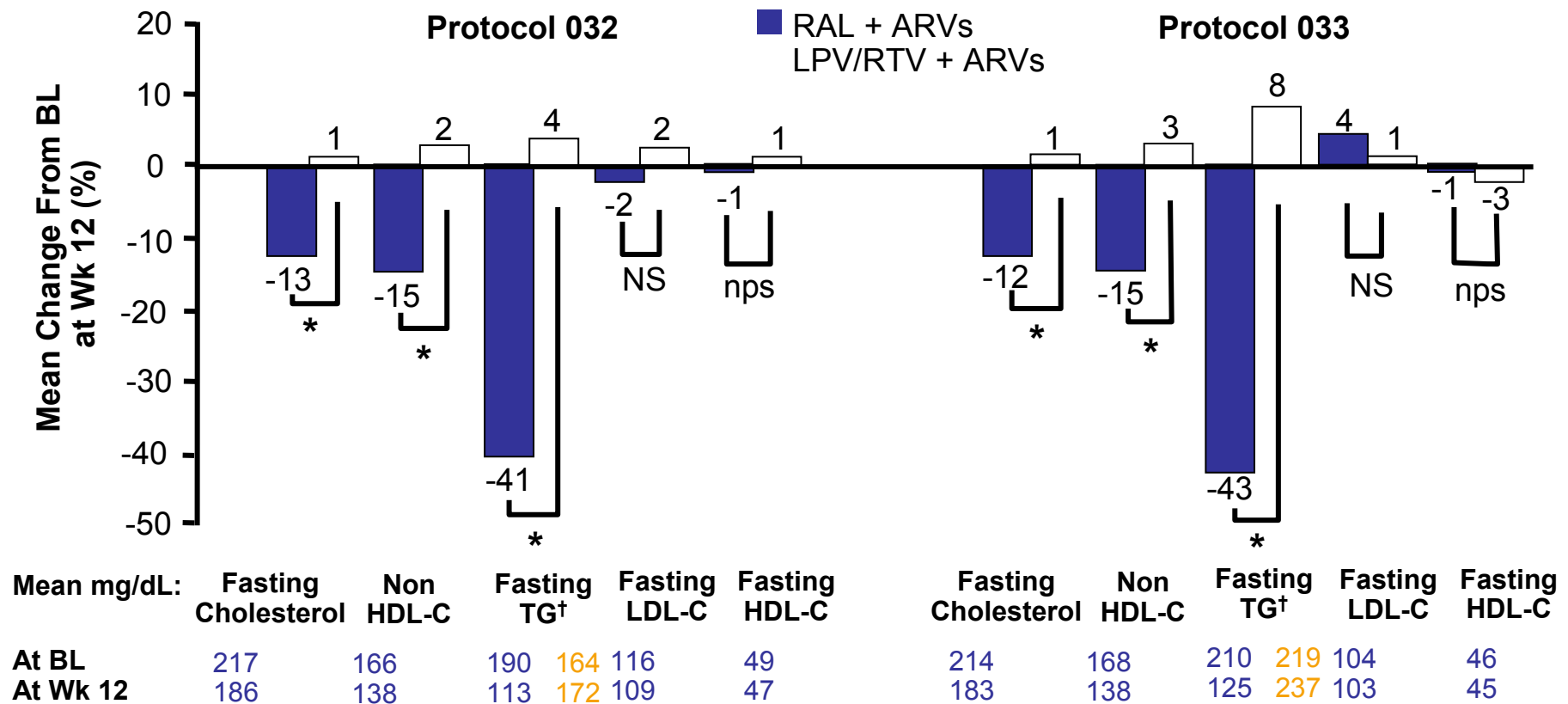


SWITCHMRK -1 and -2: Switch From Stable LPV/RTV- to RAL-Based HAART



*All patients continued treatment with background regimen including at least 2 NRTIs. No exclusion for number of previous regimens or history of previous virologic failure.

SWITCHMRK -1 and -2: Significant Decrease in Lipids With Switch to RAL

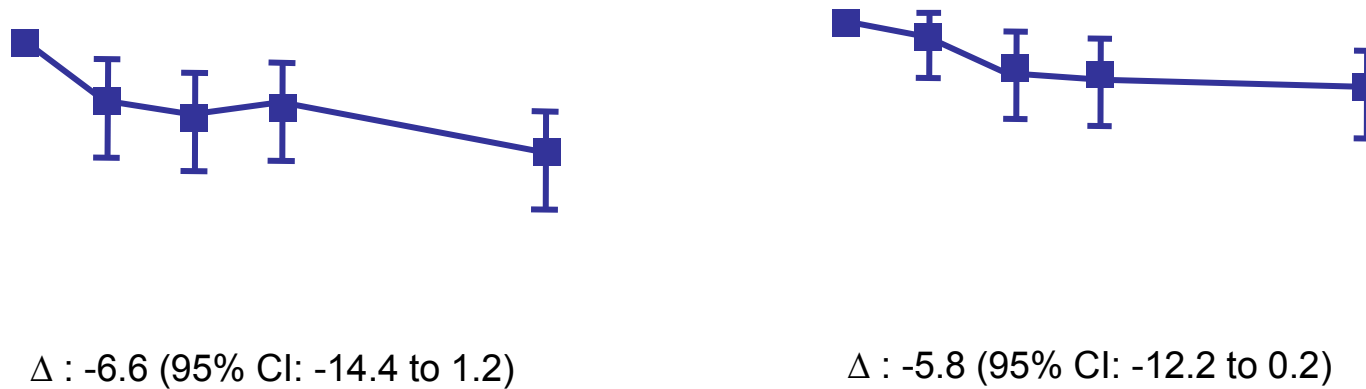


* $P < .001$; †median change from BL at Wk 12, %.

Eron J, et al. CROI 2009. Abstract 70aLB. Adapted with permission of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA. Copyright © 2009 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.

SWITCHMRK -1 and -2: Virologic Outcomes at Wk 24, NC = F

- Predefined criteria for noninferiority: lower limit of the 95% CI for treatment difference > -12%



174	166	169	173	172	176	176	176	176	175
174	171	171	171	174	178	178	177	177	178

Conclusioni

- Ottima performance: Raltegravir si è dimostrato superiore nel correggere e mantenere il profilo lipidico (Colesterolo Totale/HDL/LDL, ma non ha raggiunto la non inferiorità a 24 settimane nel mantenere HIV-RNA <40/copie (pz non naive con storie di precedenti fallimenti virologici)
- Occorre pertanto prudenza nel semplificare pazienti che abbiano avuto in passato pregressi fallimenti, presenza di mutazioni nel back bone, basso nadir di CD4; tutti fattori che influenzano la storia clinica e farmacologica di ciascun paziente
- Lo studio STARTMRK invece condotto sul pz naive (mai esposto a terapia antiretrovirale)ha dimostrato una buona durata di efficacia del regime contenente Raltegravir

Studio EASIER

- **Studio di switch da Enfuvirtide**
- **Studio francese condotto su 170 pazienti fortemente pretrattati con HIV-RNA <400/copie randomizzati in 2 bracci : uno continua Enfuvirtide (T20), l'altro passa a Raltegravir (RGV)**

- **I risultati a 6 mesi hanno evidenziato:**
- **Nessun vantaggio virologico né immunologico**
- **Non inferiorità di RGV vs T20**

In questo caso lo switch è stato percorribile con ragionevole sicurezza

RGV si è dimostrato più maneggevole rispetto alla somministrazione sottocute di T20

GLI effetti collaterali di 3 e 4 grado sono stati maggiori nel braccio di RGV ma senza significatività statistica

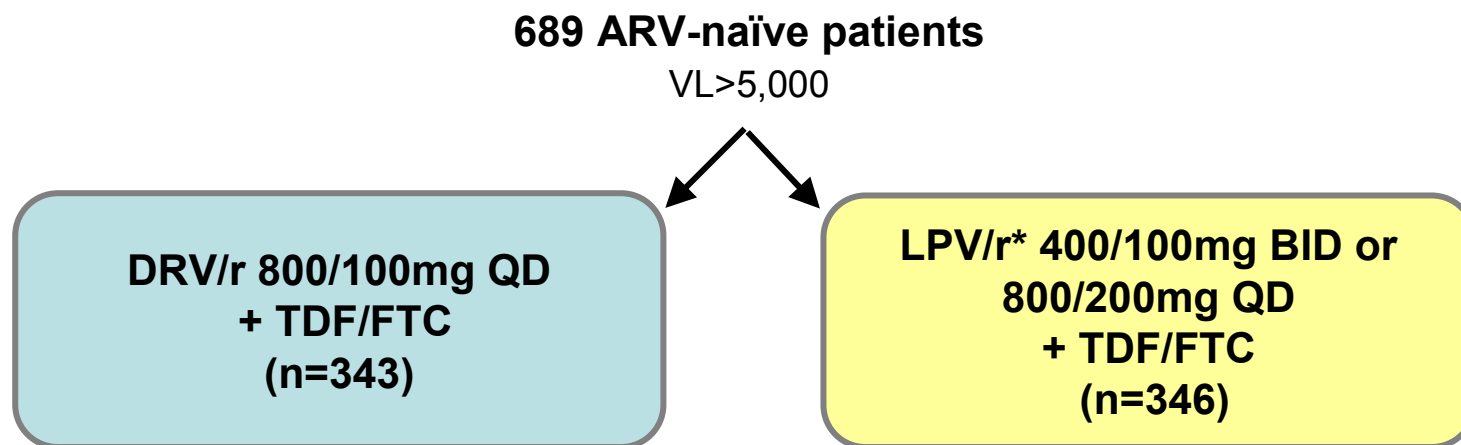
Antiretroviral Therapy for Treatment-Naive Patients



Studio ARTEMIS

- Studio prospettico randomizzato di fase 3 per valutare l'efficacia e la sicurezza di Darunavir (Prezista) once a day vs Lopinavir/ritonavir (Kaletra) somministrato 1°2 volte al di
- Risultati a 96 settimane
- End point primario: risposta virologica
- Analisi dei fattori condizionanti la risposta virologica:
- Aderenza, covarianti (età, sesso, razza), markers surrogati di infezione al baseline

ARTEMIS: Phase III Study Design



96 Week Results Presented

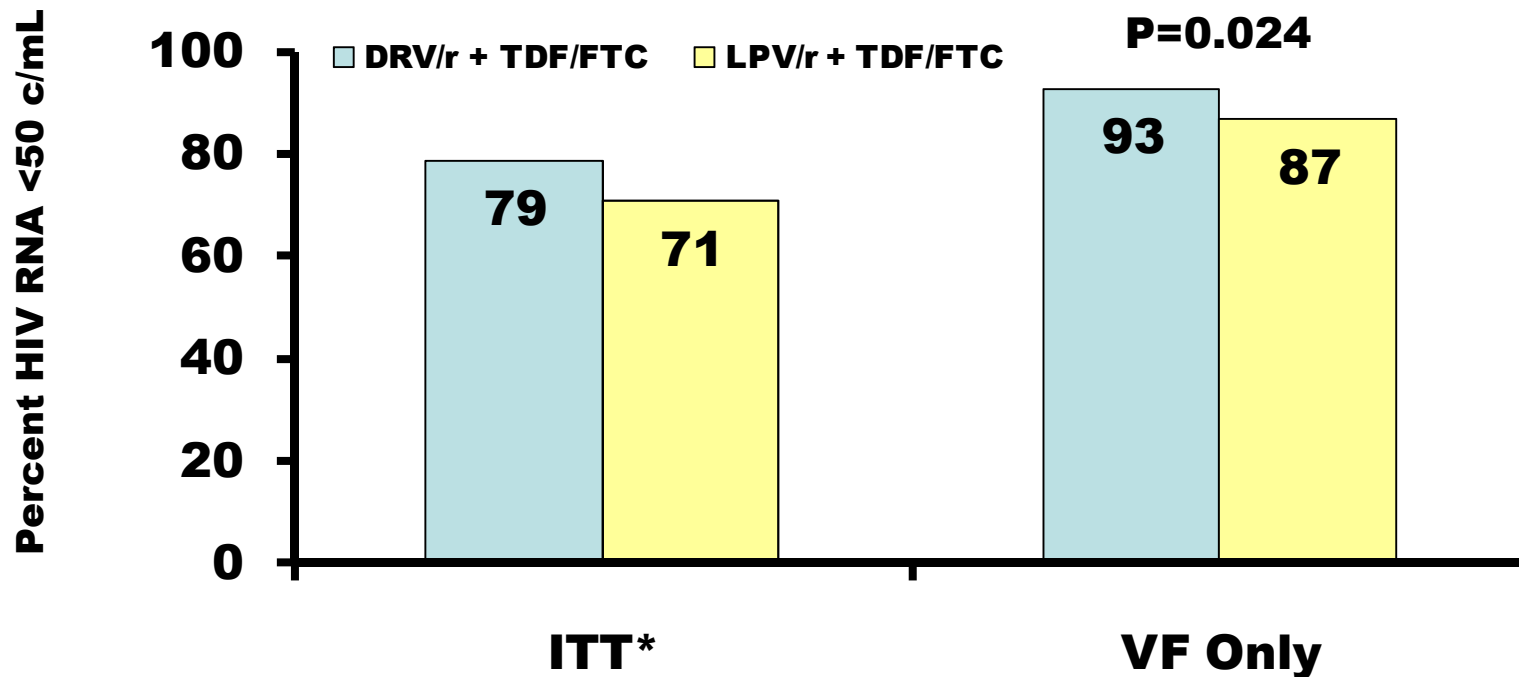
*Dosing was based on regulatory approval; switch was made according to local regulatory approval and drug availability.
LPV/r BID 75%; Capsule/tablet switch 86%

ARTEMIS:

Baseline Characteristics

	DRV/r + TDF/FTC QD (n=343)	LPV/r + TDF/FTC QD (n=267)
Baseline demographics		
Female, N (%)	104 (30)	105 (30)
Caucasian	40%	44%
Baseline disease characteristics		
Median HIV-1 RNA (c/mL)	70,800	62,100
Median CD4 (cells/mm ³)	228	218
HBV/HCV co-infected	13%	14%
Stratification factors at screening		
CD4 count <200 cells/mm ³	41%	43%
Plasma HIV-1 RNA ≥100,000 c/mL	34%	35%

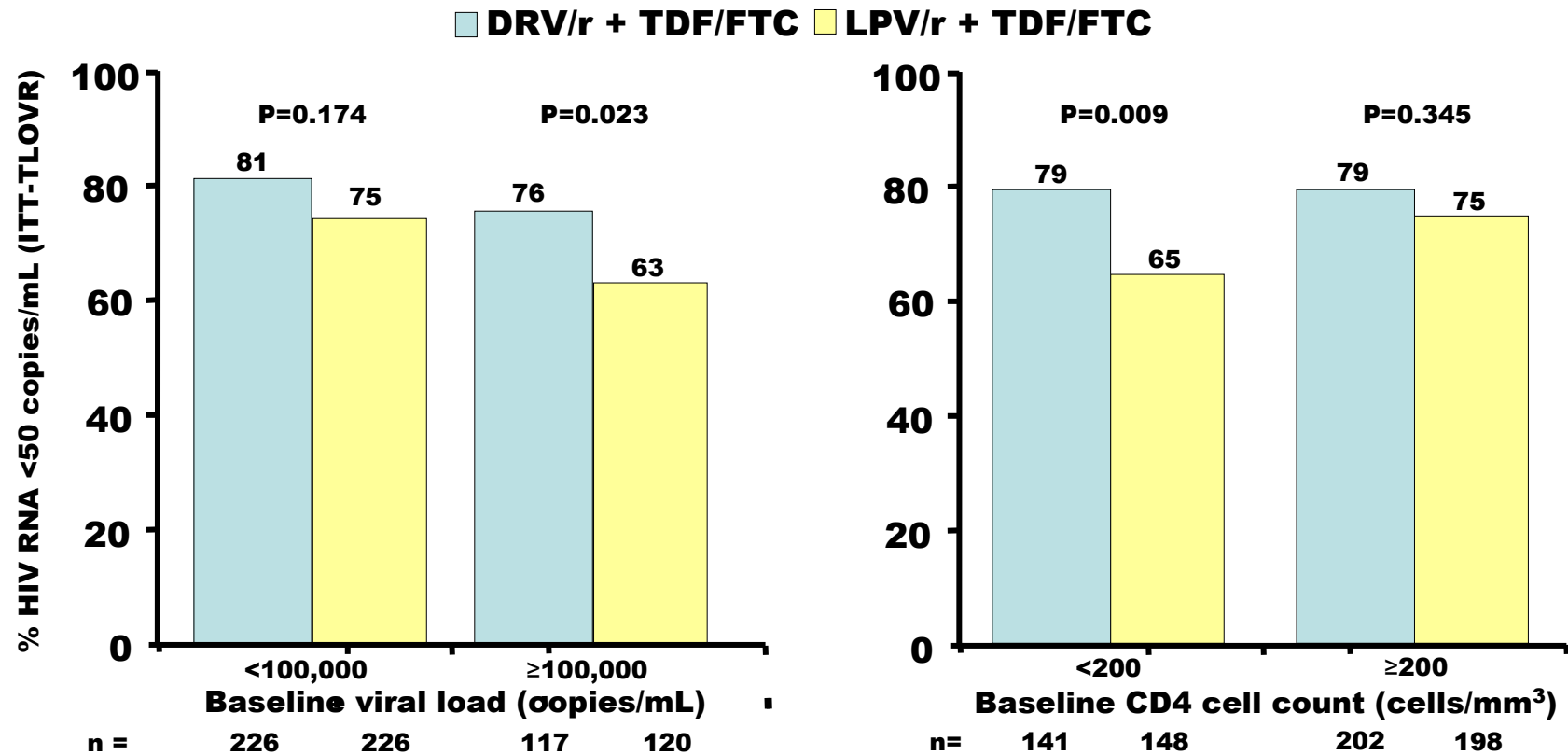
ARTEMIS: HIV RNA <50 c/mL to Week 96 (TLOVR)



*Estimated difference in response vs LPV/r for non-inferiority: PP = 8.4% (95% CI 1.9;14.8, $P<0.001$)

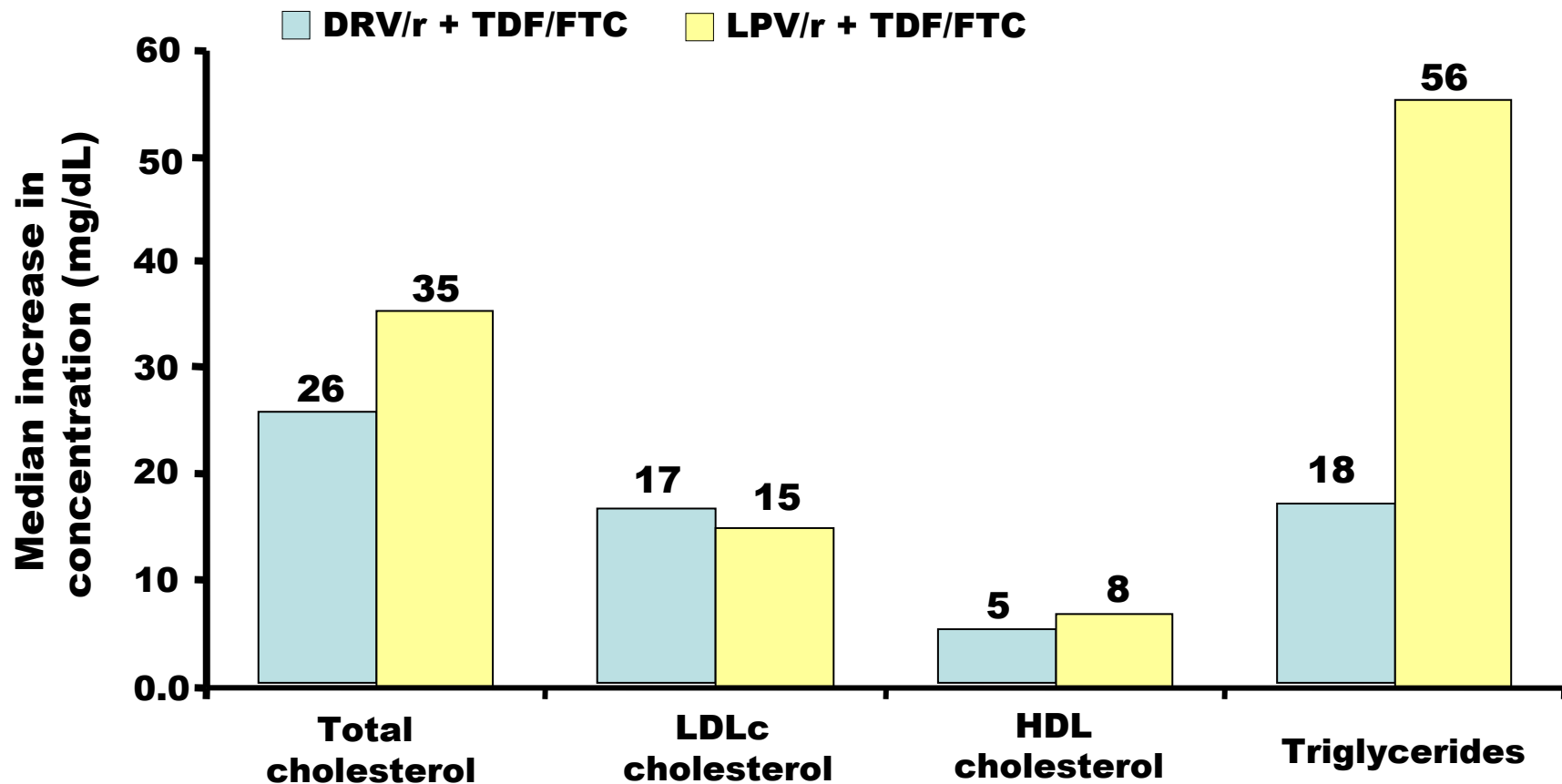
*Estimated difference in response vs LPV/r for superiority: ITT = 8.3% (95% CI 1.8;14.7, $P=0.012$)

ARTEMIS: Response by VL and CD4 Strata and Adverse Events



- Higher rate of GI adverse events in LPV/r arm (Diarrhea 4% vs. 11%, $P < 0.001$)
- Grade 2-4 increases in total cholesterol (18% vs. 28%, $P = 0.0016$) and triglycerides (4% vs. 13%, $P < 0.0001$) higher in LPV/r arm

ARTEMIS: Median Increase in Lipid Levels at Week 96

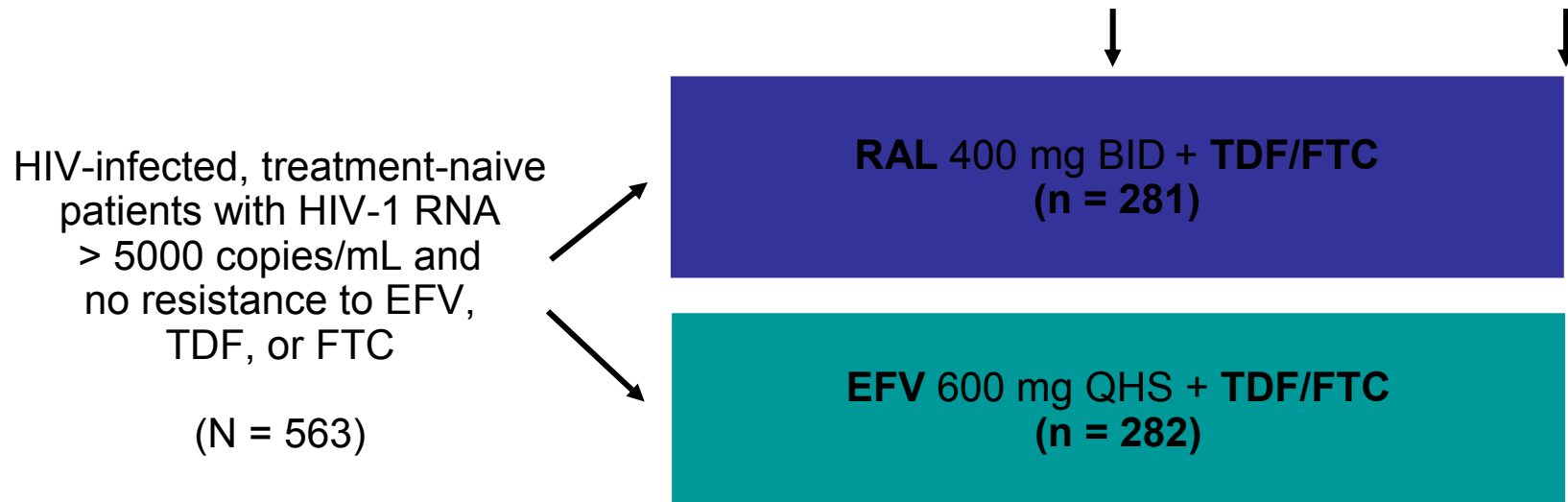


Studio STARTMRK

- **Studio prospettico di fase II: Raltegravir (Isentress) vs Efavirenz (Sustiva) nel paziente naive (mai esposto a terapia antiretrovirale)**
- **I risultati a 48 settimane :dimostrano la non inferiorità di Raltegravir vs Efavirenz in termini di soppressione virologica**
- **Minor effetti collaterali**
- **Recupero immunologico**

STARTMRK Phase III: RAL vs EFV in Treatment-Naive Patients

- Randomized, placebo-controlled trial



- Primary endpoint: HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 48
- Secondary endpoints: CD4+ cell count, safety, and tolerability
- 53% of patients had HIV-1 RNA > 10⁵ copies/mL; 47% of patients had CD4+ cell counts < 200 cells/mm³ at baseline

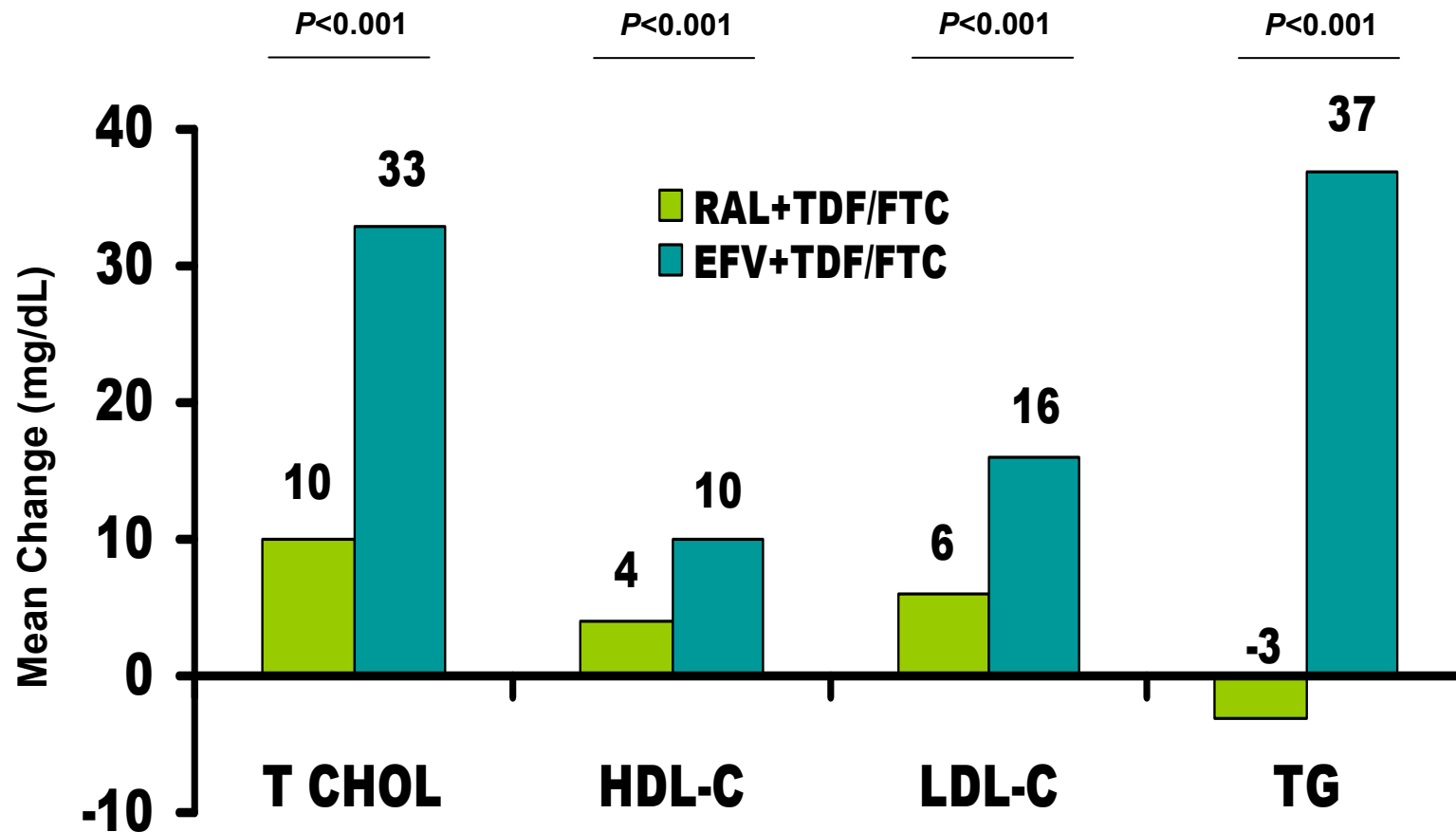
STARTMRK: Baseline Characteristics

	RAL + TDF/FTC (n=281)	EFV + TDF/FTC (n=282)
Age (mean, years)	38	37
% Male	81	82
% Non-White	59	56
vRNA copies/mL (geometric mean)	103,205	106,215
% with vRNA >10⁵ copies/mL	55	51
Mean CD4 count (cells/μl)	219	217
% with CD4 \leq200 cells/μl	47	48
% Hepatitis B or C	7	7
% Non-Clade B	21	17

STARTMRK: Results

- **Time to virologic suppression faster with RAL ($P<0.001$)**
- **Virologic failures similar**
 - RAL 12 (4 with RAL, 3 with FTC resistance)
 - EFV 8 (3 with EFV, 1 with FTC resistance)
- **Lower incidence of drug-related adverse events with RAL**
 - Overall: RAL 44% vs EFV 77% ($P<0.001$)
 - CNS at week 8: RAL 10.3% vs 17.7% ($P=0.015$) – persisted through week 48

STARTMRK: Fasting Serum Lipid Changes from Baseline to Week 48



Clinical Complications and Coinfections in HIV-Infected Patients



Rischio cardiovascolare

- **Il concetto di rischio cardiovascolare è entrato nella pratica quotidiana della gestione clinico-terapeutica dell'infezione da HIV per vari fattori:**
 - 1. E' aumentata l'età media dei pazienti con riscontro di infezione da HIV, i pazienti noti invecchiano e sono esposti a patologie non HIV-correlate come la popolazione in generale e compaiono patologie come diabete, ipertensione arteriosa, cardiopatie, obesità, sindrome metabolica**
 - 2. Familiarità per ereditarietà, abitudini di vita sedentarie, fumo, alcolici**
 - 3. Il rischio cardiovascolare sembra maggiore nei pazienti affetti da infezione da HIV rispetto alla popolazione in generale**

Rischio cardiovascolare

**Ruolo dei farmaci e rischio
cardiovascolare**

Recent use of abacavir and didanosine, but not of thymidine analogues, is associated with risk of myocardial infarction

CA Sabin et al., CROI 2008, poster 957 c

METODI

D:A:D è uno studio prospettico che include 33.347 pazienti (Europa, USA e Australia)

Durante il periodo dello studio (157.912 anni-persona) 517 pazienti svilupparono un IM

Per ogni paziente è stato considerato l'uso recente e passato di 5 NRTIs, aggiustando i dati per caratteristiche demografiche, fattori di rischio cardiovascolare non modificati e l'esposizione ad altri farmaci antiretrovirali

RISULTATI

- L'uso cumulativo o recente dei timidinici o di lamivudina non era associato con il rischio di IM
- Uso di abacavir e didanosina erano associati ad un aumentato rischio di IM (90% e 49% rispettivamente)
- La correlazione rimaneva significativa anche dopo aggiustamento per parametri quali livelli di HIV-RNA, conta CD4+, dislipidemia ed altri fattori metabolici.
- Tale rischio era presente nei pazienti in trattamento con il farmaco ma non in quelli che lo avevano interrotto da almeno 6 mesi
- Il rischio era particolarmente aumentato nei pazienti con maggior rischio assoluto di danno CV
- Nessuna evidenza è emersa sull'influenza della durata del trattamento con abacavir o didanosina

BACKGROUND

Alcuni commenti

- Studio non randomizzato, difficile interpretazione dei dati che potrebbero essere influenzati da bias
- Dati insufficienti per altri farmaci della stessa classe
- Dati non confermati da altri studi

Terapia antiretrovirale e rischio cardiovascolare

- **DAD study**: ABC and certain PIs increase CV risk
- **ANRS CO4**: increased CV risk with ABC
- **ACTG5001**: no CV risk with ABV
(Benson et al Abst 721)



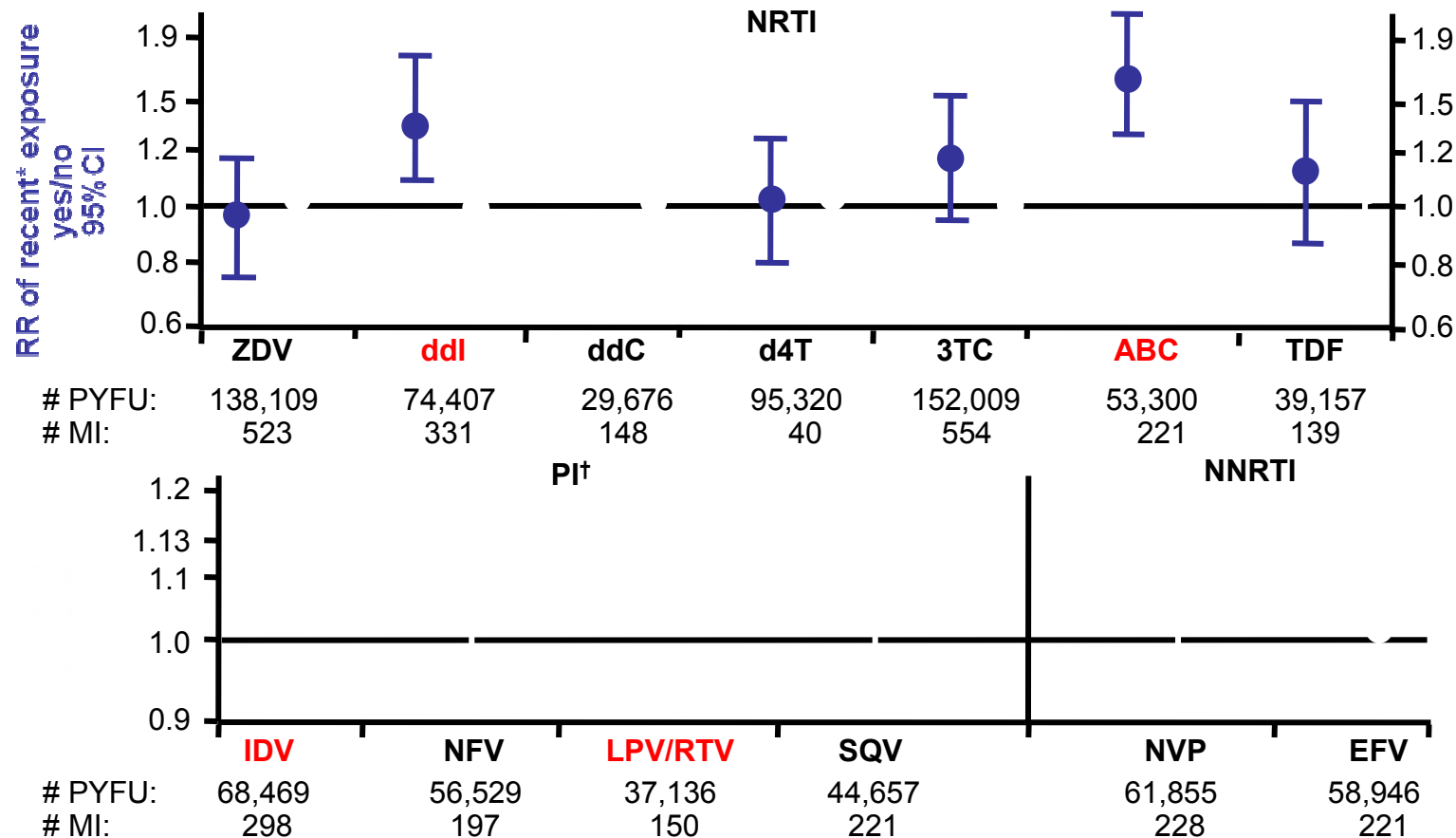
2 Studies Investigating ARV Exposure and Risk of MI

- Updated analysis of **D:A:D Study**^[1] (N = 33,308 from 11 cohorts)
 - Earlier analyses of D:A:D study found increased risk of MI associated with cumulative exposure to PIs and recent exposure to ABC or ddI
 - Current report analyzed association between exposure to 13 antiretroviral drugs with sufficient follow-up data and risk for MI in HIV-infected patients
 - Data on drug exposure and MI risk reported with > 30,000 person-yrs of follow-up available
- Case-control study within French Hospital Database on HIV (FHDH) ANRS CO4^[2]
 - HIV-infected patients enrolled in FHDH with first documented MI between January 2000 and December 2006 (N = 1173)
 - Controls: HIV-infected patients with no history of MI matched with MI case for timing of follow-up, age, sex, and treatment center
 - Study undertaken to determine association between risk for MI and cumulative, recent, and past exposure to individual NRTIs, and cumulative exposure to individual PIs

1. Lundgren JD, et al. CROI 2009. Abstract 44LB.

2. Lang S, et al. CROI 2009. Abstract 43LB.

D:A:D: Recent and/or Cumulative Antiretroviral Exposure and Risk of MI



*Current or within last 6 months. †Approximate test for heterogeneity: $P = 0.02$

Lundgren JD, et al. CROI 2009. Abstract 44LB. Graphics reproduced with permission.

GRAZIE

