

Quaderno

di **ReAd**files

A HOLISTIC APPROACH TO PATIENT-CENTRED CARE



**B/F/TAF: UPDATE DA STUDI
CLINICI E REAL WORLD**



**UNA PIPELINE CENTRATA
SUL PAZIENTE**



LEN4PrEP



**LA GESTIONE
DELLE COMORBIDITÀ**

Con la sponsorizzazione non condizionante di



HIV DRUG THERAPY GLASGOW, 10-13 NOVEMBER 2024

ENTER





Indice

B/F/TAF: update da studi clinici e real world

- P063 Four-year outcomes from the BICSTaR study: observational analysis of bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in treatment-naïve (TN) and treatment-experienced (TE) people with HIV in Canada, France and Germany. *Wong A, et al.*
- P068 Real-world effectiveness in treatment-experienced (TE) people with HIV (PWH) switching to bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) with distinct patterns of self-reported adherence. *Boffito M, et al.*
- PP154 Rapid start with bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) as initial treatment in people with HIV-1 (PWH): a systematic literature review (SLR) of clinical and patient-reported outcomes (PROs). *Ghosn J, et al.*
- P137 Real-life use of bicitegravir/TAF/emtricitabine in a cohort of people with HIV with a high burden of comorbidities and a history of advanced HIV disease. *De Vito A, et al.*
- P143 Safety and efficacy of switch to bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate following dual regimen therapy in HIV: insights from the ICONA cohort. *De Vito A, et al.*
- P163 Global survey to evaluate engagement in care and treatment experiences of people with HIV. *Guillaume X, et al.*
- P121 Effectiveness of switching to B/F/TAF in virologically suppressed people with HIV and with pre-existing resistance-associated mutations in Italy: the BIC-BARRIER study. *Conti F, et al.*
- P051 Comparison of treatment-emergent resistance associated mutations among single tablet regimens and cabotegravir+rilpivirine for the treatment of virologically suppressed people with HIV: a systematic literature review and network meta-analysis. *Rashid I, et al.*

Una pipeline centrata sul paziente

- P050 Metabolic changes at 48 weeks in virologically suppressed people with HIV switching from complex antiretroviral regimens to bicitegravir plus lenacapavir: ARTISTRY-1 trial. *Prelutsky D, et al.*
- P049 Pharmacokinetic (PK) analysis of oral once-daily bicitegravir (BIC) plus lenacapavir (LEN) administered separately (BIC 75 mg + LEN 25 mg; BIC 75 mg + LEN 50 mg) and as BIC/LEN 75/50 mg single-tablet regimen to support phase III dose selection. *Arora P, et al.*
- O21 Once-weekly islatravir plus lenacapavir in virologically suppressed PWH: week 48 safety, efficacy and metabolic changes. *Colson AE, et al.*
- P035 Pharmacokinetic/pharmacodynamic and resistance analyses of GS-1720, a once-weekly oral integrase strand transfer inhibitor. *Falkard B, et al.*



Indice

LEN4PrEP

- O48 Persistence in use of twice-yearly lenacapavir versus daily oral PrEP in the PURPOSE 1 phase 3 trial. *Bekker L-G, et al.*
- O49 Twice-yearly lenacapavir PrEP in cisgender gay men, transgender women and men, and gender-diverse people (PURPOSE 2). *Ogbuagu O, et al.*

La gestione delle comorbidità

- P283 Risk of hypertension in treatment-naïve people with HIV (PWH) in the US receiving integrase strand inhibitors (INSTIs) versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) or tenofovir alafenamide (TAF) versus non-TAF-based regimens: pooled analysis of blood pressure data from five clinical trials. *Hsue PY, et al.*
- P373 Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in treatment-naïve people with both HIV-1 and hepatitis B: 3-year outcomes from ALLIANCE. *Avihingsanon A, et al.*
- P290 The effect of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) on whole-body insulin sensitivity in volunteers without HIV. *Heskin J, et al.*
- P323 Use of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in kidney transplant recipients living with HIV-1 receiving calcineurin and mTOR inhibitors: a pilot switch study. *Gallien S, et al.*
- P054 RUMBA's week 144 results confirm reassuring metabolic outcomes in both DTG/3TC and B/FTC/TAF. *Degroote S, et al.*



Introduzione

I dati provenienti dagli studi clinici e dalla real life sono stati al centro delle sessioni dell'ultima edizione dell'HIV Drug Therapy Congress di Glasgow e riflettono l'impegno della comunità scientifica per rispondere alle esigenze ancora insoddisfatte delle persone che vivono con l'infezione da HIV e contribuire a porre fine all'epidemia.

Tra i risultati delle diverse strategie di terapia antiretrovirale erano attesi i dati di un'ulteriore valutazione di B/F/TAF come opzione di trattamento a lungo termine per differenti gruppi di persone con HIV con comorbidità ed altre necessità sanitarie distinte. Nello specifico, sono stati presentati i risultati a quattro anni di osservazione della coorte BICSTaR, studio osservazionale globale che sta valutando l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di B/F/TAF in pazienti naive ed experienced con un elevato carico di comorbidità.

Dalla ricerca scientifica è emersa una pipeline innovativa e focalizzata su strategie di sviluppo di farmaci incentrate sulla persona: i risultati degli studi sulle nuove combinazioni sperimentali, come il nuovo regime lenacapavir più bictegravir, ed il regime long-acting orale con somministrazione una volta alla settimana composto da lenacapavir ed islatravir. I risultati della pipeline di ricerca sul trattamento dell'HIV hanno incluso anche un focus sulle nuove opzioni terapeutiche long-acting con la presentazione dei dati farmacocinetici e di resistenza di GS-1720, nuovo INSTI in fase di valutazione come componente di un regime di combinazione orale sperimentale una volta alla settimana in associazione con il profarmaco di lenacapavir GS-4182.

In tema di prevenzione dell'infezione da HIV sono stati presentati i risultati degli studi PURPOSE 1 e PURPOSE 2, che fanno parte del programma di sviluppo di lenacapavir per la profilassi pre-esposizione (PrEP) in una varietà di popolazioni ad alto rischio di acquisizione dell'infezione da HIV e che, se approvato, rappresenterebbe la prima ed unica opzione di prevenzione dell'HIV con somministrazione sottocutanea due volte l'anno.

Accanto a queste tematiche, questa nuova edizione del Quaderno di ReAd files raccoglie ulteriori spunti di approfondimento su alcuni argomenti di pratica clinica sempre attuali come l'analisi dell'impatto delle comorbidità metaboliche, cardiovascolari e renali.

B/F/TAF: update da studi clinici e real world

Una pipeline centrata sul paziente

LEN4PrEP

La gestione delle comorbidità



B/F/TAF: update da studi clinici e real world

Giordano Madeddu, Andrea De Vito SC Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Farmacia, Università degli Studi di Sassari

Four-year outcomes from the BICSTaR study: observational analysis of bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in treatment-naïve (TN) and treatment-experienced (TE) people with HIV in Canada, France and Germany.

Wong A, et al. P063

BICSTaR è uno studio di coorte prospettico, osservazionale, in corso in più Paesi, che sta valutando l'efficacia e la sicurezza di B/F/TAF nella pratica clinica. Dopo 2 anni di studio principale, i partecipanti provenienti da Canada, Francia e Germania hanno potuto partecipare a una fase di estensione di 3 anni.

I partecipanti sono stati arruolati tra giugno 2018 ed agosto 2019 (cut-off dei dati: 1 settembre 2023). I dati analizzati comprendevano l'HIV-1 RNA <50 copie/mL (mancante = escluso [M = E]/interruzione = fallimento [D = F]), la safety e gli outcome riferiti dai pazienti (PRO; SF-36 e HIV-SI). Ottocento partecipanti sono stati inclusi in questa analisi [178, 231 e 391 da Canada, Francia e Germania, rispettivamente; 125 (16%) erano naive (TN), 675 (84%) experienced (TE)]. Di questi, 465 (58%) partecipanti hanno completato lo studio principale, erano eleggibili e sono entrati nella fase di estensione (TN 70 [15%], TE 395 [85%]). Dopo 4 anni, la carica virale è rimasta non rilevabile (HIV-1 RNA <50 copie/mL) nel 98% e 97% (M = E) e nel 67% e 74% (D = F) dei partecipanti TN e TE, rispettivamente (Figura 1).

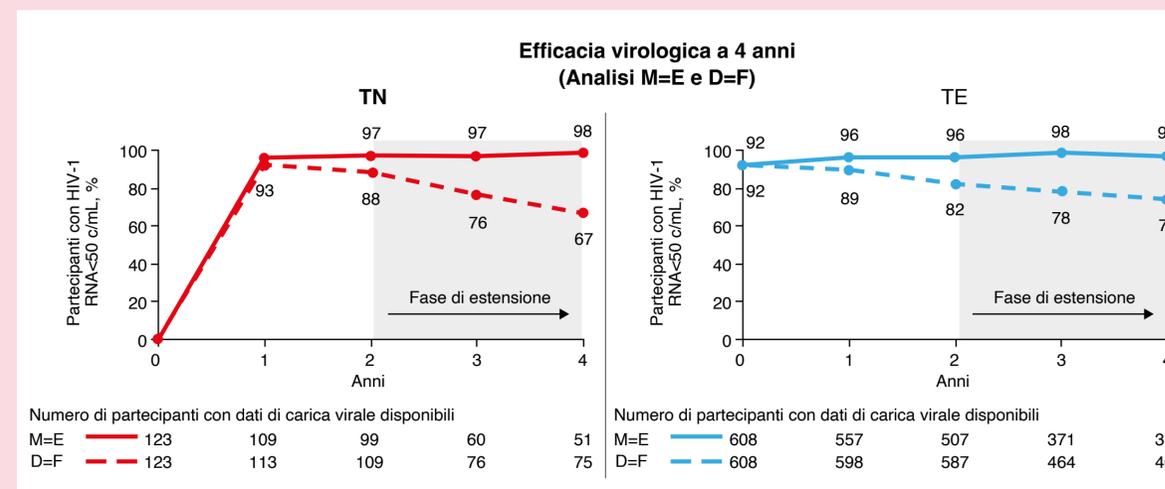
Le variazioni mediane della conta dei CD4 (cellule/ μ L) e del rapporto CD4/CD8 sono state rispettivamente +350,0 e +0,54 (TN) e +95,5 e +0,10 (TE). Complessivamente, 143 (18%) pazienti hanno interrotto B/F/TAF dopo 4 anni. Non è

B/F/TAF: le conferme per il tailoring terapeutico



Giordano Madeddu

Figura 1 Efficacia virologica





stata segnalata alcuna emergenza di resistenza al trattamento con B/F/TAF. Eventi avversi correlati al farmaco (DRAE) e DRAE gravi sono stati riportati rispettivamente nel 17%/0% dei TN e nel 14%/0,3% dei TE. L'interruzione di B/F/TAF a causa di DRAE si è verificata complessivamente nel 7%, e l'aumento di peso è risultato essere il motivo riferito con maggiore frequenza (3%) (**Tabella 1**).

La variazione mediana del peso corporeo dopo 4 anni è stata di +4,4 kg ($p = 0,019$) e +1,6 kg ($p < 0,001$) nei partecipanti TN e TE, rispettivamente. Anche il BMI è aumentato rispetto al basale, con una variazione mediana +1,6 kg/m² (TN; $P=0,022$) e +0,5 kg/m² (TE, $P<0,001$). Dopo 4 anni, i punteggi complessivi dell'HIV-Symptom Index sono migliorati nei soggetti TN (variazione mediana: -3.0; $p = 0,053$) mentre sono rimasti stabili nei pazienti TE (variazione mediana: 0.0; $p = 0,798$). Analogamente, i punteggi che valutavano la componente mentale ottenuti attraverso il questionario Short Form Health Survey 36 (SF-36) sulla qualità della vita hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo nei partecipanti TN e nessuna variazione nei pazienti TE (variazione mediana: +3,3, $p = 0,030$, e +0,7, $p = 0,225$, rispettivamente); i punteggi della componente fisica dell'SF-36 si sono mantenuti stabili sia negli individui TN che in quelli TE (-0,1, $p = 1,000$, e -0,2, $p = 0,569$, rispettivamente) (**Tabella 2**).

Dopo 4 anni di follow-up, B/F/TAF ha dimostrato il mantenimento di livelli molto elevati di efficacia virologica e tollerabilità nella pratica clinica, mostrando anche alcuni miglioramenti significativi nei PRO dei soggetti naive.

Tabella 1 Safety a 4 anni

n (%)	TN (n=125)	TE (n=675)	Totale (N=800)
Qualsiasi AE	98 (78)	513 (76)	611 (76)
DRAE	21 (17)	96 (14)	117 (15)
DRAE più frequenti ($\geq 2\%$)			
Aumento ponderale	9 (7)	25 (4)	34 (4)
Depressione	1 (1)	11 (2)	12 (2)
Fatigue	2 (2)	7 (1)	9 (1)
DRAE gravi	0	2 (<1)	2 (<1)
DRAE che hanno portato all'interruzione di B/F/TAF	6 (5)	52 (8)	58 (7)

Tabella 2 Punteggi della salute fisica e mentale – SF-36

	TN	Basale, mediana	4 anni, mediana (P value)
TN			
Componente fisica	n=38	53	57 ($P=1.000$)
Componente mentale	n=38	46	53 ($P=0.030$)
TE			
Componente fisica	n=251	56	56 ($P=0.569$)
Componente mentale	n=251	48	51 ($P=0.225$)

Real-world effectiveness in treatment-experienced (TE) people with HIV (PWH) switching to bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) with distinct patterns of self-reported adherence.

Boffito M, et al. P068

L'aderenza alla terapia antiretrovirale (ART) è un fattore determinante per mantenere la soppressione virologica nelle persone che vivono con l'infezione da HIV (PWH). A Glasgow 2024 è stata presentata un'analisi dell'aderenza autoriferita a 24 mesi (M) nei pazienti TE dello studio BICSTaR che sono passati a B/F/TAF in pratica clinica.

BICSTaR:
i dati dalla
real world



Andrea De Vito



L'aderenza autoriferita al basale, a 6M, 12M e 24M è stata misurata utilizzando la scala analogica visiva (VAS), questionari (percentuali di dosi di ART assunte negli ultimi 30 giorni) e numero di dosi mancate negli ultimi 4 e 30 giorni. Un approccio di modellazione delle traiettorie basato su gruppi congiunti (GBTM) ha utilizzato queste misure per identificare pattern di aderenza distinti tra i partecipanti TE. La regressione logistica multinomiale ha identificato le associazioni significative tra le caratteristiche basali e i diversi pattern di aderenza. L'efficacia a 24 mesi è stata analizzata in base al pattern di aderenza (HIV-1 RNA <50 copie/mL; mancante = escluso e interruzione di B/F/TAF = fallimento).

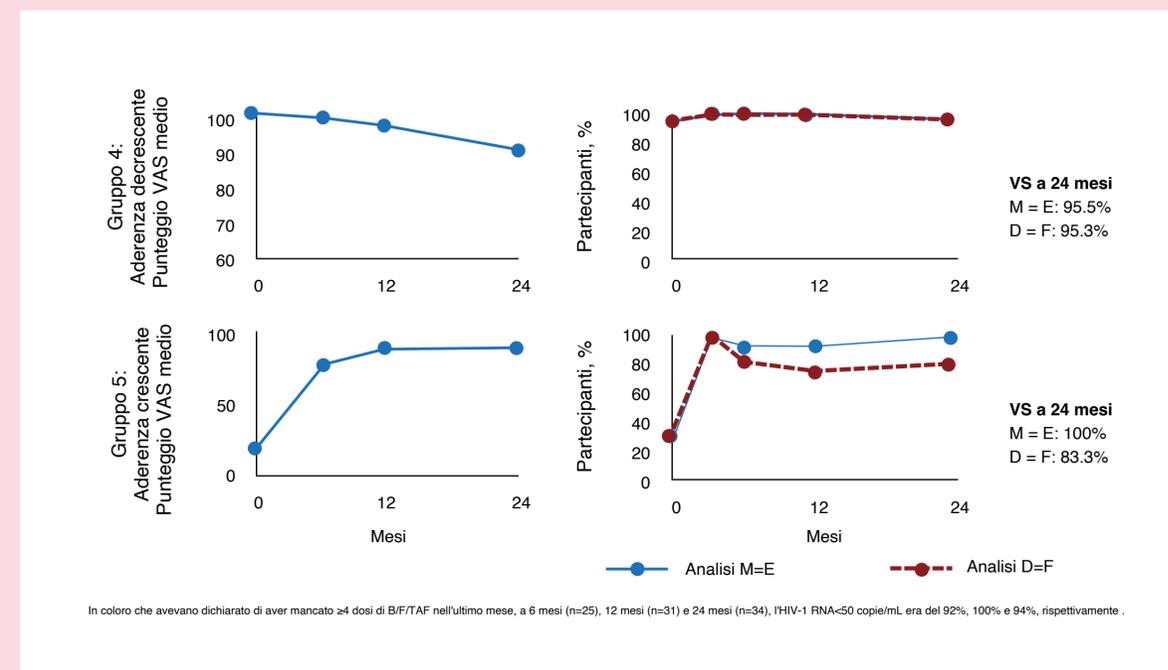
L'analisi ha incluso 1.496 partecipanti TE che avevano effettuato lo switch a B/F/TAF. Sia al basale che a 24 mesi, il punteggio mediano (IQR) di aderenza VAS era del 100% (97-100%) [basale, n = 1.298; 24M, n = 941] e le dosi mediane (IQR) mancate negli ultimi 4 e 30 giorni erano rispettivamente 0 (0-0) [basale, n = 1.250; 24 mesi, n = 904] e 0 (0-1) [basale, n = 1.252; 24 mesi, n = 905]. Il modello ha identificato cinque sottogruppi distinti di aderenza. La maggior parte dei partecipanti aveva un'aderenza da quasi perfetta a moderata (Gruppo 1 [riferimento], Gruppo 2 e Gruppo 3), stabile nel tempo. In due gruppi più ristretti, l'aderenza era inizialmente alta ma è poi diminuita (Gruppo 4), oppure era inizialmente bassa ed è aumentata nel tempo (Gruppo 5) dopo lo switch a B/F/TAF (Tabella 1).

Rispetto al Gruppo 1, i soggetti del Gruppo 4 erano più giovani e con una conta dei sintomi dell'HIV più elevata al basale. Gli individui appartenenti al Gruppo 5 avevano maggiori probabilità di essere black e di avere una bassa conta dei CD4+, cariche virali più elevate e un numero maggiore di sintomi dell'HIV al basale (Figura 1).

Tabella 1 Modelli di aderenza identificati

Gruppo di aderenza	Classificazione	VAS score
Gruppo 1 (n=810)	Aderenza quasi perfetta	99.7% a 24M
Gruppo 2 (n=457)	Aderenza elevata	96.4% a 24M
Gruppo 3 (n=107)	Aderenza moderata	87.9% a 24M
Gruppo 4 (n=94)	Aderenza decrescente	99.7% al basale, 91.4% a 24M
Gruppo 5 (n=28)	Aderenza crescente	16.9% al basale, 89.6% a 24M

Figura 1 Aderenza ed efficacia nel tempo





Indipendentemente dal pattern di aderenza, tutti i gruppi hanno mostrato un'elevata efficacia nei 24 mesi successivi allo switch a B/F/TAF (96% complessivo [mancante = escluso]) senza emergenza di resistenze al trattamento. Nonostante i partecipanti abbiano riferito un alto livello di aderenza complessiva, la modellazione delle traiettorie ha identificato individui con pattern di aderenza distinti, compresi quelli con aderenza in diminuzione o in aumento nel periodo temporale in analisi, supportando l'attuazione di strategie di monitoraggio al fine di garantire outcome ottimali.

Rapid start with bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) as initial treatment in people with HIV-1 (PWH): a systematic literature review (SLR) of clinical and patient-reported outcomes (PROs).

Ghosn J, et al. P154.

L'obiettivo di questa revisione sistematica della letteratura era quello di aggregare le evidenze in termini di efficacia, safety ed outcome riportati dai pazienti (PRO) sulla strategia di avvio rapido (rapid start) della terapia antiretrovirale (ART) con bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) nelle persone con infezione da HIV (PWH) naive al trattamento (TN).

Rapid start con B/F/TAF



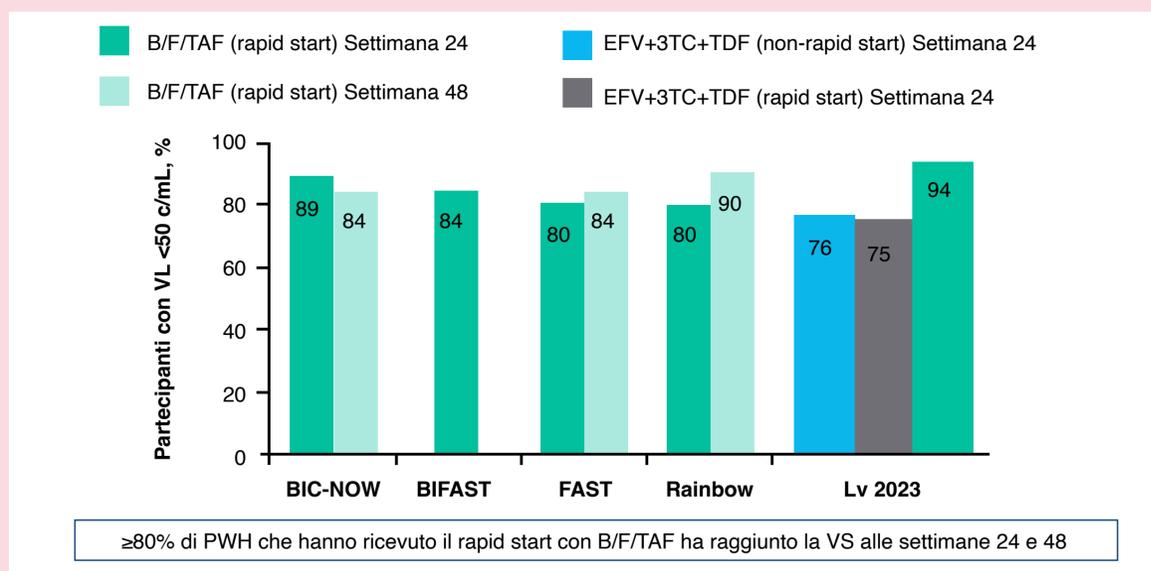
Andrea De Vito

Nel gennaio 2024 sono stati analizzati i database MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews e Cochrane Central Register of Controlled Trials, ed effettuate ricerche negli atti di conferenze e nell'International Clinical Trials Registry Platform, e sono stati considerati idonei gli studi interventistici sul rapid start con B/F/TAF in PWH adulti TN che riportavano risultati in termini di efficacia, sicurezza e PRO. La valutazione dei lavori, effettuata utilizzando le checklist York Centre for Reviews and Dissemination Risk Of Bias In Non-randomised Studies-of Interventions (ROBINS-I), ha portato ad una selezione finale di otto studi.

La soppressione virologica (HIV-1 RNA <50 copie/mL) nei gruppi che prevedevano il rapid start con B/F/TAF è stata osservata in ≥80% delle PWH alla settimana 24 in quattro studi a braccio singolo (**Figura 1**).

In due studi che confrontavano il rapid start con B/F/TAF vs qualsiasi altra ART è emerso che la soppressione virologica e la retention in care sono state favorite

Figura 1 Partecipanti che hanno raggiunto la VS alle settimane 24 e 48 nei set di analisi ITT



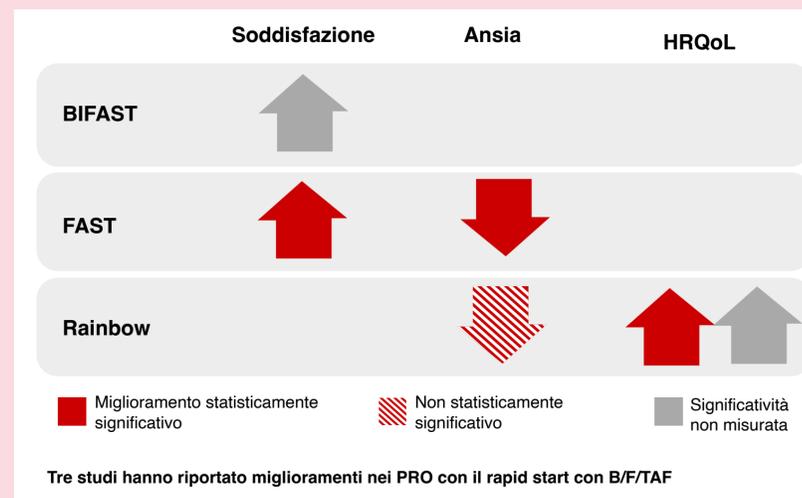


dall'inizio precoce della ART. In tre studi che riportavano il numero di pazienti con eventi avversi (AE), <2% dei pazienti in rapid start con B/F/TAF ha avuto AE di grado 3/4. Quattro lavori hanno riferito bassi tassi di interruzione dello studio per AE ($\leq 3\%$). Quattro studi hanno riportato PRO quali riduzione dell'ansia, miglioramenti della qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) e soddisfazione nei confronti della terapia. Due studi hanno mostrato la diminuzione dell'ansia fino a 48 settimane grazie al rapid start con B/F/TAF. In uno studio, la HRQoL, valutata attraverso l'utilizzo del questionario EuroQol-5Dimension (EQ-5D), è migliorata in modo significativo fino alla settimana 48. Due studi hanno rilevato un livello elevato di soddisfazione da parte dei pazienti e un'esperienza nel complesso positiva per il rapid start con B/F/TAF.

I risultati di questa revisione sistematica della letteratura dimostrano un'efficacia e una safety favorevoli nei confronti dell'avvio precoce della ART con B/F/TAF, supportando quanto attualmente raccomandato dalle linee guida per il trattamento dell'HIV. Il rapid start con B/F/TAF è risultato inoltre associato a PRO positivi come un grado elevato di soddisfazione nei confronti della terapia, un miglioramento complessivo della qualità della vita correlata alla salute ed una riduzione dei livelli dell'ansia (**Figura 2**).

Figura 2

Variazione della soddisfazione generale, dell'ansia e della HRQoL rispetto al basale



Real-life use of bictegravir/TAF/emtricitabine in a cohort of people with HIV with a high burden of comorbidities and a history of advanced HIV disease.

De Vito A, et al. P137

Lo studio presentato a Glasgow 2024 da De Vito A et al. ha analizzato in un contesto di real world l'efficacia e la sicurezza di B/F/TAF come strategia di switch terapeutico nelle persone con infezione da HIV (PWH).

Attraverso la coorte SHiNe-SHiC è stata condotta un'analisi retrospettiva multicentrica con dati provenienti da quattro centri di Sardegna e Sicilia. Nello studio sono state incluse le PWH che avevano iniziato B/F/TAF con un HIV-RNA <50 copie/mL. Sono stati raccolti dati demografici, clinici, viroimmunologici e biochimici al basale, a 12 e a 24 mesi. Sono state valutate l'incidenza dell'interruzione del trattamento (TD) e del fallimento virologico (VF).

Nell'analisi sono state incluse 215 PWH con un'età mediana di 50,7 (IQR 39,3-57,5) anni. La durata dell'infezione da HIV al momento dello switch era di 12,5 (IQR 8,0-24,0) anni. Circa il 50% aveva un nadir della conta dei CD4 <200 cellule/ μ L e il 67% <350 cellule/ μ L. Settantacinque pazienti avevano una storia di pregresse condizioni AIDS defining. Il carico di comorbidità osservato è risultato elevato: 121 (56,3%) PWH presentavano dislipidemia, 58 (27%) ipertensione



e 32 (14,9%) disturbi di natura psichiatrica. Oltre la metà dei pazienti assumeva almeno una terapia concomitante e 11 (5,1%) ne ricevevano ≥ 5 . Per quanto riguarda la ART precedente, la maggior parte (198, 92,1%) dei soggetti era stata trattata con regimi a tre farmaci: 28 (13%) con NNRTI, 19 (8,8%) con PI/b e 151 (70,2%) con INSTI. Solo sei (2,8%) PWH avevano ricevuto un regime a 2 farmaci, uno 3TC/DTG e cinque 3TC+PI/b. Durante 4680,6 mesi-persona di follow-up (PMFU), sono state osservate 14 TD, con un tasso di 2,9 TD per 1000 PMFU (**Figura 1**).

In sette casi, la TD era dovuta ad eventi avversi (AE): tre del sistema nervoso centrale, due gastrointestinali, un'astenia e una neutropenia. Quattro pazienti hanno interrotto il trattamento e tre hanno switchato alla ART long-acting. Inoltre, è stata osservata un'incidenza di HIV-RNA >50 copie/mL di 4,06 per 1000 PMFU senza interruzione di B/F/TAF. Sono stati riscontrati un miglioramento significativo delle cellule CD4 e del rapporto CD4/CD8. È stato inoltre osservato un aumento significativo della creatinina e una diminuzione del colesterolo totale e LDL.

Questo studio dimostra una soppressione virologica sostenuta e un miglioramento immunologico a 24 mesi con B/F/TAF, con bassi tassi di interruzione del trattamento dovuti principalmente ad AE. Inoltre, le riduzioni significative di colesterolo totale e LDL dimostrano il possibile beneficio in termini cardiovascolari. Questi risultati confermano che lo switch a B/F/TAF rappresenta una strategia efficace e sicura nella pratica clinica, anche per i pazienti con storia di infezione da HIV avanzata e con un elevato carico di comorbidità anche di natura psichiatrica.

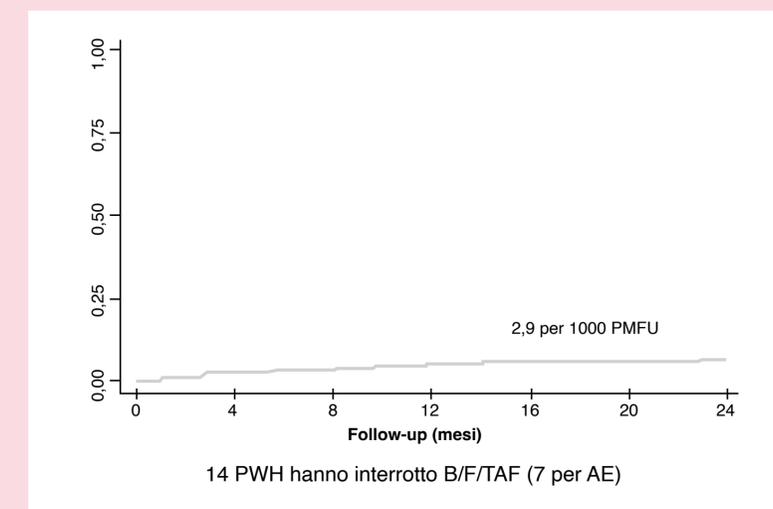
Safety and efficacy of switch to bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate following dual regimen therapy in HIV: insights from the ICONA cohort.

De Vito A, et al. P143.

La maggior parte degli switch viene effettuata per questioni di semplificazione terapeutica passando da regimi a tre farmaci (3DR) a regimi a due farmaci (2DR). Tuttavia, esistono casi in cui persone con l'infezione da HIV (PWH) effettuano lo switch a bicitgravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato (B/F/TAF) dopo un periodo trascorso in regimi dual basati su inibitori dell'integrasi (INSTI).

Questo studio ha incluso tutte le PWH arruolate nella coorte ICONA che avevano iniziato B/F/TAF dopo un periodo di trattamento con 2DR INSTIbased (3TC/

Figura 1 Probabilità cumulativa di interruzione a 24 mesi per tossicità o VF





DTG, RPV/DTG, CAB/RPV LAI o DOR+DTG). Il fallimento virologico (VF), la soppressione virologica e la discontinuazione (TD) per la tossicità o il VF di B/F/TAF sono stati valutati utilizzando le curve di Kaplan-Meier. Per valutare le traiettorie di trigliceridi, colesterolo, CD4 e rapporto CD4/CD8 2 anni prima e dopo lo switch a B/F/TAF sono stati utilizzati modelli misti lineari per piccoli campioni (metodo di Kenward e Roger), aggiustati per età e sesso, con intercetta casuale e pendenze con variazione della pendenza prima e dopo lo switch. Le analisi viroimmunologiche sono state stratificate in base al livello di HIV-RNA al momento dello switch a B/F/TAF.

Switch a B/F/TAF da regimi 2DR

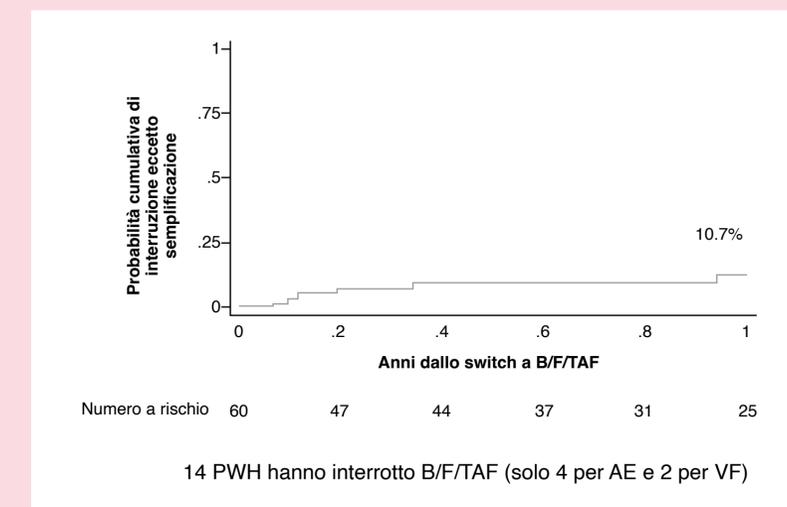


Andrea De Vito

Tra le 3.662 PWH che avevano iniziato un regime 2DR basato su INSTI, 71 (1,9%) sono passate a B/F/TAF; 60 avevano dati di follow-up disponibili dopo lo switch, per una mediana di 10,9 mesi (IQR 3,6-24,7). Quaranta PWH hanno effettuato lo switch con HIV-RNA non rilevabile (uVL, <50 copie/mL), 20 con HIV-RNA rilevabile (dVL, ≥50 copie/mL): 13/20 con HIV-RNA 50-200 copie/mL. I motivi dello switch a B/F/TAF erano nel 28,3% dei casi dovuti a fallimento, nel 18,3% a

una scelta di riduzione del pill burden, nel 16,3% dipendevano da una decisione da parte del paziente, nel 21,7% da problemi di tossicità e nel 15% la motivazione era di altra natura o sconosciuta. Nel gruppo uVL è stato riportato un solo VF (HIV-RNA: 99, 71 e poi 29 copie/mL senza interruzione di B/F/TAF). Nel gruppo dVL, la probabilità cumulativa a 1 anno di raggiungere una VL non rilevabile è stata dell'80% (IC 95% 57,6-95,1). Quattordici PWH hanno interrotto B/F/TAF: sette per semplificazione (50,0%), quattro per tossicità (28,6%), due per VF (14,2%) e uno per scelta individuale (7,1); a un anno, la probabilità cumulativa di TD per tossicità/VF è stata del 10,7% (IC 95% 14,5-24,5) (Figura 1).

Figura 1 Probabilità cumulativa a 1 anno di interruzione per tossicità/fallimento



Un aumento dei CD4/CD8 (+0,023 CD4/CD8 al mese, p = 0,026) è stato osservato solo nel gruppo dVL. I risultati mostrano che lo switch da una terapia duplice a base di INSTI a B/F/TAF, sebbene sia poco frequente, comporta un basso tasso di tossicità/VF e un buon profilo immuno-virologico oltre che lipidico. In seguito al raggiungimento di una carica virale non rilevabile è stato inoltre osservato un aumento del rapporto CD4/CD8.



Global survey to evaluate engagement in care and treatment experiences of people with HIV.

Guillaume X, et al. P163.

I continui avanzamenti della terapia antiretrovirale (ART) hanno migliorato l'efficacia e l'accessibilità al trattamento dell'HIV, consentendo alle persone che vivono con l'infezione da HIV (PWH) di raggiungere, grazie al mantenimento della soppressione virale, un'aspettativa di vita pari a quella della popolazione generale ed un'elevata qualità della vita. Inoltre, l'introduzione della ART iniettabile long-acting ha ulteriormente ampliato le opzioni di trattamento per le PWH. Ciononostante, fattori quali lo stigma, la discriminazione ed alcuni aspetti di natura socioeconomica possono ostacolare il percorso terapeutico delle PWH con conseguenti diagnosi tardive, ritardi nell'inizio della ART, scarsa aderenza e ridotta soppressione virale.

Il vissuto dei pazienti per raggiungere il successo terapeutico

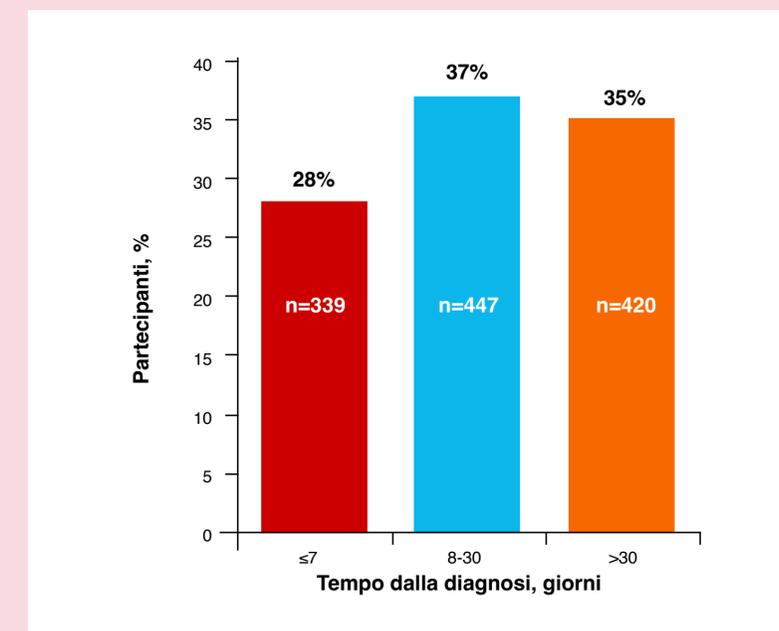


Giordano Madeddu

Comprendere le esperienze delle PWH è quindi fondamentale per ottenere un successo terapeutico a lungo termine. Questo studio multinazionale, osservazionale e trasversale, ha utilizzato una survey online della durata di 45 minuti per valutare le esperienze delle PWH lungo tutta la cascade of care includendo informazioni sociodemografiche, caratteristiche comportamentali e cliniche. Il questionario a 10 item HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ), è stato utilizzato per valutare la soddisfazione nei confronti della ART all'inizio o dopo lo switch per misurare la soddisfazione nei confronti dei diversi regimi ART in un contesto olistico di cura centrata sul paziente. L'HIVTSQ viene valutato su una scala a 6 punti, con un punteggio totale compreso tra 0 (soddisfazione minima) e 60 (soddisfazione massima). La survey, tuttora in corso, ha l'obiettivo di reclutare 2.500 PWH ed è stata sviluppata da ricercatori e sostenitori della community in Canada, Francia, Germania, Italia, Giappone, Messico, Sudafrica, Spagna, Taiwan, Regno Unito e Stati Uniti.

A Glasgow sono stati riportati i risultati preliminari relativi a 1.250 partecipanti, provenienti da indagini condotte tra il 13 maggio 2024 ed il 16 luglio 2024: l'età media (SD) era di 41,4 (11,8) anni ed il 66% dei partecipanti si definiva come appartenente al sesso maschile. Il 92% assumeva la ART e la maggior parte (67%) riceveva una pillola orale al giorno. Tra i 1.206 partecipanti che avevano iniziato la ART, percentuali simili avevano avviato il trattamento ≤ 7 giorni dalla diagnosi, da 8 a 30 giorni dalla diagnosi e >30 giorni dalla diagnosi (**Figura 1**).

Figura 1 Tempo dall'inizio del trattamento





Tra le motivazioni riferite con maggiore frequenza per spiegare il ritardo nell'inizio della ART (oltre i 30 giorni) vi erano la raccomandazione da parte del medico in base agli alti livelli di CD4, la paura degli effetti collaterali e la necessità di tempo per accettare la diagnosi. Il 2% dei partecipanti ha dichiarato di non aver mai discusso il trattamento con il proprio medico; riportando tra i motivi più frequenti il timore di essere giudicati dagli operatori sanitari (26%), ma anche da parte di familiari, amici, colleghi di lavoro, o compagni di scuola (23%), le difficoltà a raggiungere l'ospedale (23%) e la paura di possibili effetti collaterali (23%).

La maggior parte dei partecipanti non ha segnalato problemi di aderenza alla ART orale nell'ultimo mese (890/1039 [86%]) o alla ART iniettabile negli ultimi 6 mesi (88/109 [81%]). I fattori che più frequentemente hanno ostacolato l'assunzione della terapia sono risultati il costo finanziario, la mancanza di farmaci appropriati nelle cliniche e nelle farmacie e la paura di rivelare lo stato di sieropositività, mentre il sostegno della famiglia, degli amici e della comunità ed il supporto ricevuto da parte degli operatori sanitari sono stati i fattori più citati che ne hanno facilitato l'assunzione.

Le caratteristiche in grado di favorire una buona aderenza al trattamento sono state la sicurezza, la buona tollerabilità e l'efficacia del trattamento nel lungo periodo, la possibilità di raggiungere/mantenere una carica virale non rilevabile e la riduzione degli effetti collaterali. L'indicazione ricevuta da parte del proprio medico è risultata invece essere la motivazione più frequente alla base dello switch (**Figura 2**).

Il raggiungimento/mantenimento di una carica virale non rilevabile, la riduzione degli effetti collaterali e la tollerabilità ed efficacia a lungo termine sono state inoltre indicate come le caratteristiche più importanti a favore dello switch. Il punteggio mediano complessivo dell'HIVTSQ è stato di 51,0/60 (**Tabella 1**).

Il punteggio mediano per B/F/TAF è stato di 55,0/60, risultando superiore al punteggio mediano complessivo. Escludendo B/F/TAF, i punteggi mediани dell'HIVTSQ per tutti gli altri regimi (n = 908) e per tutti gli altri regimi orali (n = 799) erano in entrambi i casi di 50,0/60.

Una percentuale elevata (35%) di persone che hanno riferito un avvio ritardato della ART ha evidenziato la necessità di sostenere o migliorare la strategia di rapid start.

Figura 2 Motivi più importanti per assumere la ART secondo prescrizione

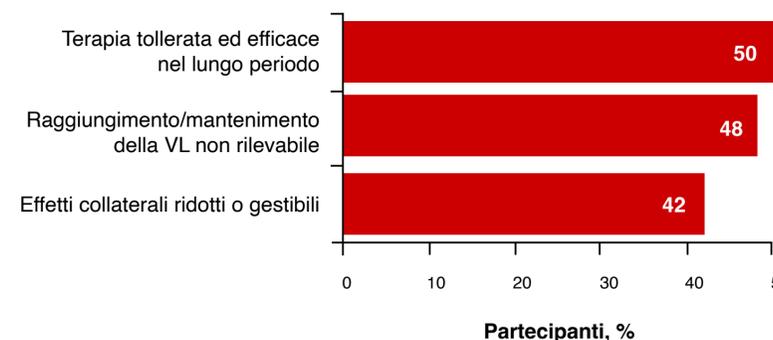


Tabella 1 HIVTSQ score mediano

Totale (n=1148)	B/F/TAF (n=240)	Tutti gli altri regimi (n=908)	Tutti gli altri regimi orali (n=799)
51.0	55.0	50.0	50.0



La maggior parte dei partecipanti che assumevano una ART orale o iniettabile non ha segnalato problemi di aderenza, con l'86% e l'81% che ha riferito di non avere alcuna difficoltà nell'assunzione della terapia, rispettivamente. L'efficacia, la riduzione degli effetti collaterali e la sicurezza a lungo termine sono risultati i fattori principali in grado di influenzare l'aderenza o lo switch terapeutico. Complessivamente, i partecipanti hanno riportato un livello di soddisfazione elevato nei confronti della ART.

Effectiveness of switching to B/F/TAF in virologically suppressed people with HIV and with pre-existing resistance-associated mutations in Italy: the BIC-BARRIER study.

Conti F, et al. P121

L'efficacia elevata e la robusta barriera genetica alla insorgenza di resistenze rendono B/F/TAF uno dei regimi raccomandati nelle persone con l'HIV (PWH) per l'inizio della terapia antiretrovirale (ART). Studi clinici randomizzati e registrativi condotti in PWH senza mutazioni associate alla resistenza (RAMs) documentate a carico di emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), tenofovir (TFV) e inibitori dell'integrasi (INSTI) hanno inoltre dimostrato che lo switch a B/F/TAF da altre combinazioni ART è efficace e ben tollerato nelle PWH virologicamente sopresse (VS). Risultati simili sono stati osservati in pazienti con resistenza agli NRTI nota o sospetta, sia in studi clinici che in real life. Le RAMs M184V e M184I emergono spesso nelle PWH che sono state esposte a regimi parzialmente soppressivi contenenti 3TC o FTC. Inoltre, la RAM K65R può essere selezionata da regimi non soppressivi contenenti TFV. La resistenza agli INSTI è stimata intorno all'1% nei soggetti naive. Tuttavia, il fallimento virologico (VF) in corso di ART basata su raltegravir (RAL) ed elvitegravir (EVG) è stato spesso associato alla comparsa di mutazioni nelle posizioni 66, 92, 143, 148 e 155 a livello dell'integrasi.

Lo scopo dell'analisi presentata a Glasgow 2024 da Conti F et al. era stimare la prevalenza di pregresse RAMs tra le PWH virologicamente sopresse che hanno switchato per la prima volta a B/F/TAF e valutare i fattori associati al rebound virale (VR) durante il trattamento con B/F/TAF. Sono state analizzate la prevalenza di RAM preesistenti e gli score di suscettibilità genotipica (GSS) di Stanford (intervallo di confidenza IC 95%) in PWH adulte arruolate nella coorte ARCA (Antiviral Response Cohort Analysis) con HIV-RNA ≤ 50 copie/mL al momento dello switch a B/F/TAF utilizzando i risultati cumulativi del test di resistenza genotipica (GRT) su RNA/DNA. Le mutazioni con un punteggio ≥ 15 per almeno un farmaco secondo il database HIV di Stanford sono state classificate come maggiori. In un sottogruppo di PWH con follow-up virologico è stata condotta un'analisi di sopravvivenza del tempo al VR (definito come due cariche virali (VL) > 50 copie/mL) utilizzando le curve di Kaplan-Meier e valutata l'associazione tra una serie di fattori di esposizione legati alla resistenza o all'anamnesi di precedente VF e il rischio di VR mediante un'analisi di regressione di Cox standard dopo il controllo dei fattori confondenti. È stata condotta un'analisi di sensibilità utilizzando la soglia di 200 copie/mL per il VR.





Nell'analisi primaria sono state incluse 739 PWH, 617 con follow-up virologico sono state incluse nell'analisi di sopravvivenza: il 25,2% erano donne, l'età mediana era 53 anni (IQR 43,59). Il nadir mediano delle cellule T CD4+ era di 165 cellule/mL (IQR 39-314) e lo zenit mediano dell'HIV-1 RNA era di 5,06 log copie/mL (IQR 4,37, 5,58). La conta mediana delle cellule T CD4+ al basale era di 659 cellule/ μ L (IQR 451,881). Al momento dello switch a B/F/TAF, il tempo mediano dalla diagnosi di HIV-1 era di 16 anni (IQR 8,27) e la durata mediana della soppressione virologica era di 40 mesi (IQR 14,86). Il 35,2% dei PWH aveva ricevuto ≥ 7 linee di ART e il 9,6% aveva una storia di ≥ 4 VF.

Le RAMs maggiori verso gli NRTI erano presenti nel 25,8% (IC 95% 22,7-29,2%) (**Figura 1**) e le RAMs minori nel 19,6% (IC 95% 16,8-22,7%) dei soggetti, le TAM nel 19,9% (IC95% 17,1-23,0%). Le mutazioni M184V, M41L e K70R sono risultate essere quelle maggiormente prevalenti. Se si considerano solo i soggetti che avevano un GRT INSTI disponibile (n=350), il 29,7% (IC 95% 25,0-34,8%) aveva un cGSS per B/F/TAF < 3 . Le RAMs minori verso gli INSTI erano presenti nel 10,3% (IC 95% 7,3-14,0%) dei soggetti, le RAMs maggiori nel 3,4% (IC 95% 1,8-5,9) (**Figura 1**). Le mutazioni più diffuse erano E157Q, T97A, G163R e N155H.

La presenza di preesistenti RAMs maggiori verso gli INSTI è stata associata al rischio di VR con cut-off > 50 copie/mL, con un hazard ratio (HR) non aggiustato di 6,97 (IC 95% 1,97-24,60; $p=0,003$). Seppure non statisticamente significativa, una chiara tendenza è rimasta dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti. Al contrario, non è stata trovata alcuna associazione significativa tra VR e presenza di RAMs preesistenti verso gli NRTI.

Inoltre, una storia di VF rispetto agli INSTI è stata associata al VR, mostrando un HR di 3,08 (IC 95% 1,37-6,93; $p=0,006$) che è rimasto significativo dopo l'aggiustamento per una serie di fattori confondenti, con un HR aggiustato (aHR) di 3,05 (IC 95% 1,32-7,03; $p=0,009$). Analogamente, una storia di qualsiasi VF è stata associata al VR, mostrando un HR di 2,14 (IC 95% 1,03-4,44; $p=0,042$) che è rimasto significativo dopo l'aggiustamento per una serie di fattori confondenti, con un aHR di 2,40 (IC 95% 1,12-5,16; $p=0,024$) (**Tabella 1**).

Figura 1 Prevalenza di ≥ 1 RAM preesistente

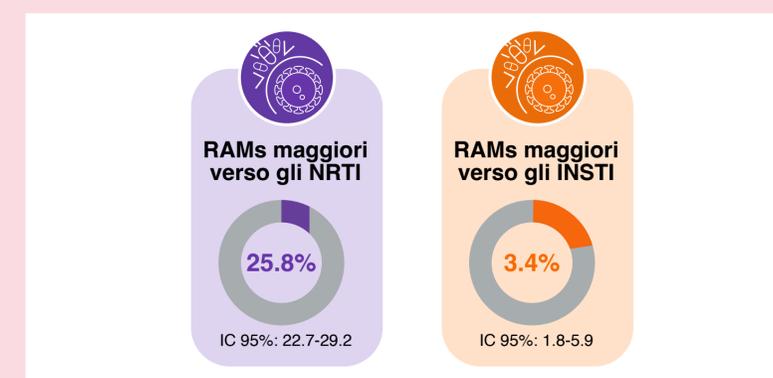


Tabella 1 Aderenza ed efficacia nel tempo

Fattori di esposizione	HR aggiustato (IC95%)	P value	HR aggiustato (IC95%)	P value
Qualsiasi RAMs verso gli NRTI	0.88 (0.34, 2.31)	0.802	1.44 (0.65, 3.21)	0.367
M184I o M184V	0.74 (0.26, 2.06)	0.561	1.31 (0.55, 3.13)	0.542
Qualsiasi RAMs maggiore verso gli NRTI	0.76 (0.28, 2.08)	0.588	1.35 (0.59, 3.05)	0.477
Qualsiasi RAMs maggiore verso gli INSTI	4.73 (1.00, 22.44)	0.050	4.00 (0.99, 16.24)	0.052
GSS di B/F/TAF < 3	2.64 (0.76, 9.13)	0.126	2.41 (0.83, 7.00)	0.106
Precedente storia di VF	1.94 (0.68, 5.60)	0.218	2.400 (1.12, 5.16)	0.024
Precedente storia di VF rispetto agli INSTI	2.47 (0.93, 6.51)	0.069	3.05 (1.32, 7.03)	0.009



Risultati simili sono stati osservati quando si è considerato un cut-off di 200 cp/mL per il VR. Tuttavia, mentre è rimasta una solida associazione con precedenti VF agli INSTI, non è stata osservata alcuna associazione significativa con precedenti VF rispetto a qualsiasi farmaco.

B/F/TAF rimane efficace anche in presenza di RAMs maggiori verso gli NRTI; tuttavia, precedenti fallimenti agli INSTI e RAMs maggiori verso gli INSTI possono rappresentare dei fattori di rischio per il fallimento virologico.

Comparison of treatment-emergent resistance associated mutations among single tablet regimens and cabotegravir+rilpivirine for the treatment of virologically suppressed people with HIV: a systematic literature review and network meta-analysis.

Rashid I, et al. P051

Rischio di TE-RAMs: confronto tra regimi



Giordano Madeddu

Le mutazioni associate alla resistenza al trattamento (TE-RAMs), compresa la resistenza a entrambe le classi, si possono verificare nelle persone con HIV (PWH) che assumono la terapia antiretrovirale (ART) long-acting basata sulla combinazione iniettabile cabotegravir+rilpivirina (CAB+RPV LAI). Diversamente, le TE-RAMs non sono state osservate in PWH aderenti ai regimi a compressa singola (STR), raccomandati dalle linee guida, con elevata barriera alla resistenza. Questo studio ha confrontato il rischio di TE-RAMs tra STR e CAB+RPV LAI in PWH virologicamente sopresse (VS).

Sono stati esaminati gli studi controllati randomizzati (RCT), pubblicati dal 2003 al marzo 2024 su PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL ed EBSCO Open Dissertations, che valutavano lo switch a qualsiasi STR o CAB+RPV in PWH VS con ≥48 settimane di follow-up.

I bracci composti da regimi multi-tablet sono stati inclusi solo se il braccio di intervento era un STR. Per gli studi con regimi multipli nel braccio di confronto, è stato

Tabella 1 Stime per il rischio di TE-RAMs e di interruzione a causa di AE a 48 settimane

	Regime di confronto	Stime in pool, rapporto di rischio (IC 95%)	
		TE-RAMs	Interruzione per AE
B/F/TAF versus:	CAB + RPV IM Q8W	0.22 (0.02, 2.02)	0.16 (0.04, 0.67)
	CAB + RPV IM Q4W	0.54 (0.06, 5.27)	0.15 (0.03, 0.75)
	DTG/ABC/3TC	1.00 (0.02, 50.04)	2.99 (0.61, 14.68)
CAB + RPV IM Q4W versus:	CAB + RPV IM Q8W	0.40 (0.15, 1.09)	1.08 (0.50, 2.35)
	B/F/TAF	1.84 (0.19, 17.83)	6.76 (1.33, 34.42)
	DTG/ABC/3TC	1.83 (0.02, 169.56)	20.20 (2.07, 196.86)
CAB + RPV IM Q8W versus:	CAB + RPV IM Q4W	2.51 (0.92, 6.90)	0.92 (0.43, 2.01)
	B/F/TAF	4.62 (0.50, 43.15)	6.25 (1.49, 26.15)
	DTG/ABC/3TC	4.61 (0.05, 418.26)	18.68 (2.20, 158.91)



utilizzato lo studio con il maggior numero di partecipanti. I rapporti di rischio (RR) con intervalli di confidenza (IC) del 95% sono stati stimati utilizzando un modello a effetti casuali. Le superfici delle curve di classificazione cumulative (SUCRA) sono state utilizzate per classificare i diversi regimi in funzione della probabilità di prevenire le TE-RAMs. Punteggi SUCRA più alti rappresentano una migliore classificazione.

In totale sono stati inclusi 19 RCT (10.760 partecipanti). A 48 settimane, il rischio di TE-RAMs con B/F/TAF è risultato inferiore del 78% rispetto a CAB+RPV Q8W. Il rischio di interruzione a causa di AE è stato significativamente inferiore con B/F/TAF rispetto a CAB + RPV IM Q4W e Q8W (85% e 84%, rispettivamente) (**Tabella 1**).

Sulla base dei punteggi SUCRA, B/F/TAF si è classificato al primo posto per la capacità di prevenire le TE-RAMs (71.4%). CAB + RPV IM Q8W ha mostrato una minore probabilità di prevenire le TE-RAMs rispetto ai regimi STR a base di INSTI e PI. Entrambi i regimi CAB + RPV IM hanno ottenuto il punteggio più basso tra i 9 valutati per la probabilità di prevenire l'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi (AE) (**Tabella 2**).

Nelle PWH VS, B/F/TAF ha la più alta probabilità di prevenire le TE-RAMs e presenta il rischio più basso di TE-RAMs, mentre CAB+RPV Q8W si è comportato in modo simile ai regimi STR caratterizzati da una minore barriera alle resistenze. Poiché la ART è una terapia cronica e l'emergenza di resistenze impatta sulle opzioni terapeutiche attuali e future, il rischio differenziale di TE-RAMs dovrebbe essere incluso nelle valutazioni cliniche per lo switch terapeutico nei pazienti stabili e virologicamente soppressi.

Tabella 2 Probabilità di prevenire le TE-RAMs e la interruzione a causa di AE



Regime di trattamento	SUCRA score (%)	
	TE-RAMs	Interruzione per AE
B/F/TAF	71.4	51.8
DTG/ABC/3TC	63.7	81.3
CAB + RPV IM Q4W	59.1	10.4
CAB + RPV IM Q8W	33.7	12.0



Una pipeline centrata sul paziente

Antonio Di Biagio Clinica Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Metabolic changes at 48 weeks in virologically suppressed people with HIV switching from complex antiretroviral regimens to bicitegravir plus lenacapavir: ARTISTRY-1 trial.

Prelutsky D, et al. P050

Le nuove opzioni terapeutiche



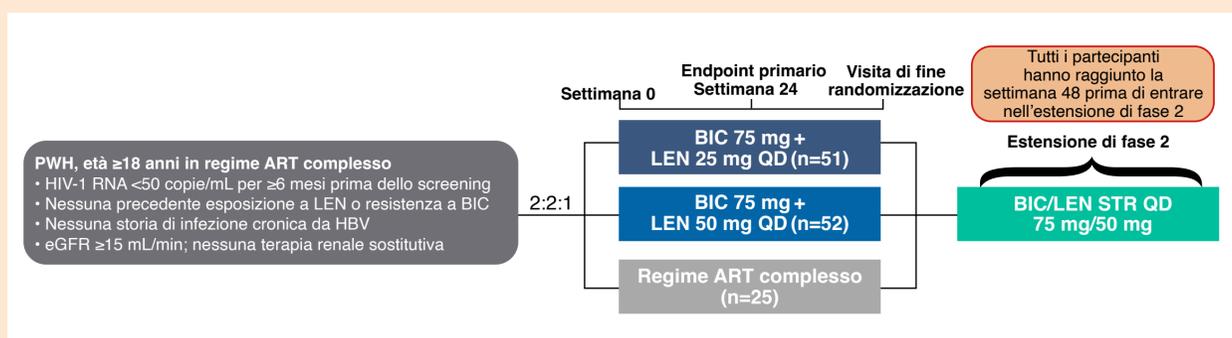
Antonio Di Biagio

I regimi antiretrovirali (ART) a compressa singola (STR) una volta al giorno rappresentano lo standard of care dell'HIV a livello globale. Tuttavia, molte persone con infezione da HIV (PWH) assumono regimi ART complessi per ragioni che includono la resistenza ai farmaci, l'intolleranza, la tossicità, le interazioni farmacologiche o le controindicazioni agli attuali STR.

La combinazione di bicitegravir (BIC) e lenacapavir (LEN) è in fase di sviluppo come alternativa STR ai regimi ART complessi: BIC+LEN ha dimostrato un'elevata efficacia nelle PWH virologicamente sopresse e potrebbe contribuire ad ottimizzare il trattamento e a ridurre il rischio di eventi avversi, comprese le complicanze metaboliche. *Prelutsky D, et al.* a Glasgow 2024 hanno presentato gli outcome metabolici a 48 settimane dello switch a BIC+LEN rispetto a continuare regimi antiretrovirali complessi in PWH virologicamente sopresse partecipanti alla fase II dello studio ARTISTRY-1.

ARTISTRY-1 (NCT05502341) è uno studio multicentrico di fase II/III, randomizzato, in aperto, attualmente in corso. Nella fase II, i partecipanti che assumevano regimi ART complessi (≥ 6 mesi prima dello screening) sono stati randomizzati a ricevere una volta al giorno BIC 75 mg + LEN 25 mg (BIC+LEN 75+25), BIC 75 mg + LEN 50 mg (BIC+LEN 75+50) oppure a continuare. Le variazioni dei parametri lipidici e della glicemia a digiuno dal basale sono state valutate fino alla settimana 48. Dei 128 partecipanti, 51 hanno ricevuto BIC+LEN 75+25, cinquantadue hanno ricevuto BIC+LEN 75+50, mentre venticinque persone hanno continuato ad assumere regimi ART complessi. (Figura 1).

Figura 1 ARTISTRY-1: disegno dello studio





Al basale, l'81% dei soggetti era di sesso maschile, il 30% black ed il 16% di origine ispanica o latina; l'età mediana era di 60 anni. La mediana (range) di pillole assunte era di 3 (2-9) al giorno. Al basale, tutti i partecipanti stavano assumendo regimi ART complessi: il 78% stava assumendo un inibitore della proteasi (PI) e, di questi, il 66% riceveva un PI + un inibitore dell'integrasi (INSTI).

I dati dello studio ARTISTRY-1



Antonio Di Biagio

Alla settimana 48, i parametri lipidici a digiuno sono generalmente migliorati dal basale nei gruppi BIC+LEN 75+25 e BIC+LEN 75+50 rispetto al gruppo in regime ART complesso; variazione mediana (mg/dl) del colesterolo totale -21 (-12, 3%) e -14 (-8,1%) vs +4 (+1,8%), colesterolo LDL -10 (-11,0%) e -11 (-9,9%) vs +5

(+8,7%); trigliceridi -18 (-14,6%) e -9 (-10,2%) vs +6 (+5,1%), rispettivamente. Il colesterolo HDL è rimasto stabile: -2 (-2,9%) e 0 (0,0%) vs -3 (-6,0%), rispettivamente (Figura 2).

La variazione assoluta mediana (quartile [Q] 1, Q3) della glicemia a digiuno è stata di +3 (-7, 7) mg/dl nel gruppo BIC+LEN 75+25, +2 (-6, 14) mg/dl nel gruppo BIC+LEN 75+50 e -6 (-13, 1) nel gruppo in regime antiretrovirale complesso.

A 48 settimane di follow-up, i parametri metabolici sono generalmente migliorati dopo lo switch a BIC+LEN senza che vi sia stato alcun impatto clinicamente significativo sul peso corporeo o sull'indice di massa corporea (BMI) (Figura 3).

La combinazione BIC + LEN si è rivelata altamente efficace nel mantenere la soppressione virale per 48 settimane nelle persone che hanno effettuato lo switch da un regime ART complesso (Figura 4), risultando ben tollerata e con profili di sicurezza simili osservati indipendentemente dal dosaggio di LEN.

Al momento sono in corso studi di fase III per confermare l'efficacia e la sicurezza della terapia STR BIC/LEN (75/50) nelle PWH.

Figura 2 Variazione assoluta dei parametri lipidici a digiuno dal basale alla settimana 48

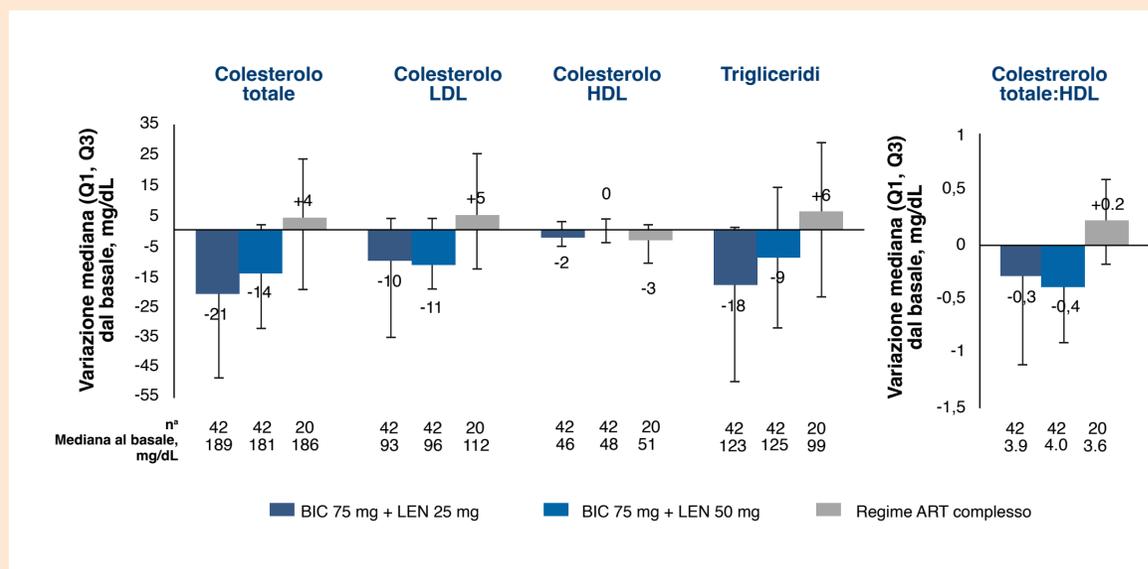
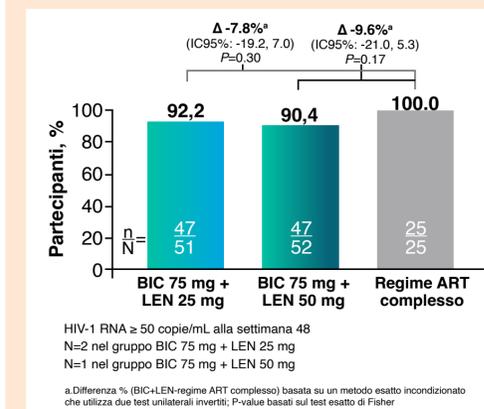


Figura 3 Peso corporeo e BMI: variazioni dal basale alla settimana 48

	BIC 75 mg + LEN 25 mg	BIC 75 mg + LEN 50 mg	Regime ART complesso
Peso corporeo (kg)	+0.6	+0.9	-0.7
BMI (kg/m ²)	+0.2	+0.3	-0.2

BMI, indice di massa corporea

Figura 4 HIV-1 RNA <50 copie/mL alla settimana 48 (FDA Snapshot Algorithm)





Pharmacokinetic (PK) analysis of oral once-daily bicitegravir (BIC) plus lenacapavir (LEN) administered separately (BIC 75 mg + LEN 25 mg; BIC 75 mg + LEN 50 mg) and as BIC/LEN 75/50 mg single-tablet regimen to support phase III dose selection.

Arora P, et al. P049

BIC+LEN: dati farmacocinetici



Antonio Di Biagio

La fase II dello studio multicentrico, randomizzato, in aperto, ARTISTRY-1 (NCT05502341), ha incluso la valutazione farmacocinetica delle due combinazioni di dosi di BIC+LEN co-somministrate una volta al giorno per 24 settimane: BIC 75 mg + LEN 25 mg o BIC 75 mg + LEN 50 mg. Inoltre, uno studio di biodisponibilità relativa (rBA) (GS-US-621-6292) ha confrontato le esposizioni di dosi singole di BIC/LEN 75/50 mg in STR vs BIC 75 mg + LEN 25 mg. I dati farmacocinetici (PK) sono stati raccolti alle settimane 16 o 24 (steady state) dopo la somministrazione una volta al giorno nello studio di fase II, e fino ai giorni 8 (BIC) e 50 (LEN) dopo la dose singola nello studio rBA. I parametri PK derivati dall'analisi non compartimentale sono stati confrontati mediante statistiche descrittive. Per LEN, è stato sviluppato un modello Population-PK (PopPK) con studi LEN in pool per consentire la selezione della dose di LEN.

I dati di PK includevano 47 e 120 partecipanti rispettivamente nello studio di fase II e nello studio rBA. Le esposizioni a BIC erano comparabili tra le dosi di BIC+LEN nella fase II e rientravano nei limiti predefiniti per l'associazione STR rispetto agli agenti singoli co-somministrati nello studio rBA (Tabella 1).

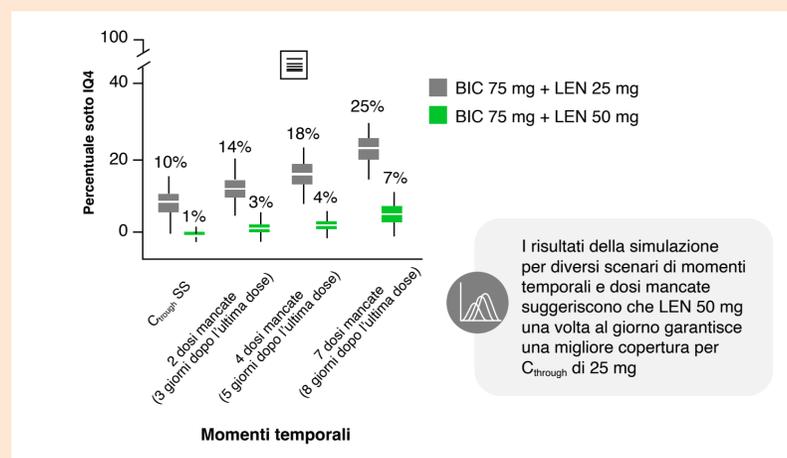
Sono stati osservati aumenti lineari nelle esposizioni allo steady state di LEN per la co-somministrazione di BIC 75 mg + LEN 50 mg vs BIC 75 mg + LEN 25 mg nella fase II e per le dosi singole di BIC/LEN 75/50 mg vs la co-somministrazione di BIC 75 mg + LEN 25 mg nello studio rBA. Le simulazioni basate sul modello PopPK hanno mostrato una migliore efficacia con LEN 50 mg (vs 25 mg) in caso di eventuali dosi mancate nell'ambito di un regime giornaliero (Figura 1).

Questi risultati supportano l'utilizzo di BIC/LEN 75/50 mg in STR negli studi ARTISTRY-1 e ARTISTRY-2 di fase III: questa combinazione di dosi è stata scelta in base all'efficacia, alla sicurezza, alla PK cumulativa nella fase II e nella rBA, oltre che per la migliore forgiveness emersa dall'analisi PopPK.

Tabella 1 Parametri farmacocinetici plasmatici

	ARTISTRY-1 (Fase 2)		Studio di biodisponibilità relativa			
	BIC 75 mg + LEN 25 mg (n=26)	BIC 75 mg + LEN 50 mg (n=21)	BIC 75 mg + LEN 25 mg (n=60, fasted)	BIC/LEN 75/50 mg STR (n=60, fasted)	BIC/LEN 75/50 mg STR (n=30, fed)	
C _{max} ng/mL, media (CV%)	BIC	9740 (31)	9460 (37)	5790 (29)	6580 (22)	7580 (20)
	LEN	82 (100)	134 (74)	3.7 (58)	7.4 (61)	9.4 (212)
AUC, h·ng/mL, media (CV%)	BIC	150,000 (31)	137,000 (44)	129,000 (34)	160,000 (28)	178,000 (26)
	LEN	1460 (77)	2690 (79)	1120 (57)	2570 (50)	5570 (357)

Figura 1 Simulazione PopPK di BIC+LEN 25 o 50 mg





Once-weekly islatravir plus lenacapavir in virologically suppressed PWH: week 48 safety, efficacy and metabolic changes.

Colson AE, et al. O21

**ISL+LEN:
i dati a
48 settimane**

Antonio Di Biagio



L'inibitore del capsidico lenacapavir (LEN) e l'inibitore della traslocazione nucleosidica della trascrittasi inversa islatravir (ISL) hanno una potente attività anti-HIV-1 con profili farmacocinetici che supportano il dosaggio orale una volta alla settimana. In questo studio di fase

II, randomizzato, in aperto e controllato, 104 persone che vivono con l'infezione da HIV (PWH), adulte e virologicamente sopresse, in terapia con bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) sono state randomizzate 1:1 a ricevere l'associazione ISL 2 mg + LEN 300 mg per os una volta alla settimana o a proseguire la terapia con B/F/TAF assunta tutti i giorni. Sono stati valutati gli outcome virologici, la safety, la conta dei linfociti, il peso, l'indice di massa corporea (BMI) e l'aderenza attraverso il conteggio delle pillole.

L'età media delle PWH era 40 anni (range 26-76), 19 (18,3%) di loro erano state assegnate al sesso femminile alla nascita, 37 (35,6%) erano black e 30 (28,8%) di origine ispanica o latina. Alla settimana 48, quarantanove (94,2%) partecipanti assegnati a ISL+LEN e 48 (92,3%) assegnati a B/F/TAF avevano un HIV-1 RNA <50 copie/mL; nessuno aveva un HIV-1 RNA ≥50 copie/mL; tre (5,8%) e quattro (7,7%) pazienti, rispettivamente, non avevano dati viremici disponibili (**Figura 1**).

Gli eventi avversi (AE) verificatisi in ≥10% del gruppo ISL+LEN sono stati infezioni delle vie aeree superiori (13,5%), COVID-19 (11,5%) e diarrea (11,5%). Non sono stati segnalati AE di grado ≥3 correlati a ISL+LEN. Due partecipanti (3,8%) hanno interrotto ISL+LEN a causa di AE non correlati al trattamento (**Tabella 1**).

Figura 1 Risultati virologici alla settimana 48

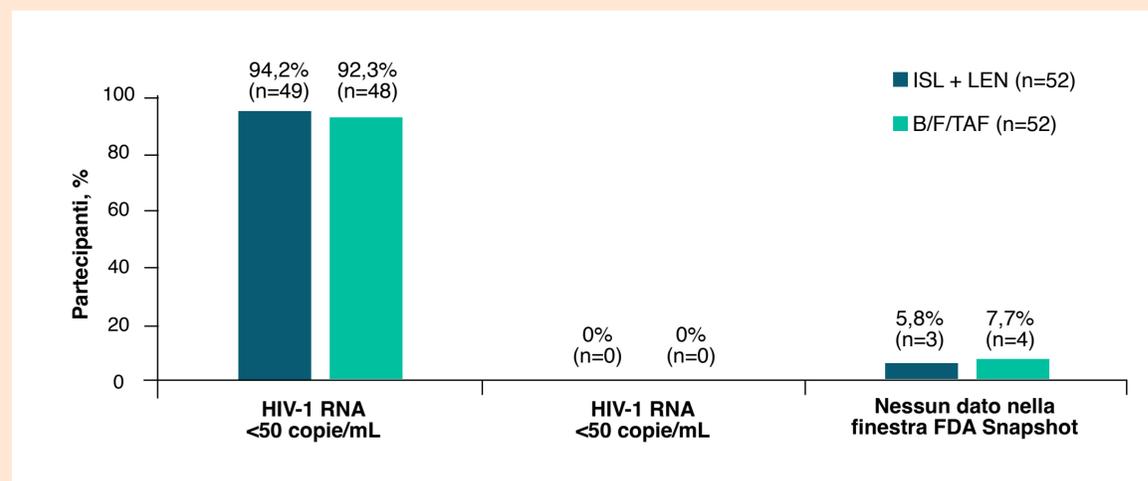


Tabella 1 Riassunto del profilo di sicurezza

	ISL + LEN n=52	B/F/TAF n=52
Qualsiasi evento avverso	42 (80.8)	40 (76.9)
TRAE	10 (19.2)	3 (5.8)
Grado 1 e 2	10 (19.2)	3 (5.8)
Grado 3 e 4	0	0
Eventi avversi gravi	3 (5.8)	0
TRAE gravi	0	0
Eventi avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco in studio	2 (3.8)	0
TRAE che hanno portato all'interruzione	0	0

TRAE, eventi avversi trattamento relati



La **figura 2** mostra che non sono state registrate differenze significative tra i gruppi ISL+LEN e B/F/TAF nella variazione media dal basale delle cellule T CD4+ (-12 vs. -29/ μ l; $p = 0,88$) e dei linfociti (-0,07 vs. -0,03 $\times 10^3$ / μ l; $p = 0,23$).

Le variazioni mediane (IQR) di peso e BMI rispetto al basale sono state di -0,2 kg (-2,7, 3,0) e -0,05 kg/m^2 (-0,95, 0,91) per ISL+LEN, e di 0,1 kg (-1,9, 2,7) e 0,03 kg/m^2 (-0,64, 0,84) per B/F/TAF (**Figura 3**).

L'aderenza media a 48 settimane è stata del 99,2% per ISL+LEN e del 98,1% per B/F/TAF.

Alla settimana 48, la formulazione os settimanale ISL+LEN ha mantenuto un alto tasso di soppressione virologica (94.2%), ed è stata ben tollerata come dimostrato dall'assenza di qualsiasi AE di grado ≥ 3 correlato al trattamento o di AE gravi, senza variazioni significative della conta dei CD4+, dei linfociti o del peso.

L'aderenza a questo regime con dosaggio orale settimanale è stata estremamente elevata. Nel complesso questi dati supportano il potenziale della associazione ISL+LEN come primo regime orale a somministrazione settimanale per il trattamento dell'infezione da HIV-1.

Figura 2 Variazione dei CD4 e dei linfociti rispetto al basale

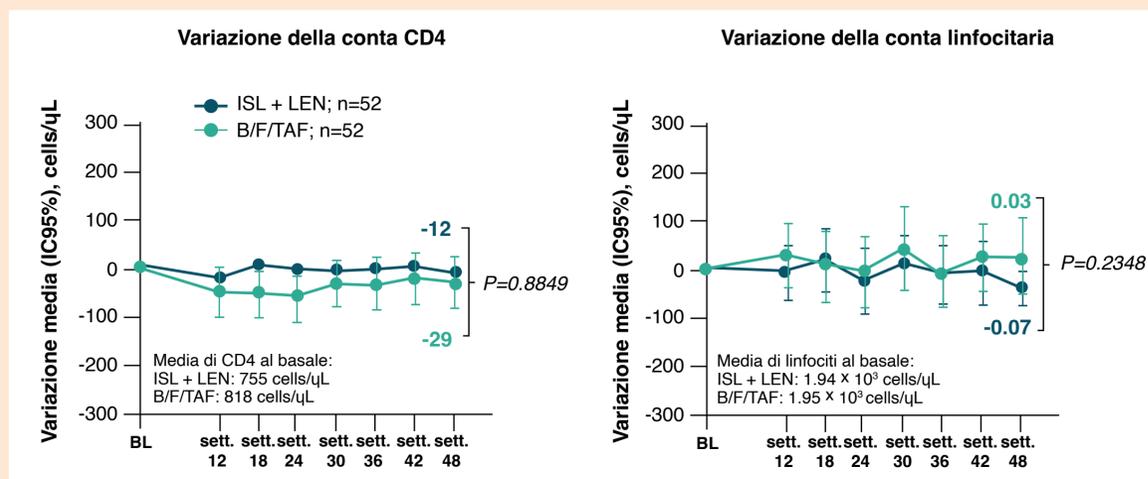
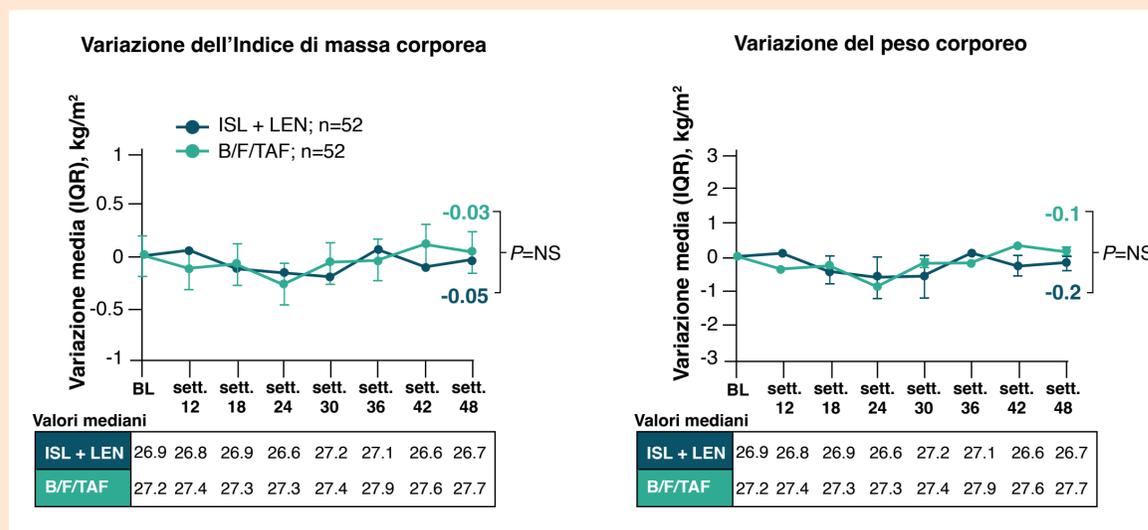


Figura 3 Variazione del BMI e del peso corporeo rispetto al basale





Pharmacokinetic/pharmacodynamic and resistance analyses of GS-1720, a once-weekly oral integrase strand transfer inhibitor.

Falkard B, et al. P035

Il nuovo
INSTI
GS-1720



Antonio Di Biagio

L'aderenza alla terapia antiretrovirale (ART) riduce il rischio di fallimento virologico, ma può essere problematica e rimane un unmet medical need.

GS-1720 è un nuovo inibitore orale dell'integrasi (INSTI) dotato di una potente attività anti-HIV-1 e di un'emivita mediana di 9,3 giorni, che supporta la somministrazione orale una volta a settimana. In uno studio di fase Ib su persone con infezione da HIV-1 (PWH), GS-1720 è stato ben tollerato e ha dimostrato una attività antivirale (riduzione media dell'HIV-1 RNA nelle quattro coorti di dosaggio [30, 150, 450 e 900 mg] di 1,74-2,44 log₁₀ copie/mL dal basale al giorno [D] 11), paragonabile a quella degli INSTI attualmente approvati a somministrazione quotidiana.

A Glasgow 2024 Falkard B, et al. hanno presentato un'analisi dei dati di farmacocinetica/farmacodinamica e di resistenza di GS-1720. In questo studio multicentrico di fase Ib, in aperto, 28 PWH di età compresa tra i 18 ed i 65 anni con HIV-1 RNA comprese tra 5000 e 400.000 copie/mL e naive agli INSTI (senza ART ≥12 settimane) sono state arruolate in quattro coorti (n=7/coorte) ricevendo GS-1720 per os al giorno 1 e al giorno 2, per poi effettuare lo switch a bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) o a un regime alternativo standard of care (SOC) al giorno 11.

I partecipanti sono stati sottoposti a test di resistenza genotipica e fenotipica all'integrasi (IN) al basale e al giorno 11. Gli endpoint includevano: variazione dell'HIV-1 RNA (log₁₀ copie/mL) dal basale al giorno 11, concentrazioni di GS-1720 al giorno 11, correlazione tra le concentrazioni al giorno 11 e la riduzione dell'HIV-1 RNA plasmatico, emergenza di mutazioni di resistenza all'IN al giorno 11. I partecipanti sono stati arruolati nelle 4 coorti a dosaggio crescente di GS-1720: 30, 150, 450 e 900 mg (n = 28; 7 per coorte). L'età media (range) era di 33 (18-62) anni; l'89,3% era di sesso maschile. Le concentrazioni medie di GS-1720 al D11 erano di 1,64, 5,87, 8,78 e 18,4 µg/ml nelle coorti da 30, 150, 450 e 900 mg, rispettivamente; le riduzioni medie dell'HIV-1 RNA al giorno 11 erano di 1,74, 2,18, 2,44 e 2,37 log₁₀ copie/mL, rispettivamente (Tabella 1).

Tabella 1

Concentrazione media di GS-1720 e riduzione di HIV-1 RNA dal basale al giorno 11



Dose di GS-1720	Concentrazioni (µg/mL)	Riduzione di HIV-1 RNA dal basale (log ₁₀ c/mL)
30 mg	1.64	1.74
150 mg	5.87	2.18
450 mg	8.78	2.44
900 mg	18.4	2.37



Nei partecipanti con concentrazioni di GS-1720 al giorno 11 superiori a due volte il quoziente di inibizione (IQ2; 3,876 µg/ml), è stata osservata una robusta attività antivirale (riduzione $\geq 1,5 \log_{10}$ copie/mL dell'HIV-1 RNA dal basale al giorno 11) (**Figura 1**).

Nessun partecipante presentava mutazioni primarie associate alla resistenza (RAMs) all'IN al momento dello screening. Al giorno 11 non è stata rilevata alcuna resistenza alla classe degli INSTI. Un individuo (coorte con la dose più bassa [30 mg]) ha registrato un aumento dell'HIV-1 RNA dopo il giorno 7 del periodo di monoterapia. Tuttavia, il test di resistenza non ha evidenziato RAMs agli INSTI al giorno 11.

GS-1720 ha mostrato una solida attività antivirale con concentrazioni al giorno 11 superiori al quoziente di inibizione. Non sono stati osservati casi di resistenza all'INSTI dopo il trattamento, anche nei partecipanti con basse concentrazioni di GS-1720. Le solide evidenze farmacocinetiche e farmacodinamiche, unite all'assenza di resistenze, offrono un forte supporto per l'ulteriore sviluppo clinico di GS-1720, mostrando prospettive promettenti per il futuro.

La combinazione orale di GS-1720 e GS-4182 (**Figura 2**), un profarmaco di LEN, a somministrazione settimanale, è in corso di valutazione in studi di fase 2 condotti su PWH naive virologicamente sopresse.

Figura 1 Riduzione media della carica virale fino al giorno 11

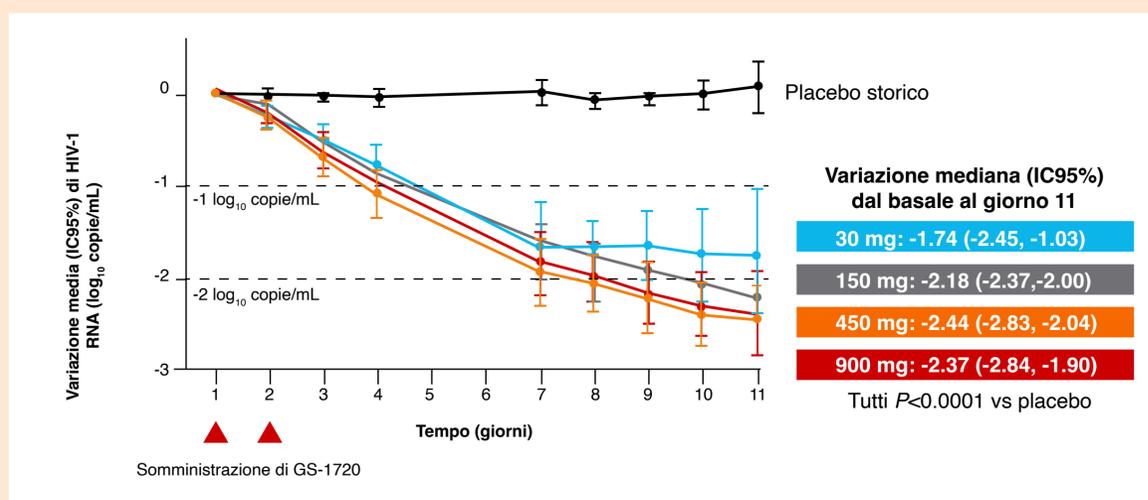


Figura 2 GS-1720 e GS-4182

	GS-1720 Nuovo INSTI a somministrazione orale	GS-4182 Nuovo profarmaco di LEN a somministrazione orale
Posologia	Una volta alla settimana	Una volta alla settimana
Profilo	<ul style="list-style-type: none">• INSTI potente ($IC_{50} -6.2 \pm 0.4$ nM)• Potenziale elevata barriera alla resistenza <i>in vitro</i> simile a BIC• Attività contro i comuni mutanti sito specifici di resistenza agli INSTI• t1/2 mediana: 9,3 giorni	<ul style="list-style-type: none">• Nuovo profarmaco solubilizzante con maggior assorbimento di LEN e migliore esposizione sistemica rispetto a LEN orale• Le dimensioni ridotte della compressa possono ridurre il carico farmacologico• t1/2 mediana di LEN ~11 giorni
Sicurezza	Profilo di sicurezza favorevole e ben tollerato fino a dosi di 1350 mg in fase 1	Ben tollerato con un favorevole profilo di sicurezza a dosi di 100 o 400 mg una volta alla settimana in fase 1



LEN4PrEP

Sergio Lo Caputo Malattie Infettive, AOU Policlinico di Foggia, Università degli Studi di Foggia

PrEP: meglio di un vaccino?

Sergio Lo Caputo

PURPOSE 1 è uno studio di fase 3, randomizzato e in doppio cieco, che sta valutando la sicurezza e l'efficacia di lenacapavir (LEN) sottocutaneo (sc) con somministrazione 2 volte l'anno per la profilassi pre-esposizione (PrEP) e di emtricitabina/tenofovir alafenamide (F/TAF) orale (os) una volta al giorno in oltre 5.300 donne e ragazze adolescenti cisgender di età compresa tra i 16 e i 25 anni arruolate in 25 siti in Sudafrica e in tre siti in Uganda. I farmaci vengono testati in parallelo, con un gruppo che riceve LEN due volte all'anno e un gruppo che assume F/TAF os una volta al giorno. Inoltre, a un terzo gruppo è stato assegnato emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF) os una volta al giorno. I partecipanti allo studio sono stati randomizzati in un rapporto 2:2:1 a ricevere LEN sc ogni 26 settimane, F/TAF os una volta al giorno, o F/TDF os una volta al giorno, rispettivamente. Poiché esistono già opzioni efficaci per la PrEP, un gruppo placebo non sarebbe stato etico; pertanto, lo studio ha utilizzato l'incidenza di background dell'HIV (bHIV) come comparatore primario e F/TDF come comparatore secondario. La bHIV è stata calcolata testando le partecipanti per l'HIV durante la fase di screening.

I ricercatori hanno identificato i campioni positivi per HIV e li hanno successivamente analizzati con un test di avidità in grado di determinare se le persone avessero acquisito l'infezione da HIV di recente (<6 mesi), per poi utilizzare queste informazioni per calcolare il tasso previsto di nuove infezioni da HIV nelle donne che non assumono la PrEP (bHIV).

Su un totale di 8.094 donne screenate, 2.749 sono risultate HIV positive ed indirizzate immediatamente a ricevere la terapia antiretrovirale (ART). 5.345 partecipanti sono invece state randomizzate a ricevere almeno una dose di uno dei farmaci in studio o di placebo. Di queste, 7 donne sono state escluse in quanto risultate, in un secondo momento, positive all'HIV già al momento della randomizzazione, e quindi 5.338 sono state incluse nell'analisi di efficacia intention-to-treat modificata: 2.134 nel gruppo LEN, 2.136 nel gruppo F/TAF e 1.068 nel gruppo F/TDF (**Figura. 1**).

Le caratteristiche al basale delle partecipanti erano simili nei tre gruppi (**Tabella 1**).

Figura 1 PURPOSE 1: design dello studio

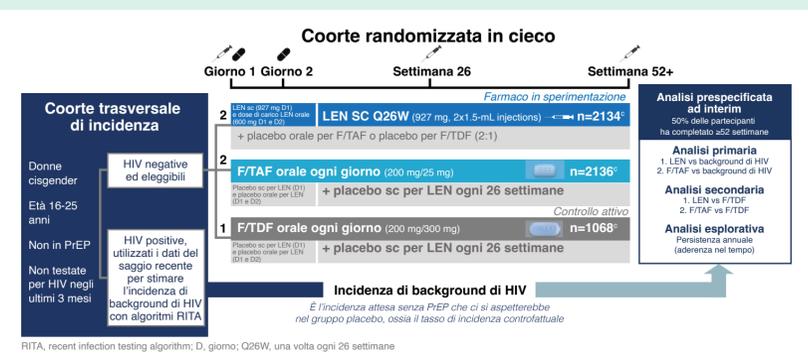


Tabella 1 Caratteristiche al basale

	LEN (n=2138)	F/TAF (n=2137)	F/TDF (n=1070)
Età, anni, mediana (range)	21 (16-25)	21 (16-26)	21 (16-25)
16-28 anni	56 (2.6)	45 (2.1)	23 (2.1)
Black, n (%)	2135 (99.9)	2136 (99.9)	1068 (99.8)
Livello elevato di istruzione college/università, n (%)	183 (8.6)	198 (9.3)	109 (10.2)
Stato civile, n (%)			
Coniugate	26 (1.2)	30 (1.4)	17 (1.6)
Convivenza con partner abituale	148 (6.9)	132 (6.2)	73 (6.8)
MST, n (%)			
<i>C. trachomatis</i>	520 (24.3)	562 (26.3)	263 (24.6)
<i>N. gonorrhoeae</i>	197 (9.2)	178 (8.3)	90 (8.4)
<i>T. vaginalis</i>	154 (7.2)	165 (7.7)	82 (7.7)
Sifilide	57 (2.7)	63 (2.9)	29 (2.7)
Qualsiasi PrEP precedente	143 (6.7)	121 (5.7)	71 (6.6)
Qualsiasi test precedente per HIV	1713 (80.1)	1731 (81.0)	860 (80.4)
Tempo all'ultimo test per HIV, mesi, mediana (Q1, Q3)	6.8 (4.7, 11.5)	6.6 (4.8, 11.0)	6.5 (4.6, 11.0)

Partecipanti

84.3% Sudafrica
15.7% Uganda



Tra le 5.338 partecipanti inizialmente sieronegative sono stati osservati 55 casi di infezione da HIV incidenti: 0 infezioni tra le 2.134 partecipanti nel gruppo LEN (0 per 100 anni-persona; IC 95% 0,00 - 0,19), 39 infezioni tra le 2.136 partecipanti nel gruppo F/TAF (2,02 per 100 anni-persona; IC 95% 1,44 - 2,76) e 16 infezioni tra le 1.068 partecipanti nel gruppo F/TDF (1,69 per 100 anni-persona; IC 95% 0,96 - 2,74) (**Figura 2**).

Lenacapavir ha ridotto l'incidenza dell'HIV del 100% rispetto all'incidenza di background (incidence rate ratio, 0,00; IC 95% 0,00-0,04; $P < 0,001$) (**Figura 3**) e del 100% rispetto a F/TDF (incidence rate ratio, 0,00; IC 95% 0,00-0,10; $P < 0,001$) (**Figura 4**). L'incidenza dell'HIV con F/TAF non differiva in modo significativo dall'incidenza di background dell'HIV (incidence rate ratio, 0,84; IC 95% 0,55 - 1,28; $P = 0,21$) (**Figura 3**), e non vi era alcuna evidenza di una differenza significativa nell'incidenza dell'HIV tra F/TAF e F/TDF (rapporto del tasso di incidenza, 1,20; IC 95%, da 0,67 a 2,14) (**Figura 4**).

Gli eventi avversi (AE) più comuni, a parte le reazioni nel sito di iniezione (ISR), sono stati cefalea (285 su 2.138 partecipanti [13,3%] nel gruppo LEN, 352 su 2.137 [16,5%] nel gruppo F/TAF e 155 su 1.070 [14,5%] nel gruppo F/TDF), infezione delle vie genitourinarie (307 su 2.138 partecipanti [14,4%], 305 su 2.137 [14,3%], e 163 su 1.070 [15,2%], rispettivamente), e infezione genitourinaria da clamidia (300 su 2.138 partecipanti [14,0%], 317 su 2.137 [14,8%], e 129 su 1.070 [12,1%], rispettivamente) (**Tabella 2**).

Figura 2 Incidenza di HIV

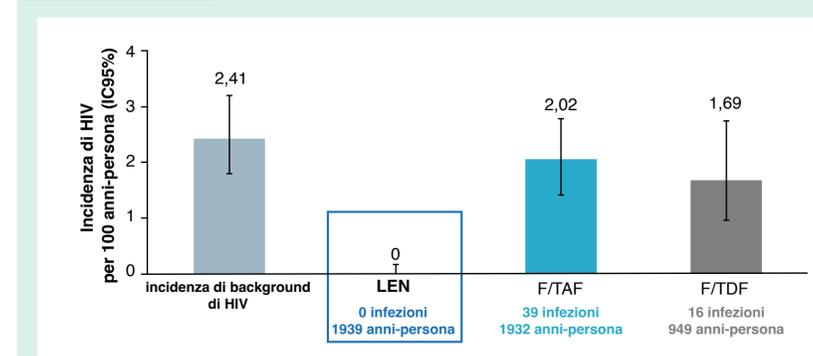


Figura 3 Efficacia di lenacapavir vs incidenza di background dell'HIV

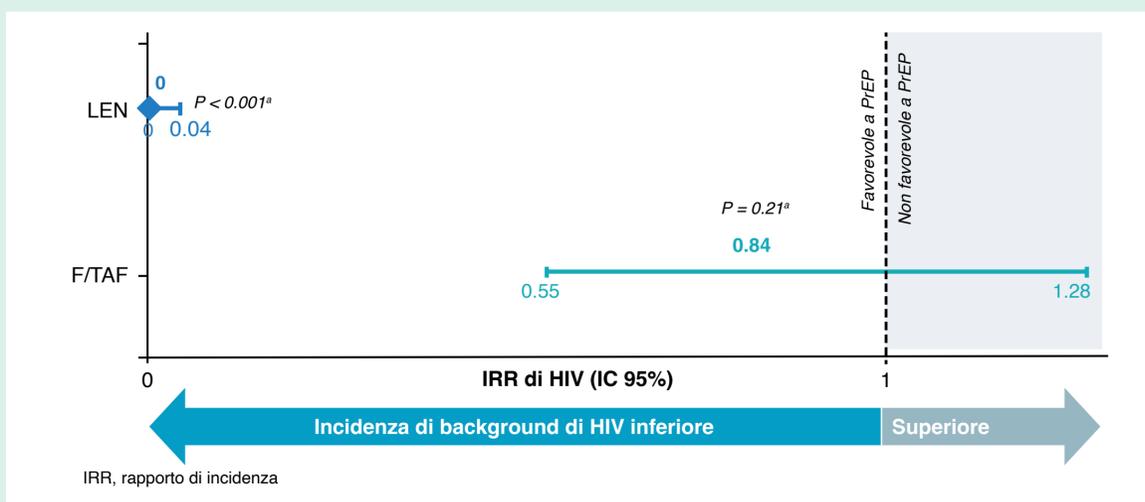
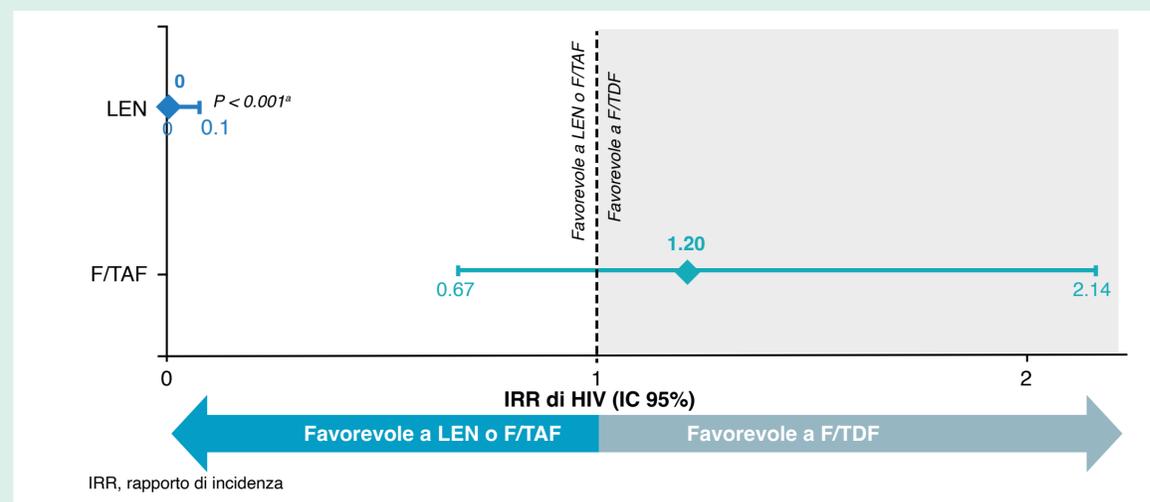


Figura 4 Efficacia relativa LEN vs F/TDF





La percentuale delle partecipanti con AE è stata generalmente simile tra i gruppi in studio, ad eccezione di una percentuale inferiore di nausea e vomito nel gruppo LEN (6,7% e 5,8%, rispettivamente) rispetto al gruppo F/TAF (10,9% e 11,0%) e al gruppo F/TDF (13,3% e 10,0%). Si sono verificati sei decessi, tutti nel gruppo F/TAF, nessuno correlato al farmaco in studio. Le ISR sono state gli AE più comuni, quasi tutte di grado 1 o 2 (**Tabella 3**).

Tabella 2 Eventi avversi escluse le ISR

Eventi avversi (AE) (escluse le reazioni nel sito di iniezione)	LEN (n=2138)	F/TAF (n=2137)	F/TDF (n=1070)
AE (%)			
Qualsiasi	1631 (76.3)	1665 (77.9)	830 (77.6)
Grado ≥2	1111(52.0)	1078 (50.4)	533 (49.8)
Grado ≥3	88 (4.1)	95 (4.4)	50 (4.7)
Gravi	59 (2.8)	85 (4.0)	35 (3.3)
Causa di interruzione del farmaco in studio	5 (0.2)	2 (<0.1)	0
AE in ≥10% dei partecipanti			
Cefalea	285 (13.3)	352 (16.5)	155 (14.5)
Infezioni del tratto urinario	307 (14.4)	305 (14.3)	163 (15.2)
Infezioni genitourinarie da chlamydia	300 (14.0)	317 (14.8)	129 (12.1)
Infezioni del tratto respiratorio superiore	271 (12.7)	274 (12.8)	121 (11.3)
Nausea	144 (6.7)	234 (10.9)	142 (13.3)
Vomito	125 (5.8)	235 (11.0)	107 (10.0)
Anomalie di laboratorio, n con ≥1 risultato post-basale	2126	2113	1054
Grado ≥1, n (%)	1929 (90.7)	1904 (90.1)	959 (91.0)

Tabella 3 Safety: ISR

Eventi avversi, n (%)	LEN (n=2138)	F/TAF (n=2137)	F/TDF (n=1070)
Partecipanti che hanno ricevuto ≥1 iniezione, n	2138	2136	1070
Reazioni nel sito di iniezione gravi	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reazioni nel sito di iniezione causa di interruzione prematura del farmaco in studio	4 (0.2)	0 (0)	0 (0)
Partecipanti con reazioni nel sito di iniezione, n (%)	1470 (68.8)	755 (35.3)	363 (33.9)
Grado 1	1060 (49.6)	563 (26.4)	281 (26.3)
Grado 2	406 (19.0)	190 (8.9)	80 (7.5)
Grado 3	4 (0.2)	2 (<0.1)	2 (0.2)
Grado 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)

LEN4PrEP: efficacia e tollerabilità

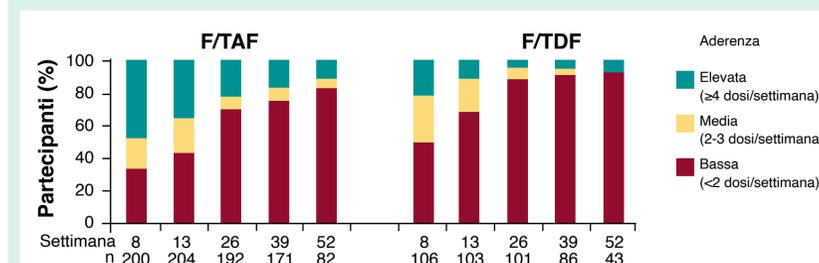


Sergio Lo Caputo

Le ISR di grado superiore sono state rare e si sono verificate in percentuali simili nel gruppo LEN e in quelle che hanno ricevuto le iniezioni di placebo; nessuna di queste è stata di grado severo. La frequenza delle ISR è diminuita con le iniezioni successive. Su un totale di 25.329 iniezioni effettuate, solo quattro partecipanti (0,2%) nel gruppo LEN hanno interrotto il regime in studio a causa di ISR.

L'aderenza on-time alle iniezioni è stata elevata: 91% (1.832/2.012) alla settimana 26, e 94% (836/894) alla settimana 52. Al contrario, la maggior parte delle partecipanti nei gruppi F/TAF e F/TDF ha mostrato una bassa aderenza alle pillole orali, che è diminuita nel tempo (**Figura 5**). La maggior parte delle infezioni con F/TAF si è verificata nei soggetti con bassa aderenza.

Figura 5 Aderenza a F/TAF e F/TDF





Persistence in use of twice-yearly lenacapavir versus daily oral PrEP in the PURPOSE 1 phase 3 trial.

Bekker L-G, et al. O48

Questa sottoanalisi presentata a Glasgow 2024 ha valutato la persistenza annuale, definita come aderenza costante nell'arco di un anno alle iniezioni una volta ogni sei mesi di LEN sottocutaneo (sc) o alla PrEP orale giornaliera in un campione casuale e preselezionato pari al 10% delle partecipanti allo studio PURPOSE 1, includendo solo le partecipanti con ≥ 1 anno di follow-up al momento dell'analisi *ad interim*. La persistenza alle iniezioni sc (LEN o placebo) è stata definita come iniezione on-time al basale e alla settimana 26, e visita di follow-up puntuale alla settimana 52. La persistenza ai farmaci orali (F/TAF o F/TDF) è stata definita come concentrazioni di tenofovir-difosfato nel sangue secco (dried blood spot, DBS), corrispondenti a ≥ 4 dosi/settimana alle settimane 13, 26, 39 e 52 (Figura 6).

Su 265 partecipanti a questa sottoanalisi, 112 sono state randomizzate a ricevere LEN sc ogni 26 settimane più placebo orale giornaliero, e 153 a ricevere F/TAF giornaliero (n = 99) o F/TDF (n = 54) più il placebo di LEN sc ogni 26 settimane. Tutte avevano ≥ 1 campione DBS disponibile. Nel gruppo LEN il 79,5% delle partecipanti (89/112) ha mostrato persistenza dopo un anno rispetto al solo 5,2% delle partecipanti nei gruppi in PrEP orale (8/153) (Figura 7).

Figura 6 Persistenza

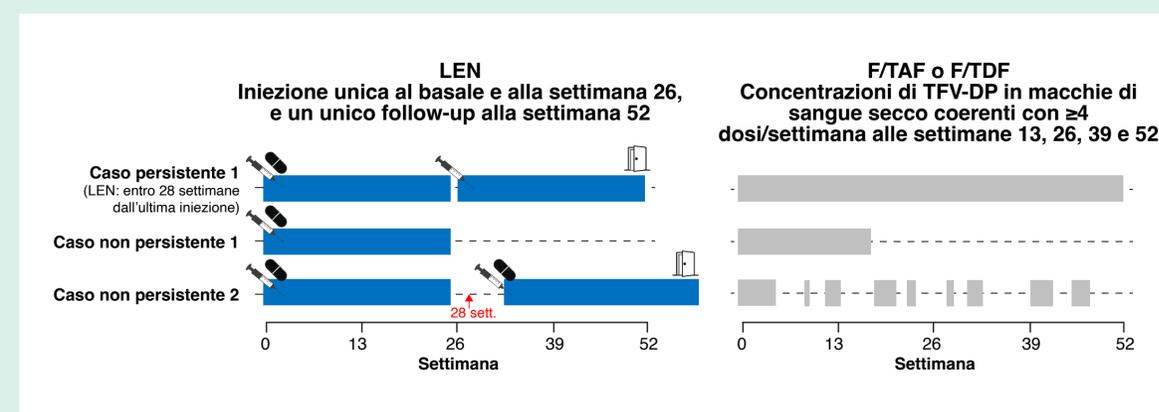
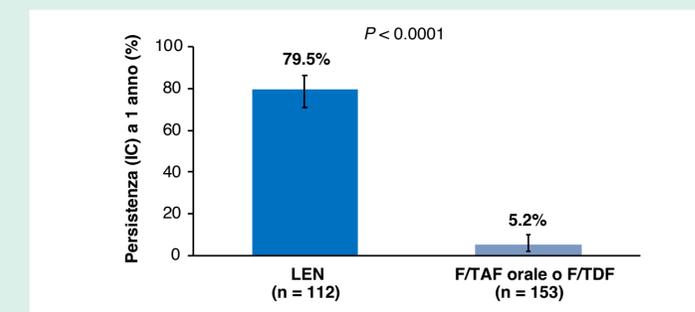


Figura 7 Persistenza a 1 anno



L'importanza dell'aderenza



Sergio Lo Caputo

Complessivamente, la persistenza alle iniezioni SC, LEN e placebo, è stata simile tra i bracci dello studio (79,5%, 81,8% e 75,9% per i bracci LEN, F/TAF e F/TDF, rispettivamente). Questo approccio alla valutazione della persistenza ha permesso di misurare l'aderenza alla PrEP nel tempo: un importante fattore predittivo dell'efficacia della PrEP.

Nello studio PURPOSE 1 è stata riscontrata una persistenza significativamente più elevata alla PrEP con LEN sc rispetto alla PrEP con F/TAF o con F/TDF os una volta al giorno, il che supporta la possibilità che LEN possa contribuire a risolvere i problemi di aderenza e persistenza fornendo un'importante opzione di protezione dall'HIV per le donne a livello globale.



Twice-yearly lenacapavir PrEP in cisgender gay men, transgender women and men, and gender-diverse people (PURPOSE 2)

Ogbuagu O, et al. O49

L'efficacia della PrEP con LEN sc due volte all'anno è in corso di valutazione anche nello studio PURPOSE 2, uno studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco, a controllo attivo, condotto su uomini MSM o bisessuali cisgender, donne transgender, uomini transgender e persone di sesso non binario che hanno rapporti sessuali con partner assegnati al sesso maschile alla nascita, arruolati in America (77,2%), Africa (10,9%) ed Asia (11,9%). I partecipanti, le cui caratteristiche al basale sono riassunte nella **tabella 1**, sono stati randomizzati 2:1 a ricevere LEN sc ogni 26 settimane o F/TDF os una volta al giorno, con placebo corrispondente (**Figura 1**).

L'endpoint primario di efficacia ha confrontato l'incidenza dell'HIV nel gruppo LEN con la bHIV nella coorte sottoposta a screening, mentre l'analisi secondaria ha confrontato l'incidenza dell'HIV tra i gruppi LEN e F/TDF. L'aderenza a LEN è stata definita come la somministrazione entro 28 settimane dall'iniezione precedente, mentre l'aderenza a F/TDF orale è stata valutata mediante la misurazione dei livelli di tenofovir difosfato in un 10% preselezionato random dei partecipanti nel braccio di F/TDF.

Tra i 3.267 individui inizialmente negativi all'HIV, si sono verificate due infezioni da HIV nel gruppo LEN (0,10/100 anni-persona; IC 95%: 0,01-0,37) rispetto a nove infezioni nel gruppo F/TDF (0,93/100 anni-persona; IC 95%: 0,43-1,77). L'incidenza dell'HIV nella coorte sottoposta a screening (bHIV) (4.634) è stata di 2,37/100 anni-persona (IC 95%: 1,65-3,41; n = 4.637) (**Figura 2**).

Tabella 1 Caratteristiche della popolazione al basale

Caratteristiche	LEN (n=2138)	F/TDF (n=1070)
Età, anni, mediana (range)	28 (17-74)	29 (17-73)
Età 16-≤25 anni. N (%)	752 (34.4)	344 (31.6)
Non caucasici	1453 (66.8)	742 (68.3)
Ispanici/latini, n (%)	1378 (63.2)	675 (62.0)
Identità di genere, n (%)		
Uomo cisgender	1697 (77.7)	846 (77.8)
Genere diverso	486 (22.3)	242 (22.2)
MTS, n (%)		
<i>Chlamydia trachomatis</i> o <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	391 (17.9)	217 (19.9)
Sifilide	84 (3.8)	43 (4.0)
Nessun test precedente per HIV, n (%)	597 (27.3)	306 (28.1)
Qualsiasi PrEP precedente, n (%)	515 (23.6)	249 (22.9)
Uso auto-riferito di stimolanti sessuali negli ultimi 12 mesi, n (%)	491 (22.5)	271 (24.9)

Figura 1 Disegno dello studio

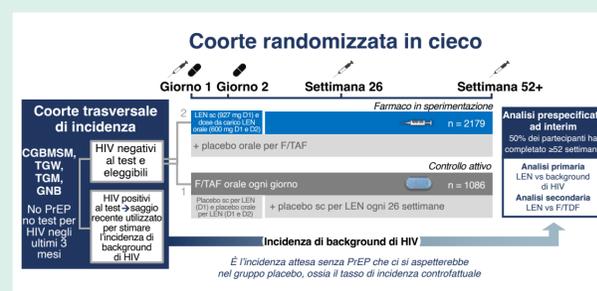
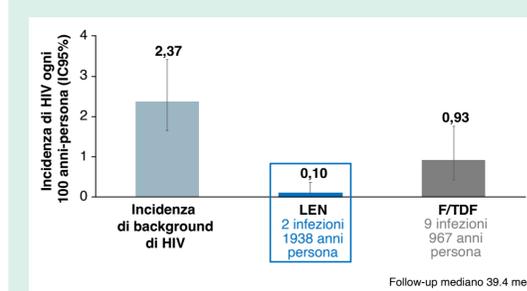


Figura 2 Incidenza di HIV





Lenacapavir ha ridotto del 96% l'incidenza di HIV rispetto alla bHIV (incidence rate ratio [IRR]: 0,04; IC 95%: 0,01-0,18) e dell'89% rispetto a F/TDF (IRR: 0,11; IC 95%: 0,02-0,51) (**Figura 3**).

L'aderenza alle iniezioni di LEN e di placebo è stata elevata: il 90% (1.729/1.912) dei partecipanti ha ricevuto iniezioni on-time alla settimana 26 e il 93% (678/727) a un anno. I tassi di iniezioni on-time (entro 28 settimane dall'iniezione precedente) sono state simili in entrambi i gruppi di studio, sia che ricevessero LEN o placebo (F/TDF).

L'aderenza a F/TDF è stata inizialmente elevata ma è diminuita nel tempo: livelli di tenofovir difosfato coerenti con un'alta aderenza (≥ 4 pillole a settimana) sono stati riscontrati nell'82% dei partecipanti alla settimana 8, nel 67% alla settimana 26 e nel 62% dopo un anno (**Figura 4**).

Il cambio di paradigma nella PrEP



Sergio Lo Caputo

La frequenza degli AE e delle anomalie di laboratorio è stata simile tra i gruppi, ad eccezione delle variazioni dell'eGFR rispetto al basale, significativamente diverse tra i 2 gruppi alla settimana 26 e alla settimana 52 (settimana 26: +1,2 mL/min nel gruppo LEN vs -3,0 mL/min nel gruppo F/TDF [P<0,0001]; settimana 52: +0,6 mL/min nel gruppo LEN vs -2,9 mL/min nel gruppo F/TDF [P=0,0024]). La safety è risultata coerente con i dati emersi dagli studi precedenti su LEN e F/TDF.

Oltre alle ISR, gli effetti collaterali più comuni sperimentati da almeno il 10% delle persone durante lo studio sono stati infezione rettale da clamidia, infezione gonococcica orofaringea e infezione gonococcica rettale (**Tabella 2**).

Figura 3 Rapporti di incidenza dell'HIV (IRR)

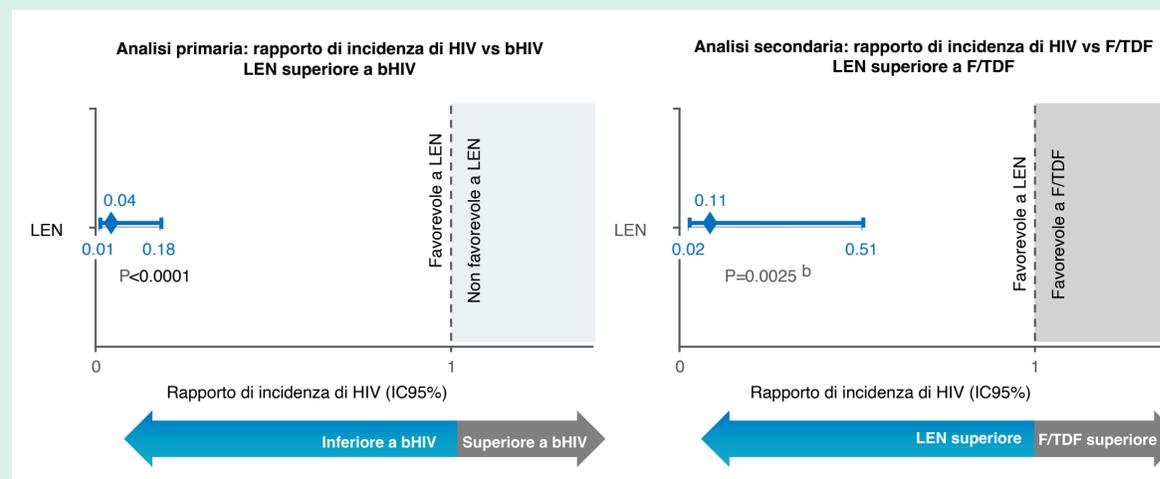
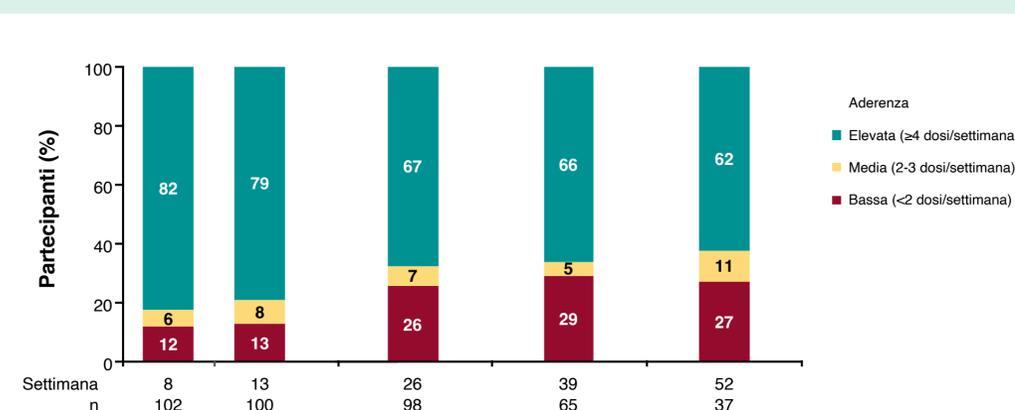


Figura 4 Aderenza in base alle concentrazioni di TDF-DP nel 10% della coorte





Gli AE più comuni segnalati durante lo studio sono stati le ISR, tra cui nodulo, dolore o eritema (**Figura 5**). Su un totale di 10.094 iniezioni di LEN e 5.145 di placebo somministrate, solo 26 e tre persone, rispettivamente, hanno interrotto il trattamento a causa di ISR.

Lenacapavir viene iniettato nello spazio sc e forma un deposito di farmaco che può essere palpabile sotto la pelle, anche se solitamente non è visibile. Nel tempo, con l'eluizione del farmaco, il deposito si riduce e i noduli si risolvono o si riducono sostanzialmente di dimensioni prima dell'iniezione successiva. La frequenza dei noduli diminuisce con le dosi successive. Dolore ed eritema sono risultati simili con le iniezioni di LEN e placebo, suggerendo che fossero dovuti all'iniezione piuttosto che al farmaco.

Nel complesso, LEN sc due volte all'anno è risultato altamente efficace per la prevenzione dell'infezione da HIV in una popolazione estremamente eterogenea dal punto di vista etnico, composta da uomini cisgender, bisessuali e di altro genere di età compresa tra 17 e 74 anni, donne transgender, uomini transgender e persone di sesso non binario.

Lenacapavir ha ridotto l'incidenza dell'HIV del 96% rispetto alla bHIV e dell'89% rispetto a F/TDF orale una volta al giorno. Oltre il 99,9% dei partecipanti nel gruppo trattato con LEN non ha acquisito l'infezione da HIV.

Ci sono stati 2 casi di infezione da HIV nei partecipanti randomizzati a LEN e le analisi farmacocinetiche e di resistenza a LEN in questi soggetti sono in corso. Non c'è stato alcun ritardo nella diagnosi dell'infezione da HIV (sindrome LEVI) utilizzando i test sierologici standard per HIV nelle persone in PrEP con LEN e che hanno acquisito l'infezione da HIV.

I dati di safety sono risultati coerenti con gli studi precedenti su LEN e F/TDF. Le interruzioni a causa di AE o ISR non sono state frequenti.

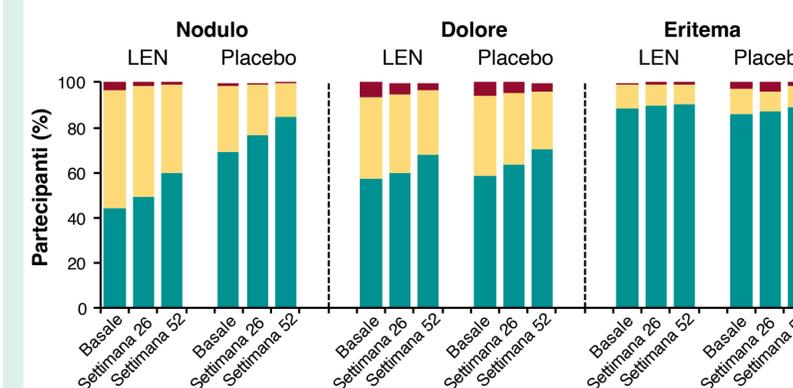
La PrEP a somministrazione 2 volte l'anno potrebbe rappresentare una soluzione significativa per migliorare l'aderenza alla terapia offrendo un'importante opzione di prevenzione dall'HIV per uomini cisgender, donne transgender, uomini transgender e persone di genere diverso a livello globale.

Tabella 2 Safety e tollerabilità

Eventi avversi, n (%)	LEN, n=2138	F/TDF, n=1088
Qualsiasi	1607 (74)	803 (74)
Grado ≥2	1173 (54)	594 (55)
Grado ≥3	91 (4)	65 (6)
Gravi AEs	71 (3)	43 (4)
Causa di interruzione del farmaco in studio	7 (<1)	7 (<1) ^b
Eventi avversi in ≥5% dei partecipanti, n (%)		
Infezione del retto da chlamydia	289 (13)	128 (12)
Infezione gonococcica dell'orofaringe	283 (13)	119 (11)
Infezione gonococcica del retto	233 (11)	99 (9)
Infezione del tratto respiratorio superiore	148 (7)	77 (7)
Diarrea	146 (7)	75 (7)
Cefalea	119 (5)	76 (7)
Influenza	120 (5)	66 (6)
Sifilide latente	114 (5)	44 (4)
Nausea	89 (4)	67 (6)
Anomalie di laboratorio, n con ≥1 risultato post-basale		
Qualsiasi Grado ≥1, n (%)	1822 (85)	937 (87)

^b 4 decessi nel gruppo LEN e 2 decessi nel gruppo F/TDF, nessuno correlato al farmaco in sperimentazione

Figura 5 ISR





La gestione delle comorbidità

Emanuele Focà Unità di Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, ASST Spedali di Brescia, Università degli Studi di Brescia

Risk of hypertension in treatment-naïve people with HIV (PWH) in the US receiving integrase strand inhibitors (INSTIs) versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) or tenofovir alafenamide (TAF) versus non-TAF-based regimens: pooled analysis of blood pressure data from five clinical trials.

Hsue PY, et al. P283

HIV e comorbidità: una sfida ancora aperta



Emanuele Focà

Le persone che vivono con l'infezione da HIV (PWH) sono soggette a un rischio maggiore di malattie cardiovascolari, che rappresentano un fattore in grado di contribuire significativamente alla morbidità e alla mortalità di questi individui. I fattori di rischio tradizionali ed alcuni legati alla terapia antiretrovirale (ART) possono esacerbare questo rischio.

Utilizzando i dati aggregati di studi sulla terapia di prima linea, è stata eseguita una analisi per valutare se i regimi ART contenenti inibitori dell'integrasi (INSTI) e/o tenofovir alafenamide fumarato (TAF) comportino un rischio ipertensivo maggiore rispetto a quelli che ne sono privi.

Sono stati aggregati i dati dei partecipanti statunitensi a cinque studi randomizzati, in doppio cieco, sulla terapia di prima linea, che includevano 2.411 PWH adulte che ricevevano regimi NNRTI/non-TAF, INSTI/non-TAF o INSTI/TAF. Nell'analisi primaria, il rischio di ipertensione è stato valutato utilizzando le misurazioni longitudinali della pressione arteriosa (BP) classificate dall'American College of Cardiology/American Heart Association e modellato con una regressione proporzionale di probabilità a effetto misto fino a 108 settimane dopo l'inizio del trattamento. Nell'analisi secondaria, il tempo all'insorgenza di un evento composto di ipertensione fino a 96 settimane dall'inizio del trattamento è stato modellato utilizzando la regressione dei rischi proporzionali di Cox. Gli eventi sono stati definiti come la prima comparsa di un evento avverso (AE) correlato all'ipertensione, l'inizio di una terapia antipertensiva o la registrazione consecutiva della pressione arteriosa che indicava un'ipertensione di stadio ≥ 2 . Le analisi sono state controllate per alcune caratteristiche basali. L'analisi secondaria ha incluso 528, 749 e 1.134 partecipanti dei gruppi NNRTI/non-TAF, INSTI/non-TAF e INSTI/TAF, rispettivamente.



Il rischio cardiovascolare



Emanuele Focà

Al basale, il 34,0-34,5% e il 13,3-15,2% per gruppo presentava ipertensione di grado 1 e 2, rispettivamente, anche se solo il 6,7-7,4% riceveva farmaci antipertensivi. I rischi marginali stimati di ipertensione erano simili per i trattamenti con INSTI rispetto al trattamento con NNRTI/non-TAF ($p = 0,24$) (**Figura 1**).

Quattrocentoventicinque (19%) partecipanti hanno sperimentato eventi compositi; di questi, il 40% era dovuto all'avvio di una terapia per la BP, il 20% aveva AE correlati all'ipertensione ed il 40% aveva ipertensione di stadio 2 incidente. Gli hazard ratio stimati (IC 95%) per l'ipertensione incidente sono stati 0,83 (0,59-1,16) e 0,94 (0,69-1,29) per INSTI/non-TAF e INSTI/TAF, rispettivamente, rispetto a NNRTI/non-TAF (**Figura 2**).

L'ipertensione al basale (stadio ≥ 1) era presente in circa il 50% di questa popolazione naive alla ART e relativamente giovane, ma pochi individui assumevano farmaci antipertensivi. Gli eventi correlati alla BP (inizio della terapia, AE ed ipertensione di grado 2) si sono verificati nel 19% dei partecipanti in un periodo di tempo relativamente breve. Il rischio di ipertensione per i trattamenti con INSTI/non-TAF e INSTI/TAF è risultato simile a quello dei trattamenti con NNRTI/non-TAF. Questo studio evidenzia la necessità di un attento monitoraggio e di un trattamento appropriato dell'ipertensione in questa popolazione, indipendentemente dal tipo di ART scelta.

Figura 1 Rischio intra-partecipante di uno stadio di ipertensione più elevato

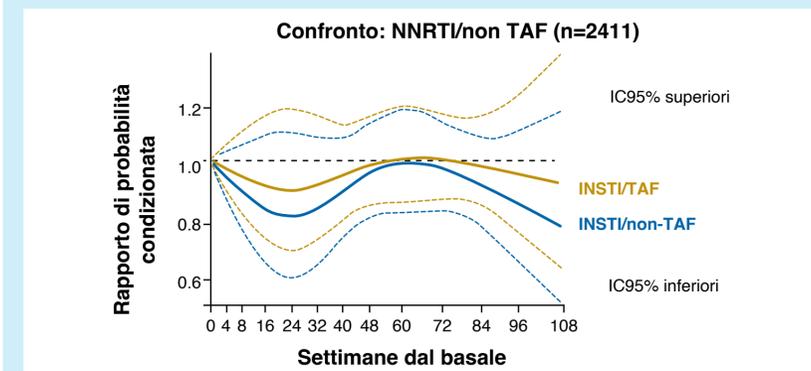
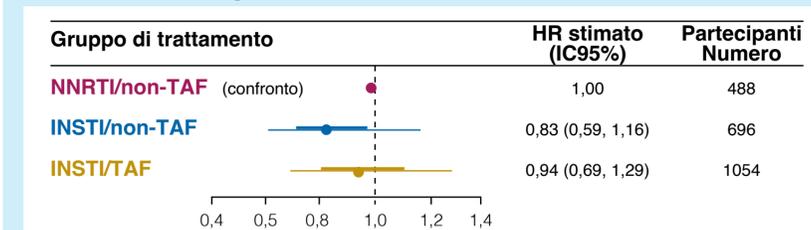


Figura 2 Eventi di ipertensione incidente nei partecipanti senza evidenza di ipertensione al basale



Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in treatment-naïve people with both HIV-1 and hepatitis B: 3-year outcomes from ALLIANCE.

Avihingsanon A, et al. P373

Lo studio ALLIANCE, uno studio clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco e con controllo attivo, ha dimostrato la non inferiorità di B/F/TAF rispetto a dolutegravir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (DTG+F/TDF) nel raggiungere la soppressione dell'HIV-1 RNA, e la sua superiorità nel raggiungere la soppressione dell'HBV DNA alla settimana 48 in adulti naive alla terapia antiretrovirale (ART) con infezione da HIV-1 e da virus dell'epatite B (HBV), con alti tassi di soppressione dell'HIV-1 e dell'HBV osservati alla settimana 96.



I dati dello studio ALLIANCE



Emanuele Focà

A Glasgow 2024 Avihingsanon A, et al. hanno riportato i dati di efficacia e safety a lungo termine di B/F/TAF nei pazienti adulti con coinfezione da HIV-1 e HBV dopo 3 anni di trattamento. Questa analisi riporta i dati dei partecipanti che hanno ricevuto B/F/TAF nella fase di randomizzazione di 96 settimane, più 48 settimane di estensione in aperto: i dati demografici e

le caratteristiche cliniche al basale, la soppressione dell'HIV-1 (HIV-1 RNA <50 copie/mL), la soppressione dell'HBV (HBV DNA <29 UI/mL), la normalizzazione dell'alanina aminotransferasi (ALT) (criteri 2018 dell'American Association for the Study of Liver Diseases), la perdita/sieroconversione dell'antigene e dell'epatite B (HBeAg) e dell'antigene di superficie (HBsAg) alla settimana 144 e gli eventi avversi emergenti al trattamento (TEAE) fino alla fine dello studio (EOS).

Al basale, la maggior parte dei partecipanti randomizzati a B/F/TAF (n = 121) erano maschi alla nascita (92,6%), asiatici (89,3%), con un'età mediana (range) di 31 (19-65) anni; il 49,6% aveva livelli di ALT superiori al limite superiore di normalità e il 76,0% era HBeAg positivo. In totale, 106 partecipanti hanno ricevuto B/F/TAF fino alla settimana 144. Elevati livelli di soppressione dell'HIV-1 RNA (99,0%) e dell'HBV DNA (80,2%) sono stati mantenuti a 144 settimane di trattamento (Figura 1).

La normalizzazione delle ALT è stata mantenuta e la perdita/sieroconversione dell'HBeAg e dell'HBsAg è continuata fino alla settimana 144, indicando un'attività anti-HBV sostenuta da parte di B/F/TAF (Figura 2). Dopo 3 anni di follow-up, B/F/TAF ha mantenuto tassi elevati di soppressione virologica dell'HIV-1 e dell'HBV ed outcome favorevoli nel trattamento dell'HBV.

Dal punto di vista della safety, B/F/TAF è stato ben tollerato; la maggior parte dei TEAE sono stati di grado lieve o moderato e soltanto un partecipante ha interrotto il trattamento a causa di un TEAE (Tabella 1).

I TEAE correlati al farmaco più comunemente riportati (% dei partecipanti) sono stati aumento di peso (7%), aumento delle ALT, dislipidemia e cefalea (3% ciascuno). Cinquantaquattro (45%) partecipanti hanno presentato anomalie di laboratorio di grado 3 o 4, più frequentemente:

- aumento delle ALT (>5 ULN) (23%)
- aumento delle AST (>5 ULN) (13%)
- aumento del colesterolo LDL a digiuno (9%)
- aumento dell'amilasi (8%)

La maggior parte dei TEAE era di grado lieve o moderato ed i tassi di interruzione di B/F/TAF sono stati bassi. Questi risultati supportano l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di B/F/TAF nelle persone con coinfezione da HIV-1 e da HBV.

Figura 1 Soppressione di HIV-1 RNA e di HBV DNA fino alla settimana 144

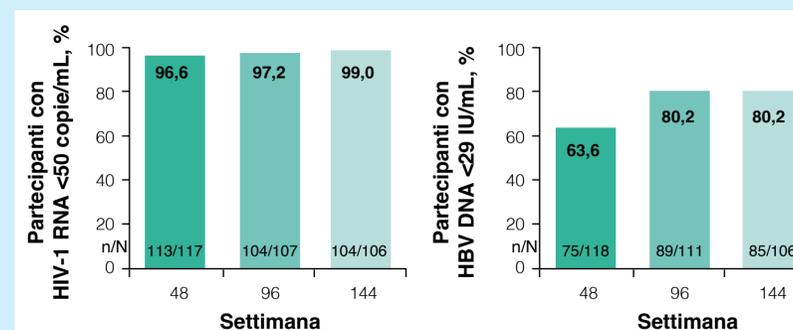


Figura 2 HBv: outcome fino alla settimana 144

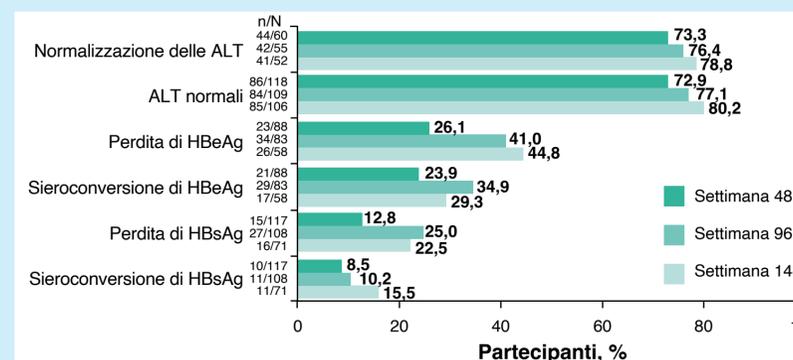


Tabella 1 Eventi avversi fino al termine dello studio

n (%)	B/F/TAF (n=121)
Qualsiasi evento avverso emergente dal trattamento	117 (97)
Eventi avversi emergenti dal trattamento relati al farmaco in studio	39 (32)
Qualsiasi evento avverso grave emergente dal trattamento	20 (17)
Eventi avversi gravi emergenti dal trattamento relati al farmaco in studio	1 (<1)
Interruzione del farmaco in studio per eventi avversi emergenti dal trattamento	1 (<1)
Morte	3 (2)



The effect of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) on whole-body insulin sensitivity in volunteers without HIV.

Heskin J, et al. P290

In seguito alle segnalazioni di aumento ponderale e di cambiamenti dei parametri metabolici in corso di terapia antiretrovirale (ART) con inibitori dell'integrasi (INSTI), questa analisi ha valutato l'impatto di B/F/TAF sul metabolismo dei glucidi per 28 giorni in volontari HIV-negativi (PWoH) metabolicamente sani. Studi precedenti non avevano rilevato un effetto dei regimi a base TAF sul metabolismo del glucosio. Sono stati eseguiti clamp e il tasso di smaltimento del glucosio (GDR) è stato calcolato con il metodo di De Fronzo RA et al.

L'impatto sui parametri metabolici



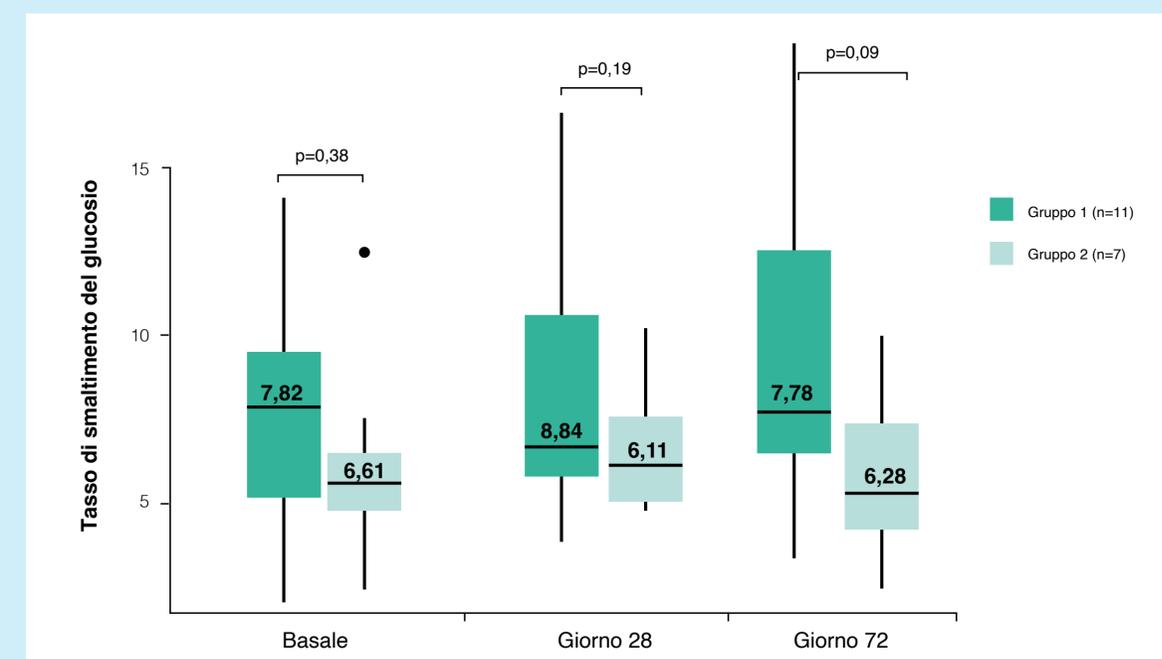
Emanuele Focà

In questo studio monocentrico, in aperto, a due bracci, crossover, della durata di 72 giorni, i partecipanti sono stati randomizzati 1:1 per iniziare con 28 giorni di B/F/TAF seguiti da 44 giorni senza trattamento (Gruppo 1), oppure senza trattamento

per 43 giorni seguiti da 28 giorni di B/F/TAF (Gruppo 2). Un clamp iperinsulinemico-euglicemico è stato eseguito ai giorni 1, 28 e 72. Il Gruppo 1 è stato sottoposto a un periodo di washout di 14 giorni dopo il secondo clamp. L'esito primario dello studio era la variazione rispetto al basale dello smaltimento totale del glucosio corporeo con il metodo del clamp euglicemico dopo 28 giorni di trattamento. Le valutazioni statistiche del cambiamento nella stima della GDR sono state eseguite utilizzando il test della somma dei ranghi di Wilcoxon (all'interno del gruppo) e il test a due campioni Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) tra i gruppi.

In totale 18 volontari hanno completato lo studio, 11 dei quali nel Gruppo 1 e sette nel Gruppo 2 (**Figura 1**). Nel Gruppo 1, la GDR media era di 7,52 mg/kg/min (SD 3,67) al basale rispetto a 8,50 mg/kg/min (SD 3,72) al giorno 28 ($p = 0,32$), con una variazione media del 13%. Nel Gruppo 2, la GDR media era di 6,54 mg/kg/min (SD 1,86) al giorno 28 vs 5,85 mg/kg/min (SD 2,67) al giorno 72 ($p = 0,38$), con una variazione media di -11%.

Figura 1 Variazioni del tasso di smaltimento del glucosio





Non ci sono stati cambiamenti statisticamente significativi nella GDR tra i gruppi al basale (media 7,52 [SD 3,67] mg/kg/min vs 6,11 [2,94] mg/kg/min, $p = 0,31$), al giorno 28 (8,50 [3,72] mg/kg/min vs 6,54 [1,86] mg/kg/min, $p = 0,27$) o al giorno 72 (9,65 [SD 5,07] mg/kg/min vs 5,85 [2,67] mg/kg/min, $p = 0,13$). Non sono stati osservati cambiamenti statisticamente significativi nella GDR all'interno dei due gruppi dopo il trattamento né cambiamenti statisticamente significativi nella GDR tra i gruppi al basale, al giorno 28 o al giorno 72. Questi dati mostrano che il trattamento con B/F/TAF per 28 giorni nei volontari PWoH non ha avuto un impatto statisticamente significativo sulla sensibilità insulinica corporea totale, misurata dalla GDR.

Use of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in kidney transplant recipients living with HIV-1 receiving calcineurin and mTOR inhibitors: a pilot switch study.

Gallien S, et al. P323

La gestione della ART nei trapiantati di rene



Emanuele Focà

La gestione della terapia antiretrovirale (ART) nelle persone riceventi trapianto di rene che vivono con l'infezione da HIV (HIV-KTR) è stata storicamente problematica a causa della nefrotossicità di alcuni farmaci antiretrovirali e delle interazioni farmaco-farmaco tra immunosoppressori e ART.

Questo studio prospettico ha valutato la safety e l'efficacia di B/F/TAF in HIV-KTR virologicamente sopresse (<50 copie/mL) con virus sensibile (punteggio di suscettibilità genotipica, GSS ≥ 2). Sono stati registrati i cambiamenti nella farmacocinetica degli inibitori della calcineurina e del mammalian target of rapamycin (mTOR), la velocità di filtrazione glomerulare stimata e misurata (eGFR e mGFR), la densità minerale ossea (BMD), le risposte immunovirologiche e gli outcome clinici per 48 settimane.

Sono state arruolate cinque HIV-KTR che ricevevano 3TC/ABC+RAL ($n = 4$) o RPV+DTG ($n = 1$) prima dello switch a B/F/TAF: due di queste erano donne, l'età mediana (IQR) era di 58 (48-66) anni, BMI 25,0 kg/m² (20,6-26.), due con diagnosi di AIDS. Al basale (BL): in mediana, la conta dei CD4 era di 312/mm³ (296-499), il tempo dalla diagnosi di HIV era 13,9 anni (11,4-29,0), la durata dell'ultima ART 5,7 anni (5,1-8,9), la durata della soppressione virale 8,5 anni (6,6-15,2), mentre il tempo dal trapianto di rene era di 5,9 anni (3,3-7,0) (**Tabella 1**).

Oltre ai corticosteroidi, il regime immunosoppressivo comprendeva inibitori della calcineurina (ciclosporina $n = 1$, micofenolato mofetile $n = 3$, tacrolimus $n = 1$) ed inibitori di mTOR (everolimus $n = 2$).

Tabella 1 Caratteristiche al basale

Parametri (mediana con IQR se non altrimenti specificato)	N=5
Età, anni	58 (48-66)
Maschi, n (%)	3 (60)
Conta CD4, cellule/mm ³	312 (296-499)
Tempo dalla diagnosi di HIV, anni	13,9 (11,4-29,0)
Durata dell'ultima ART, anni	5,7 (5,1-8,9)
Tempo dal trapianto di rene, anni	5,9 (3,3-7,0)
Durata della soppressione virologica, anni	8,5 (6,6-15,2)
Immunosoppressori essenziali, n	
Ciclosporina/micofenolato mofetile/ tacrolimus/everolimus	1/3/1/2

IQR, scarto interquartile

B/F/TAF: update da studi clinici e real world

Una pipeline centrata sul paziente

LEN4PrEP

La gestione delle comorbidità



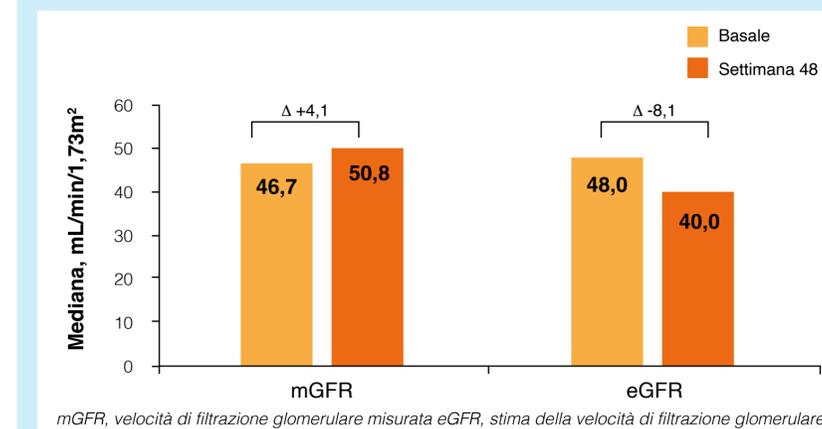
Due pazienti presentavano mutazioni associate alla resistenza agli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) o agli inibitori dell'integrasi (INSTI) prima dello switch: la M184V e la N155H rispettivamente. Le variazioni della mGFR e della eGFR dal basale alla settimana 48 sono mostrate in **figura 1**.

La mGFR mediana misurata (clearance dello ioexolo) è rimasta stabile da 46,7 (45,4-52,3) al basale a 48,9 mL/min/1,73 m² (37,3-58,0) alla settimana 48. L'eGFR mediana è diminuita da 48 (35-49) al basale a 40 mL/min/1,73 m² (33-51) alla settimana 48. La variazione mediana della BMD dal basale alla settimana 48 è stata di -0,04 g/cm² (-0,07, -0,04) a livello della colonna lombare e di -0,01 g/cm² (-0,03-0,01) a livello dell'anca.

Nelle 48 settimane di trattamento con B/F/TAF non è stato necessario alcun aggiustamento della dose degli inibitori della calcineurina o di mTOR. Tutti i pazienti hanno mantenuto la soppressione virologica durante il periodo di studio. La variazione mediana della conta dei CD4 dopo 48 settimane è stata di +38 cellule/mm³ (-36-144). Si è verificato un solo evento avverso di grado 1 correlato al trattamento (incubo). Alle settimane 30 e 42, un paziente è morto in seguito ad emorragia intracranica, mentre un altro ha sviluppato un'encefalite autoimmune, rispettivamente: entrambi gli eventi non sono risultati correlati al trattamento.

Questo studio pilota dimostra che lo switch a B/F/TAF risulta sicuro ed efficace nei pazienti HIV-KTR che ricevono inibitori della calcineurina e di mTOR senza che si rendano necessari aggiustamenti della dose di immunosoppressori.

Figura 1 Variazioni della funzionalità renale dal basale alla settimana 48



RUMBA's week 144 results confirm reassuring metabolic outcomes in both DTG/3TC and B/FTC/TAF.

Degroote S, et al. P054

Per decenni i regimi antiretrovirali a tre farmaci (3DR) hanno rappresentato il gold standard del trattamento dell'HIV; tuttavia, con l'introduzione di nuovi antivirali potenti e ben tollerati, i regimi a due farmaci (2DR) sono diventati una valida alternativa. La terapia antiretrovirale (ART) moderna, contenente prevalentemente inibitori dell'integrasi e/o tenofovir alafenamide (TAF), può associarsi a un aumento ponderale e a variazioni di tipo metabolico. Per queste ragioni la valutazione di una ART a lungo termine dovrebbe includere più parametri in aggiunta alla misurazione della carica virale.



I dati dello studio RUMBA



Emanuele Focà

Nello studio longitudinale monocentrico di fase IV RUMBA, persone che vivono con l'infezione da HIV (PWH) sono state randomizzate 2:1 per switchare a dolutegravir/lamivudina (DTG/3TC) o per switchare/rimanere in terapia con bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (B/FTC/TAF).

I parametri clinici (peso, circonferenza vita), nonché i lipidi e l'insulinoresistenza (HOMA-IR) sono stati misurati al basale e ogni 6 mesi fino alla settimana (W) 144.

La mineralometria ossea computerizzata (DXA) ed il fibroscan sono stati eseguiti al basale, alla W48 e alla W144 per valutare la composizione corporea e la fibrosi epatica, rispettivamente.

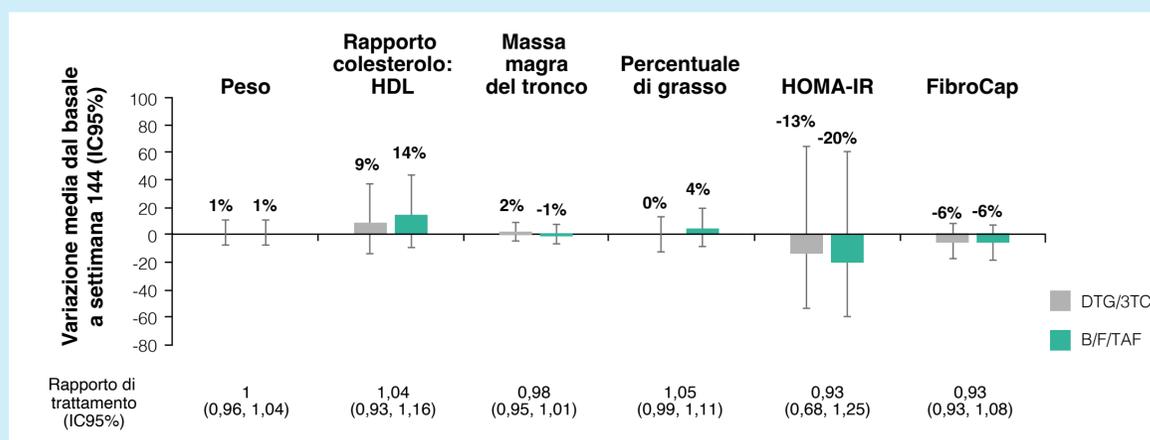
Lo studio presentato da *Degroote S, et al.* a Glasgow 2024 riporta le differenze tra la W144 ed il basale, aggiustate per il regime ART al basale, il BMI e il valore di risposta, e per l'uso di statine al basale per gli outcome lipidici.

Centotrentaquattro PWH sono state randomizzate al T0 ed alla W144 erano disponibili i dati di 103 partecipanti (73 DTG/3TC; 30 B/FTC/TAF). Le analisi complete dei casi non hanno rivelato differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda peso, circonferenza vita, lipidi (colesterolo totale e LDL, trigliceridi), HOMA-IR, composizione corporea e fibrosi epatica. In entrambi i gruppi, i lipidi sono diminuiti nel tempo. Il colesterolo totale è diminuito sia nel gruppo DTG/3TC che in quello B/F/TAF. Nessuno dei gruppi ha mostrato un aumento significativo del peso nel tempo (**Figura 1**).

Nello studio RUMBA lo stay on, lo switch a B/FTC/TAF, o a DTG/3TC non sembrano avere un impatto metabolico negativo dopo 144 settimane di follow-up. I dati evidenziano un'evoluzione stabile nel tempo, addirittura positiva per i lipidi, che potrebbe essere attribuita a una maggiore attenzione allo stile di vita e all'utilizzo di statine.

Nel loro complesso questi risultati confermano la safety metabolica a lungo termine di DTG/3TC e di B/FTC/TAF in un contesto di real world.

Figura 1 Outcome metabolici alla settimana 144





Con la sponsorizzazione non condizionante di



GILEAD

Creating Possible

Effetti srl - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Scientifico: A. Lazzarin
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, M. Luciani
Direzione grafica: Effetti srl
Impaginazione: G. Mazzetti
Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli

© Effetti srl 2024

Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 7 febbraio 2006.

B/F/TAF: update da studi clinici
e real world

Una pipeline centrata
sul paziente

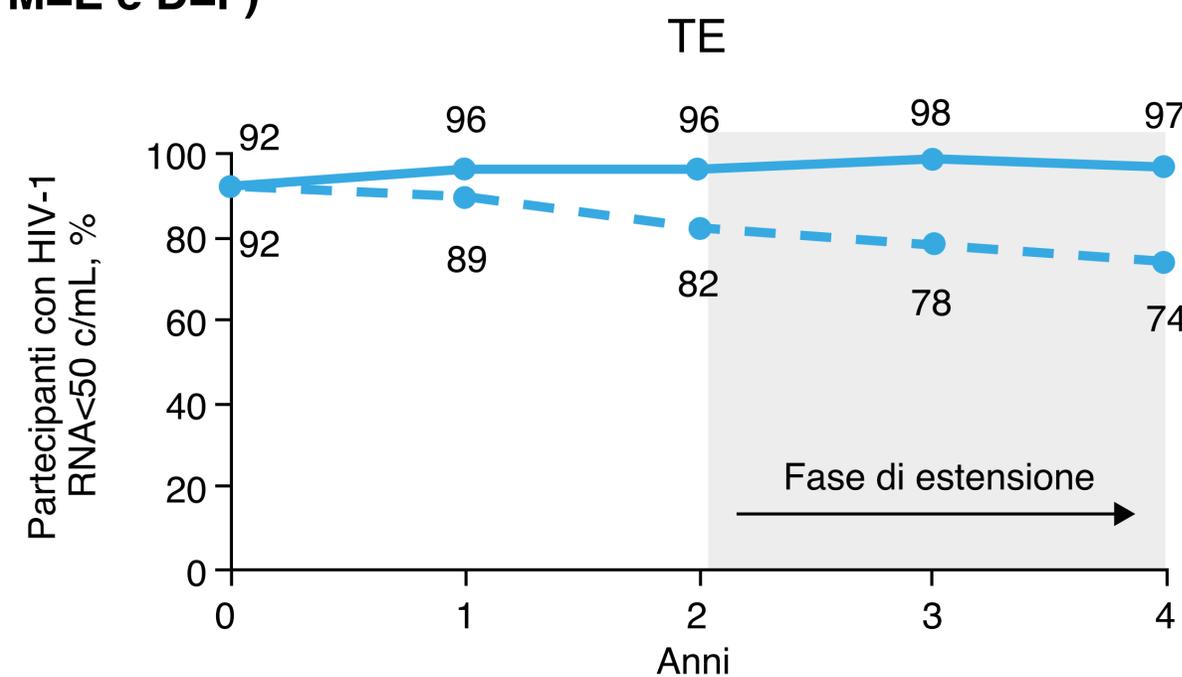
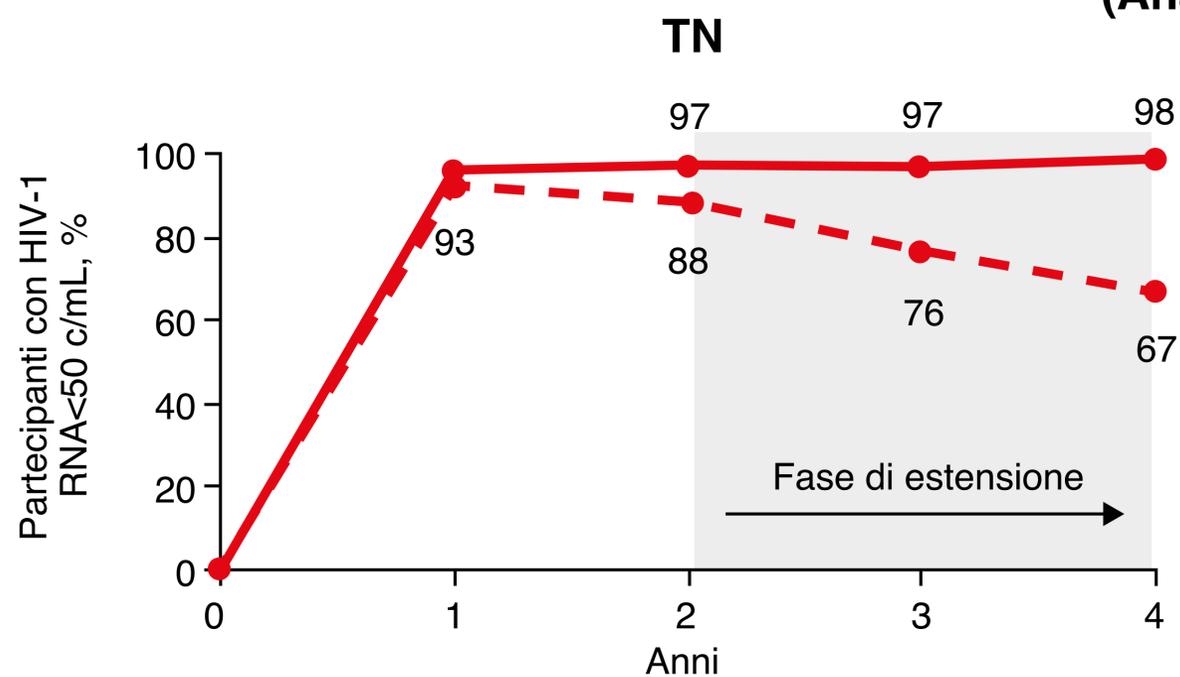
LEN4PrEP

La gestione
delle comorbidità

Figura 1 Efficacia virologica



**Efficacia virologica a 4 anni
(Analisi M=E e D=F)**



Numero di partecipanti con dati di carica virale disponibili

M=E	123	109	99	60	51
D=F	123	113	109	76	75

Numero di partecipanti con dati di carica virale disponibili

M=E	608	557	507	371	352
D=F	608	598	587	464	462

Tabella 1 Safety a 4 anni

n (%)	TN (n=125)	TE (n=675)	Totale (N=800)
Qualsiasi AE	98 (78)	513 (76)	611 (76)
DRAE	21 (17)	96 (14)	117 (15)
DRAE più frequenti ($\geq 2\%$)			
Aumento ponderale	9 (7)	25 (4)	34 (4)
Depressione	1 (1)	11 (2)	12 (2)
Fatigue	2 (2)	7 (1)	9 (1)
DRAE gravi	0	2 (<1)	2 (<1)
DRAE che hanno portato all'interruzione di B/F/TAF	6 (5)	52 (8)	58 (7)

Tabella 2 **Punteggi della salute fisica e mentale – SF-36**



	TN		Basale, mediana		4 anni, mediana (P value)
Componente fisica	n=38	53	→	57	(<i>P</i> =1.000)
Componente mentale	n=38	46	→	53	(<i>P</i> =0.030)
	TE				
Componente fisica	n=251	56	→	56	(<i>P</i> =0.569)
Componente mentale	n=251	48	→	51	(<i>P</i> =0.225)

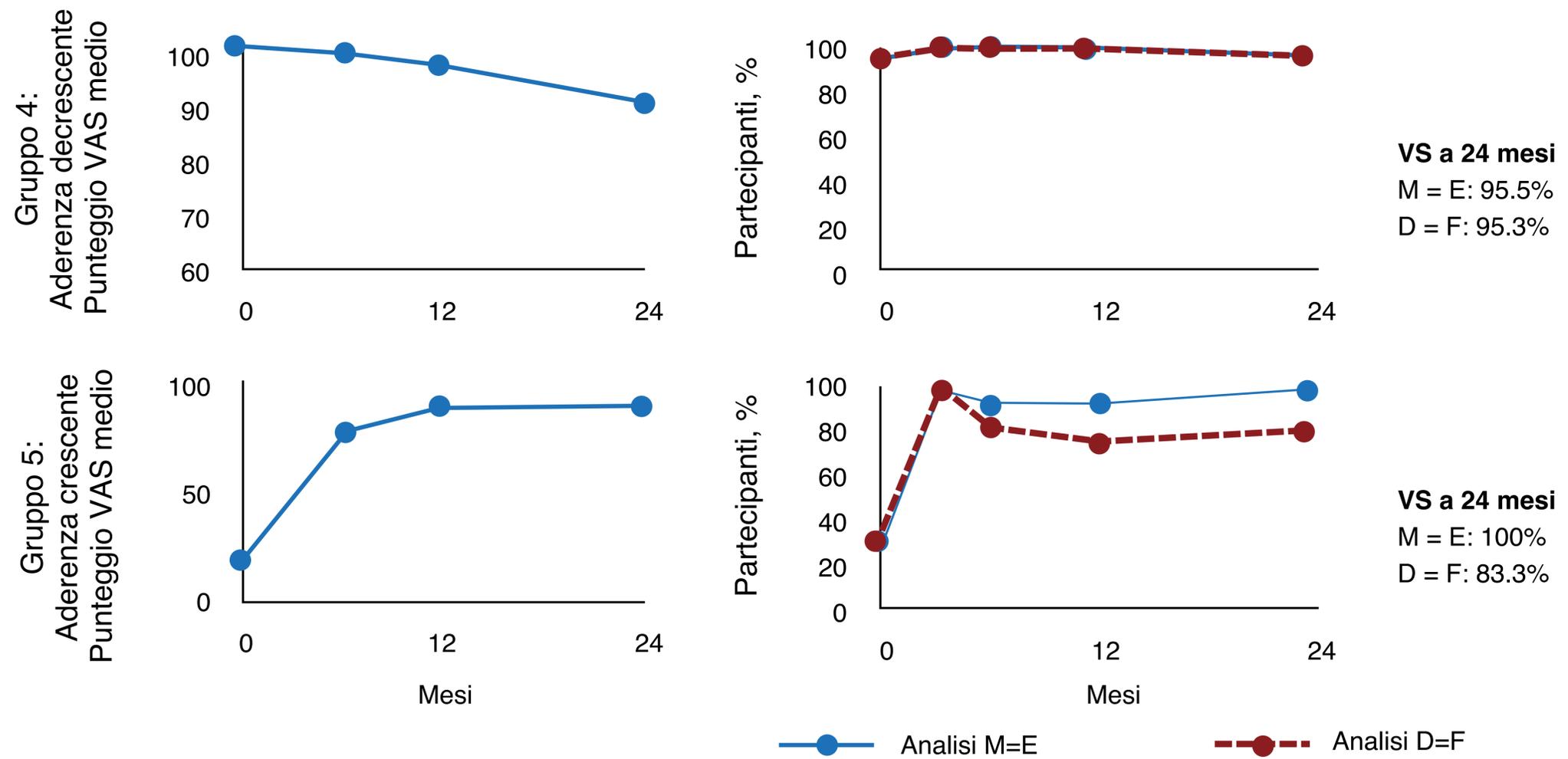
Tabella 1 Modelli di aderenza identificati



Gruppo di aderenza	Classificazione	VAS score
Gruppo 1 (n=810)	Aderenza quasi perfetta	99.7% a 24M
Gruppo 2 (n=457)	Aderenza elevata	96.4% a 24M
Gruppo 3 (n=107)	Aderenza moderata	87.9% a 24M
Gruppo 4 (n=94)	Aderenza decrescente	99.7% al basale, 91.4% a 24M
Gruppo 5 (n=28)	Aderenza crescente	16.9% al basale, 89.6% a 24M

Figura 1

Aderenza ed efficacia nel tempo



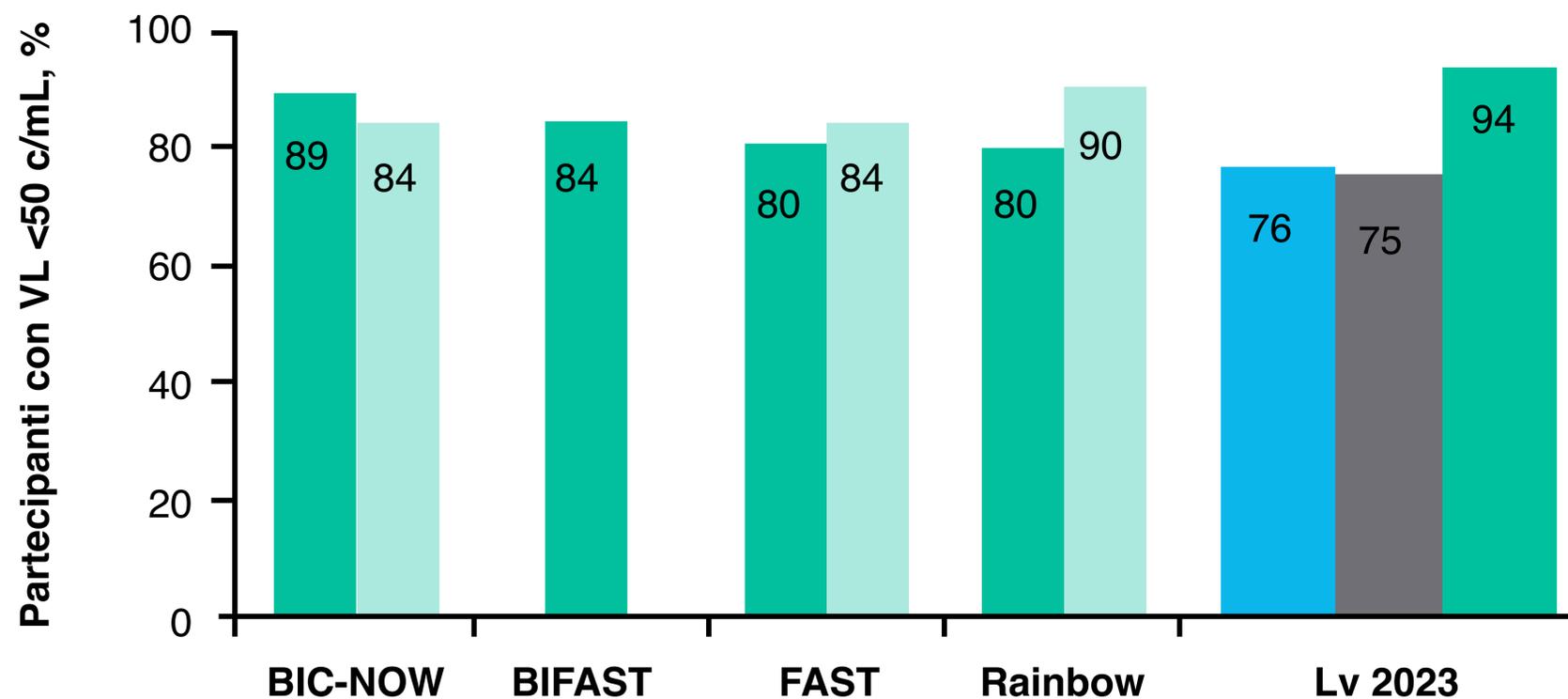
In coloro che avevano dichiarato di aver mancato ≥ 4 dosi di B/F/TAF nell'ultimo mese, a 6 mesi (n=25), 12 mesi (n=31) e 24 mesi (n=34), l'HIV-1 RNA < 50 copie/mL era del 92%, 100% e 94%, rispettivamente .

Figura 1

Partecipanti che hanno raggiunto la VS alle settimane 24 e 48 nei set di analisi ITT



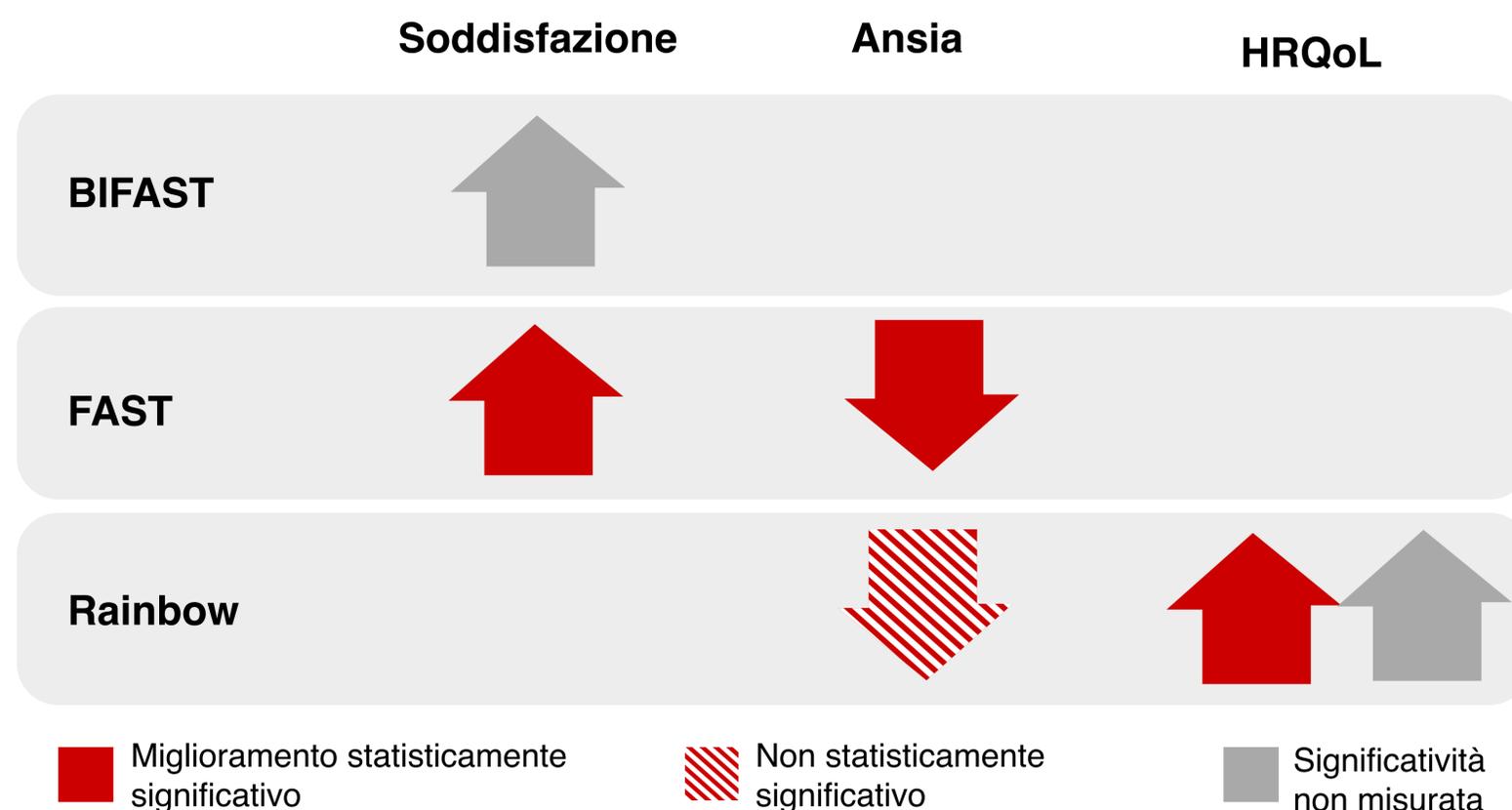
- B/F/TAF (rapid start) Settimana 24
- B/F/TAF (rapid start) Settimana 48
- EFV+3TC+TDF (non-rapid start) Settimana 24
- EFV+3TC+TDF (rapid start) Settimana 24



≥80% di PWH che hanno ricevuto il rapid start con B/F/TAF ha raggiunto la VS alle settimane 24 e 48

Figura 2

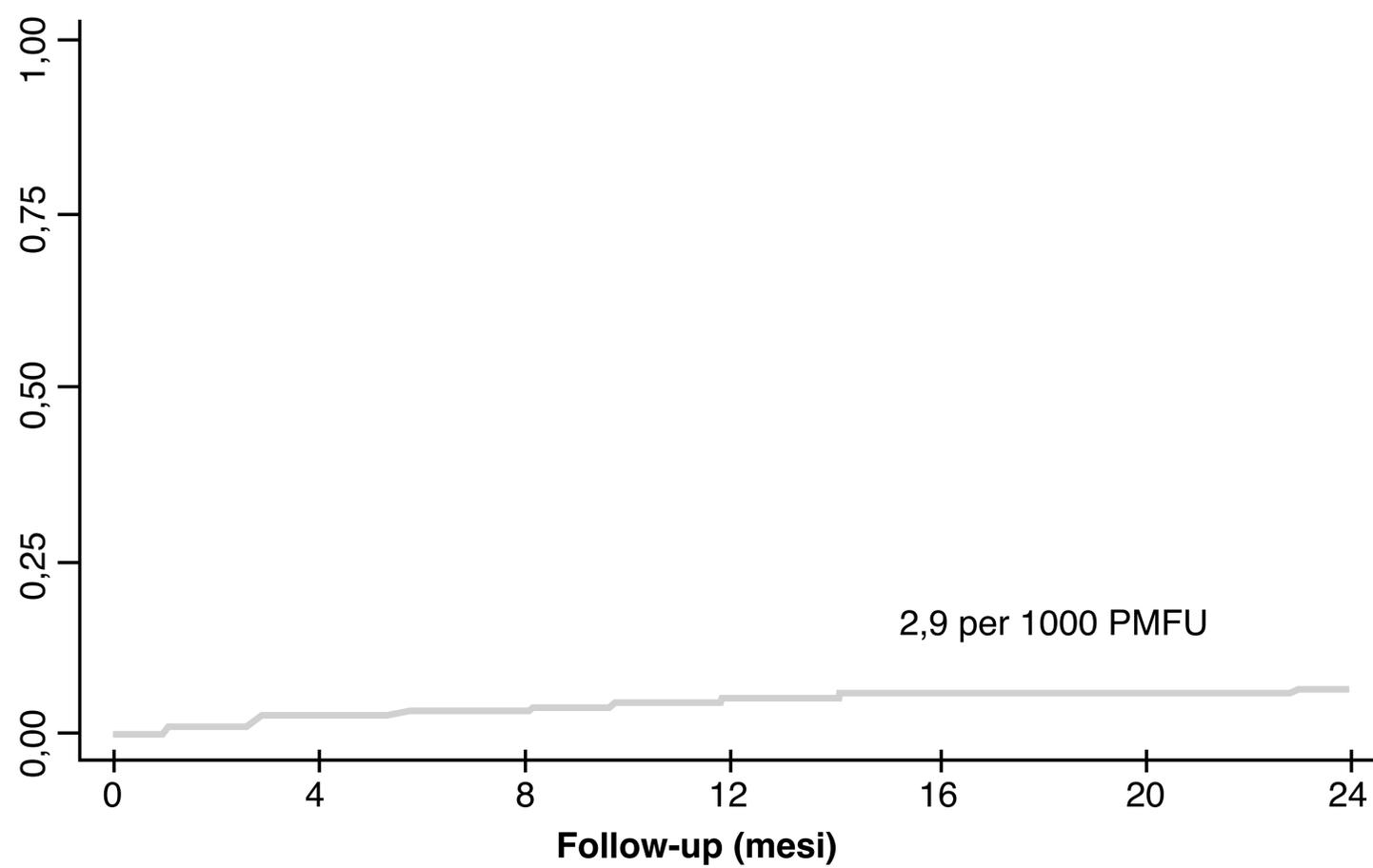
Variazione della soddisfazione generale, dell'ansia e della HRQoL rispetto al basale



Tre studi hanno riportato miglioramenti nei PRO con il rapid start con B/F/TAF

Figura 1

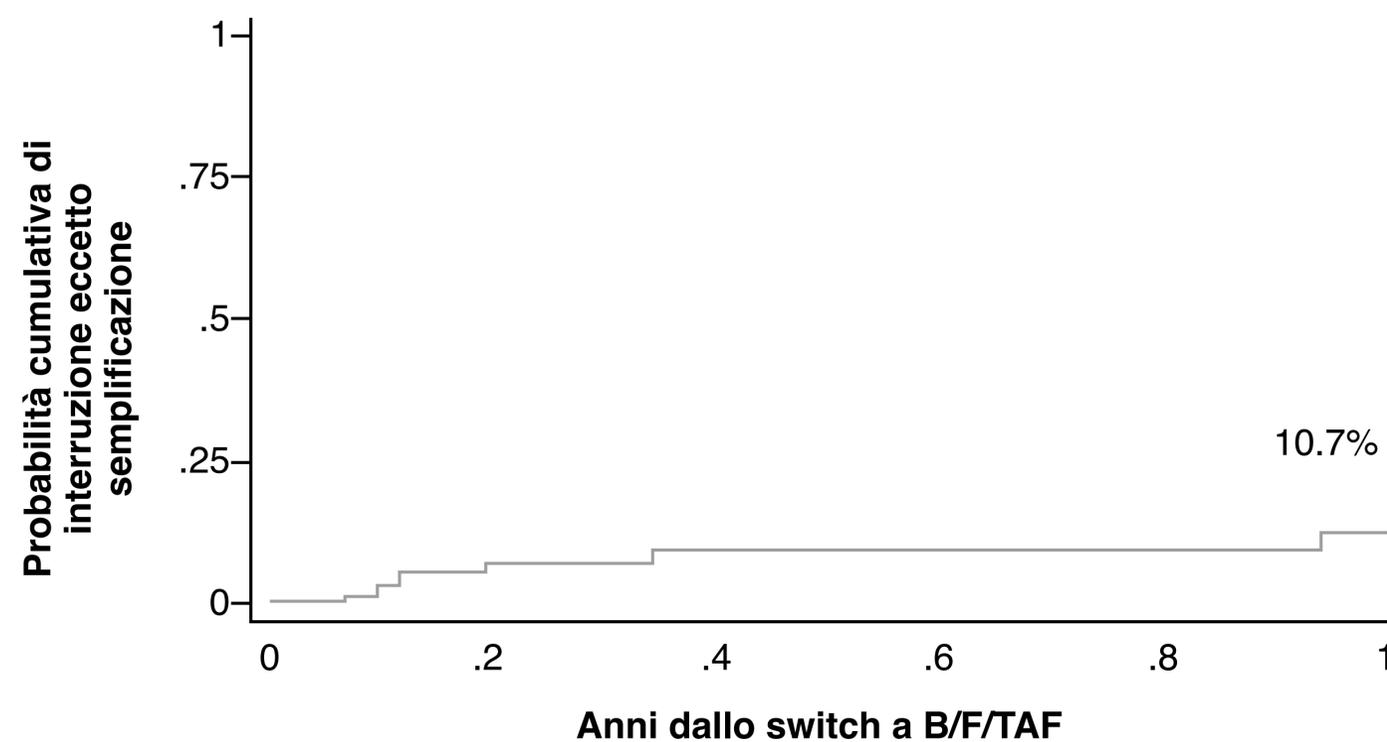
Probabilità cumulativa di interruzione a 24 mesi per tossicità o VF



14 PWH hanno interrotto B/F/TAF (7 per AE)

Figura 1

Probabilità cumulativa a 1 anno di interruzione per tossicità/fallimento



Numero a rischio 60 47 44 37 31 25

14 PWH hanno interrotto B/F/TAF (solo 4 per AE e 2 per VF)

Figura 1 Tempo dall'inizio del trattamento

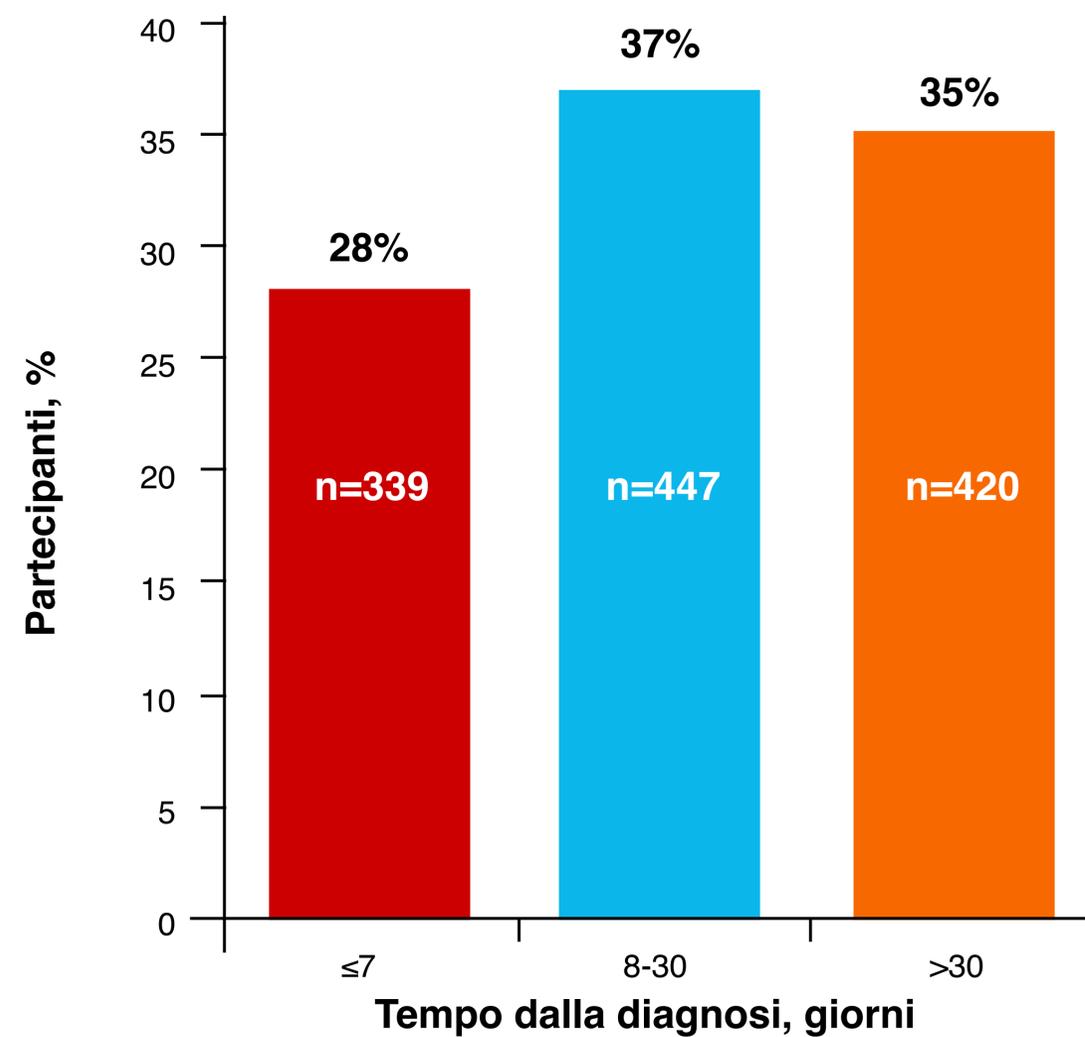


Figura 2

Motivi più importanti per assumere la ART secondo prescrizione

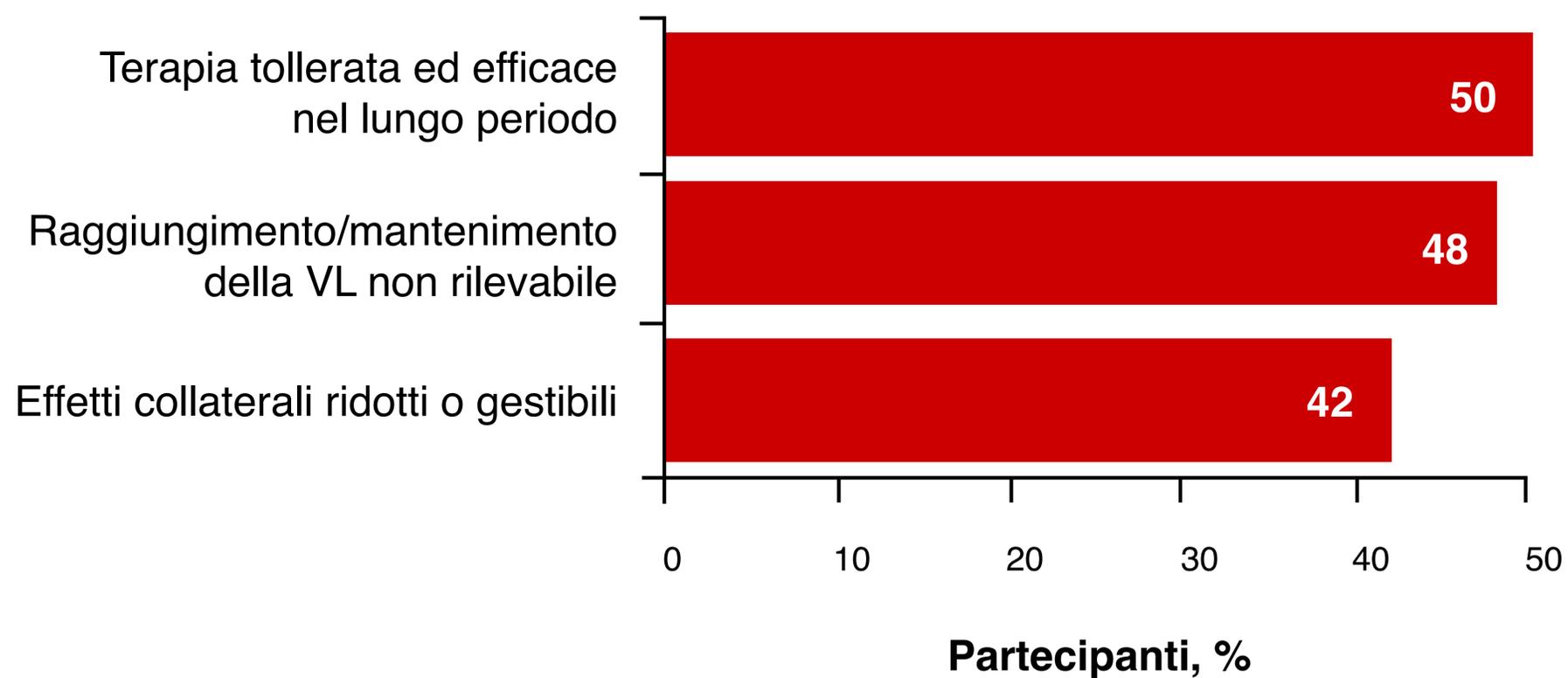


Tabella 1 HIVTSQ score mediano



Totale (n=1148)	B/F/TAF (n=240)	Tutti gli altri regimi (n=908)	Tutti gli altri regimi orali (n=799)
51.0	55.0	50.0	50.0

Figura 1

Prevalenza di ≥ 1 RAM preesistente

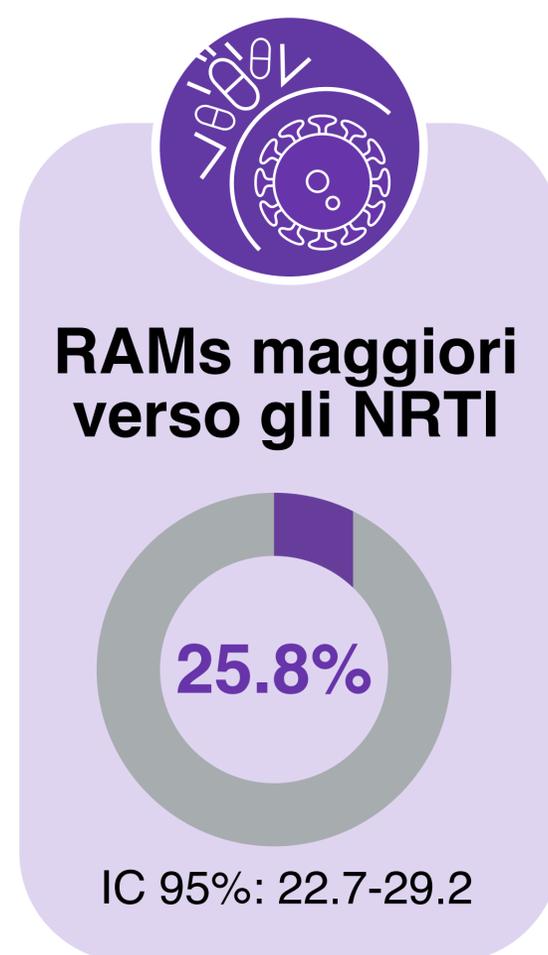


Tabella 1 Aderenza ed efficacia nel tempo



Fattori di esposizione	HR aggiustato (IC95%)	P value	HR aggiustato (IC95%)	P value
Qualsiasi RAMs verso gli NRTI	0.88 (0.34, 2.31)	0.802	1.44 (0.65, 3.21)	0.367
M184I o M184V	0.74 (0.26, 2.06)	0.561	1.31 (0.55, 3.13)	0.542
Qualsiasi RAMs maggiore verso gli NRTI	0.76 (0.28, 2.08)	0.588	1.35 (0.59, 3.05)	0.477
Qualsiasi RAMs maggiore verso gli INSTI	4.73 (1.00, 22.44)	0.050	4.00 (0.99, 16.24)	0.052
GSS di B/F/TAF<3	2.64 (0.76, 9.13)	0.126	2.41 (0.83, 7.00)	0.106
Precedente storia di VF	1.94 (0.68, 5.60)	0.218	2.400 (1.12, 5.16)	0.024
Precedente storia di VF rispetto agli INSTI	2.47 (0.93, 6.51)	0.069	3.05 (1.32, 7.03)	0.009

Tabella 1

Stime per il rischio di TE-RAMs e di interruzione a causa di AE a 48 settimane



	Regime di confronto	Stime in pool, rapporto di rischio (IC 95%)	
		TE-RAMs	Interruzione per AE
B/F/TAF versus:	CAB + RPV IM Q8W	0.22 (0.02, 2.02)	0.16 (0.04, 0.67)
	CAB + RPV IM Q4W	0.54 (0.06, 5.27)	0.15 (0.03, 0.75)
	DTG/ABC/3TC	1.00 (0.02, 50.04)	2.99 (0.61, 14.68)
CAB + RPV IM Q4W versus:	CAB + RPV IM Q8W	0.40 (0.15, 1.09)	1.08 (0.50, 2.35)
	B/F/TAF	1.84 (0.19, 17.83)	6.76 (1.33, 34.42)
	DTG/ABC/3TC	1.83 (0.02, 169.56)	20.20 (2.07, 196.86)
CAB + RPV IM Q8W versus:	CAB + RPV IM Q4W	2.51 (0.92, 6.90)	0.92 (0.43, 2.01)
	B/F/TAF	4.62 (0.50, 43.15)	6.25 (1.49, 26.15)
	DTG/ABC/3TC	4.61 (0.05, 418.26)	18.68 (2.20, 158.91)

Tabella 2**Probabilità di prevenire le TE-RAMs e la interruzione a causa di AE**

Regime di trattamento	SUCRA score (%)	
	TE-RAMs	Interruzione per AE
B/F/TAF	71.4	51.8
DTG/ABC/3TC	63.7	81.3
CAB + RPV IM Q4W	59.1	10.4
CAB + RPV IM Q8W	33.7	12.0

Figura 1

ARTISTRY-1: disegno dello studio

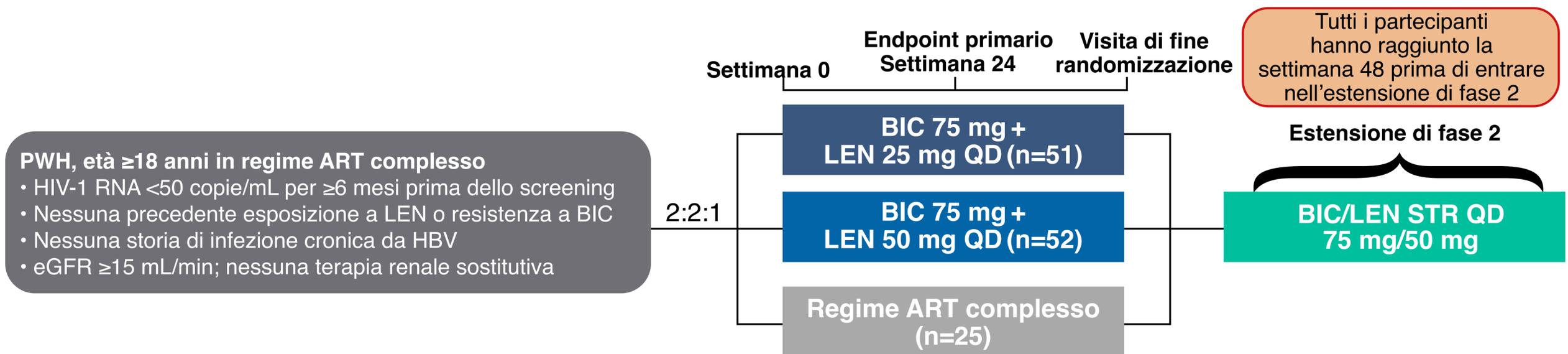


Figura 2

Variazione assoluta dei parametri lipidici a digiuno dal basale alla settimana 48

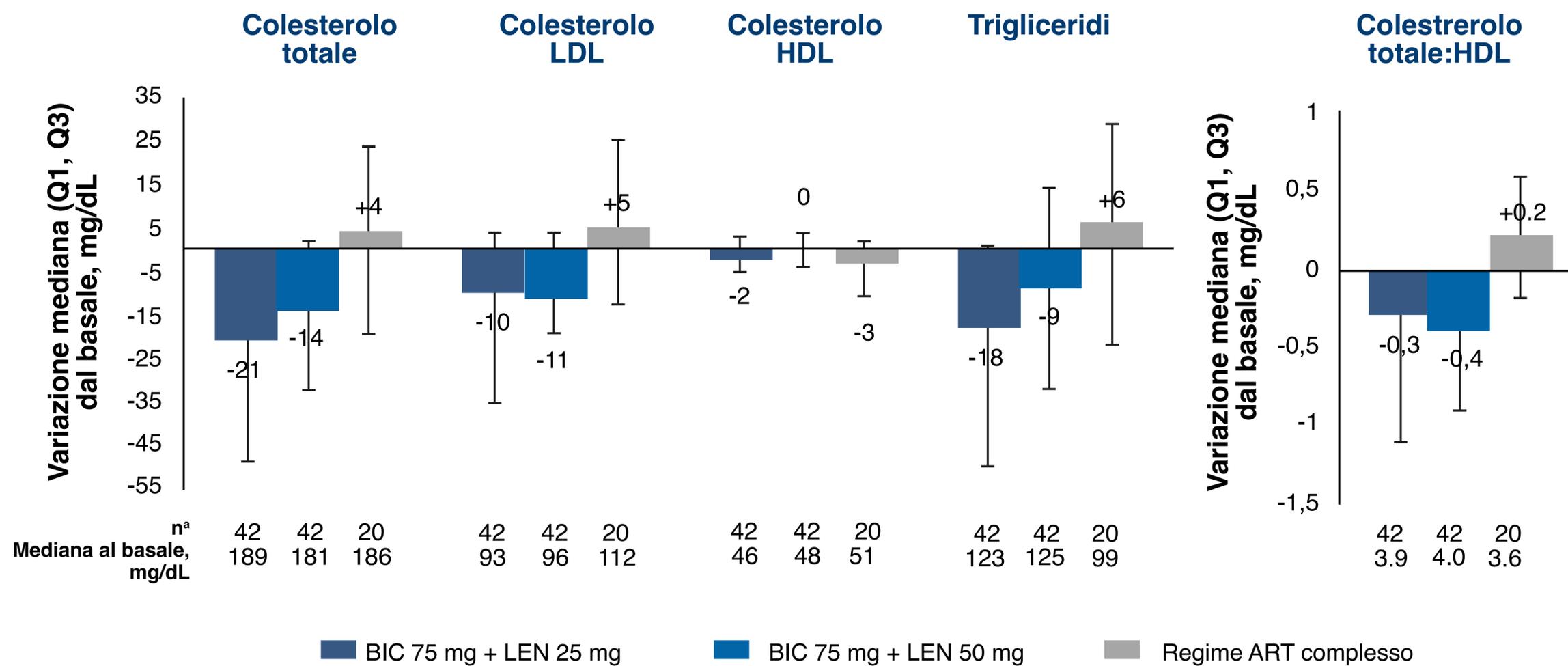


Figura 3

Peso corporeo e BMI: variazioni dal basale alla settimana 48

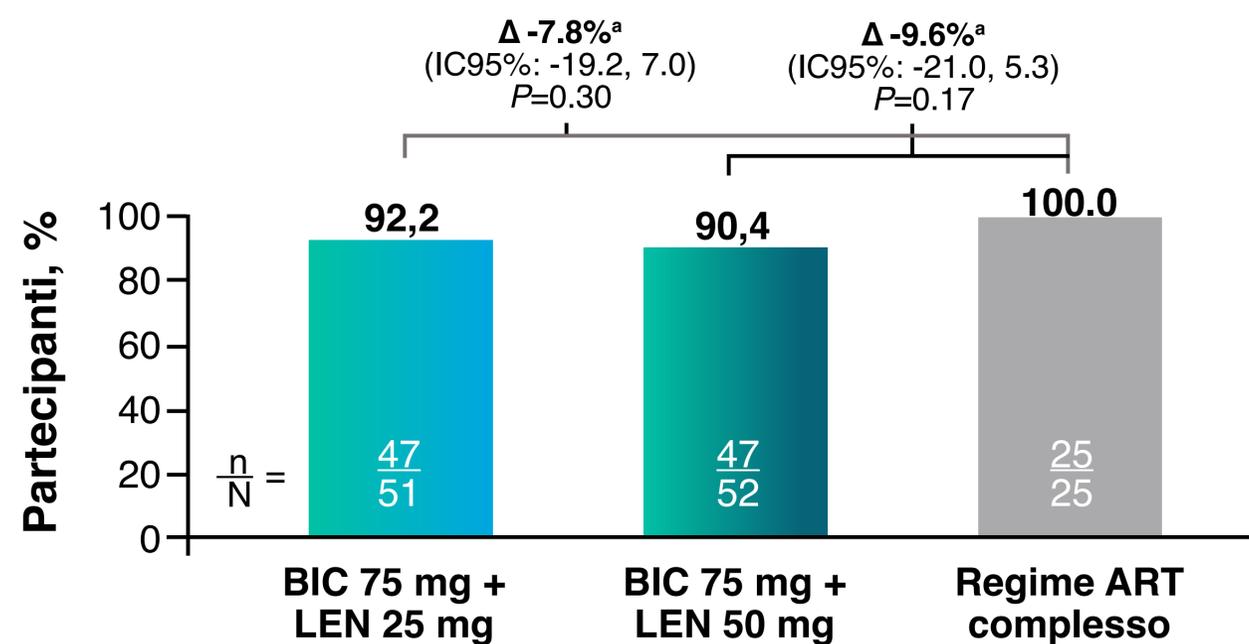


	BIC 75 mg + LEN 25 mg	BIC 75 mg + LEN 50 mg	Regime ART complesso
Peso corporeo (kg)	+0.6	+0.9	-0.7
BMI (kg/m ²)	+0.2	+0.3	-0.2

BMI, indice di massa corporea

Figura 4

HIV-1 RNA <50 copie/mL alla settimana 48 (FDA Snapshot Algorithm)



HIV-1 RNA ≥ 50 copie/mL alla settimana 48
N=2 nel gruppo BIC 75 mg + LEN 25 mg
N=1 nel gruppo BIC 75 mg + LEN 50 mg

a.Differenza % (BIC+LEN-regime ART complesso) basata su un metodo esatto incondizionato che utilizza due test unilaterali invertiti; P-value basati sul test esatto di Fisher

Tabella 1

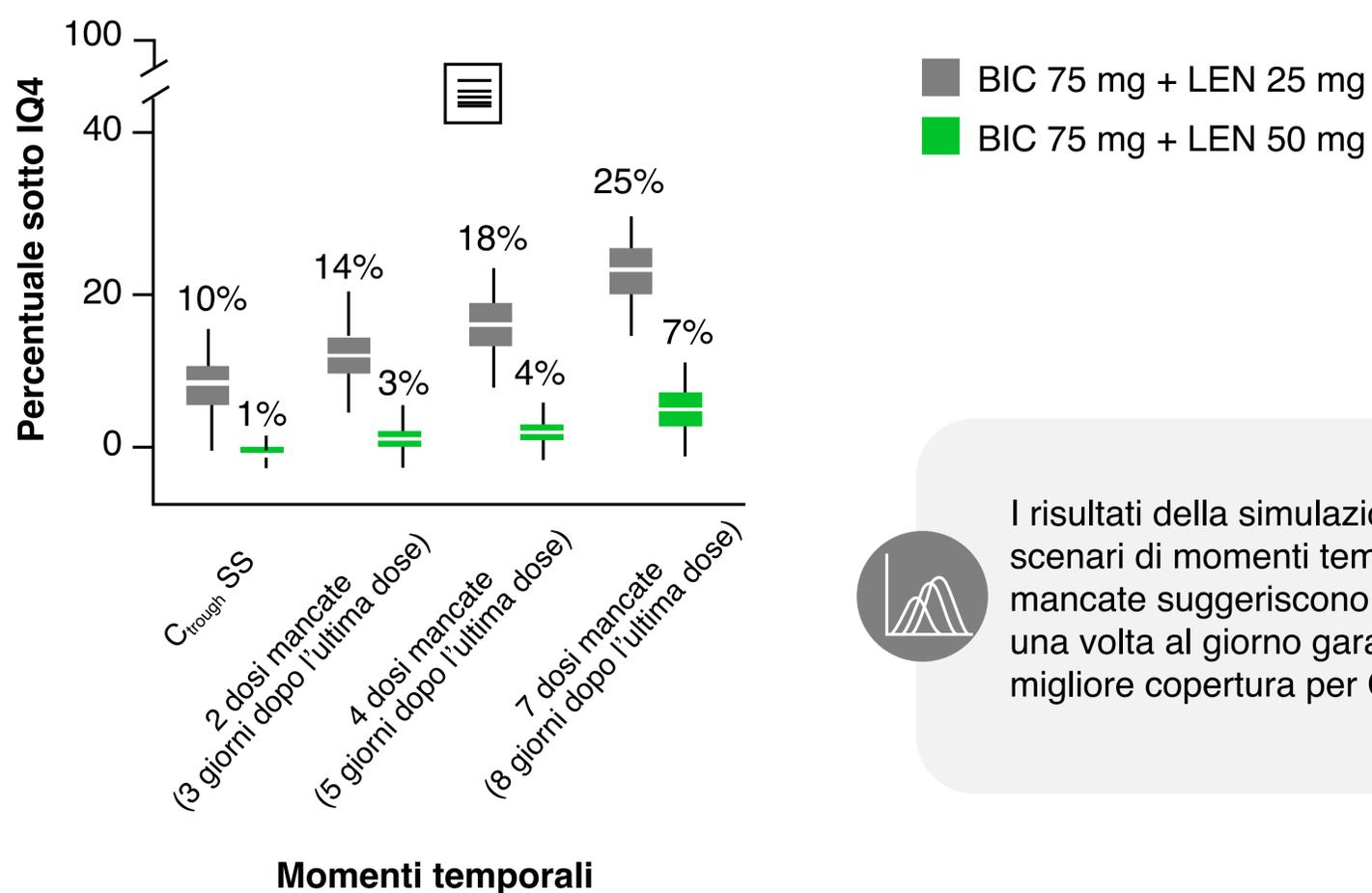
Parametri farmacocinetici plasmatici



		ARTISTRY-1 (Fase 2)		Studio di biodisponibilità relativa		
		BIC 75 mg + LEN 25 mg (n=26)	BIC 75 mg + LEN 50 mg (n=21)	BIC 75 mg + LEN 25 mg (n=60, fasted)	BIC/LEN 75/50 mg STR (n=60, fasted)	BIC/LEN 75/50 mg STR (n=30, fed)
C _{max} ng/mL, media (CV%)	BIC	9740 (31)	9460 (37)	5790 (29)	6580 (22)	7580 (20)
	LEN	82 (100)	134 (74)	3.7 (58)	7.4 (61)	9.4 (212)
AUC, h•ng/mL, media (CV%)	BIC	150,000 (31)	137,000 (44)	129,000 (34)	160,000 (28)	178,000 (26)
	LEN	1460 (77)	2690 (79)	1120 (57)	2570 (50)	5570 (357)

Figura 1

Simulazione PopPK di BIC+LEN 25 o 50 mg



I risultati della simulazione per diversi scenari di momenti temporali e dosi mancate suggeriscono che LEN 50 mg una volta al giorno garantisce una migliore copertura per $C_{through}$ di 25 mg

Figura 1

Risultati virologici alla settimana 48

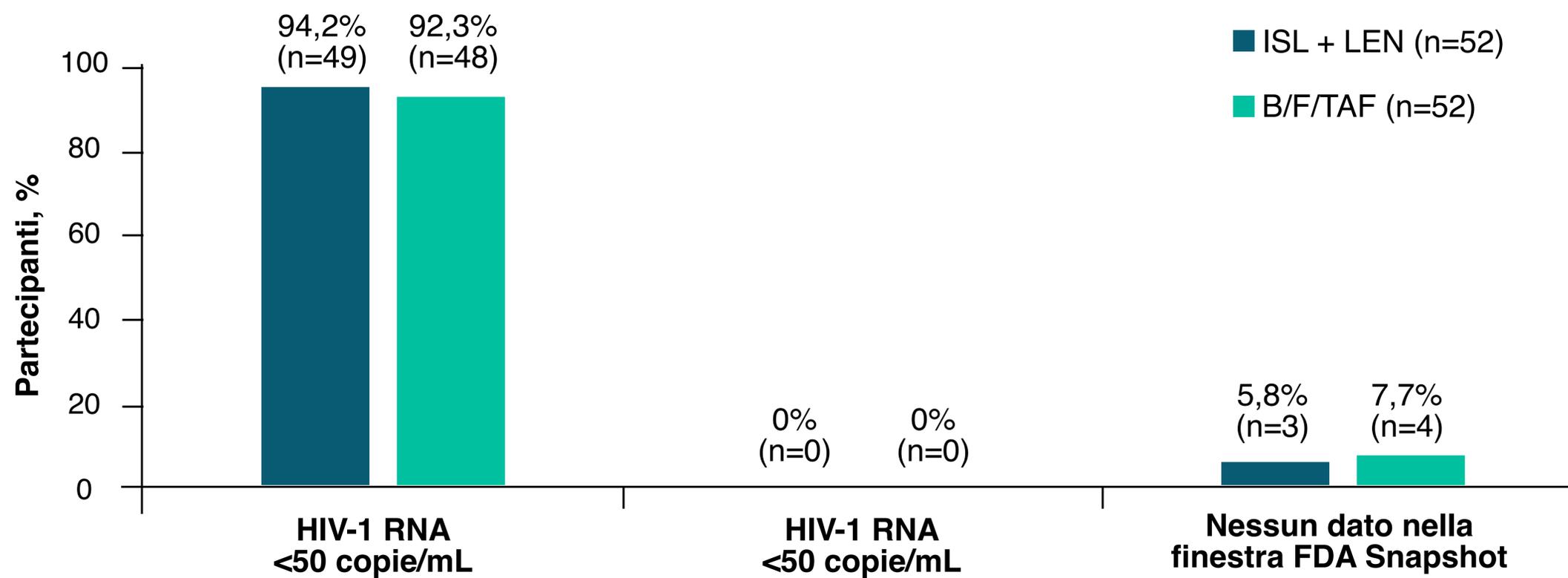


Tabella 1 Riassunto del profilo di sicurezza



	ISL + LEN n=52	B/F/TAF n=52
Qualsiasi evento avverso	42 (80.8)	40 (76.9)
TRAE	10 (19.2)	3(5.8)
Grado 1 e 2	10 (19.2)	3 (5.8)
Grado 3 e 4	0	0
Eventi avversi gravi	3 (5.8)	0
TRAE gravi	0	0
Eventi avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco in studio	2 (3.8)	0
TRAE che hanno portato all'interruzione	0	0

TRAE, eventi avversi trattamento relati

Figura 2

Variazione dei CD4 e dei linfociti rispetto al basale

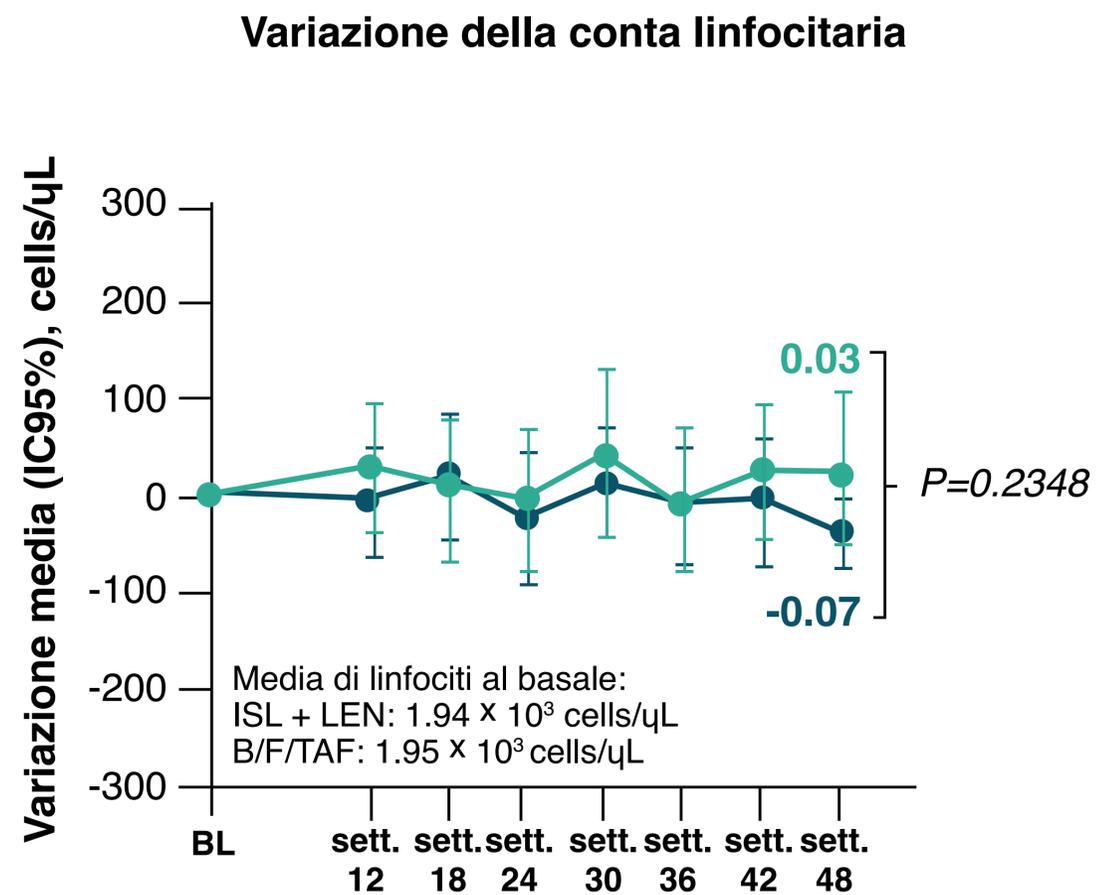
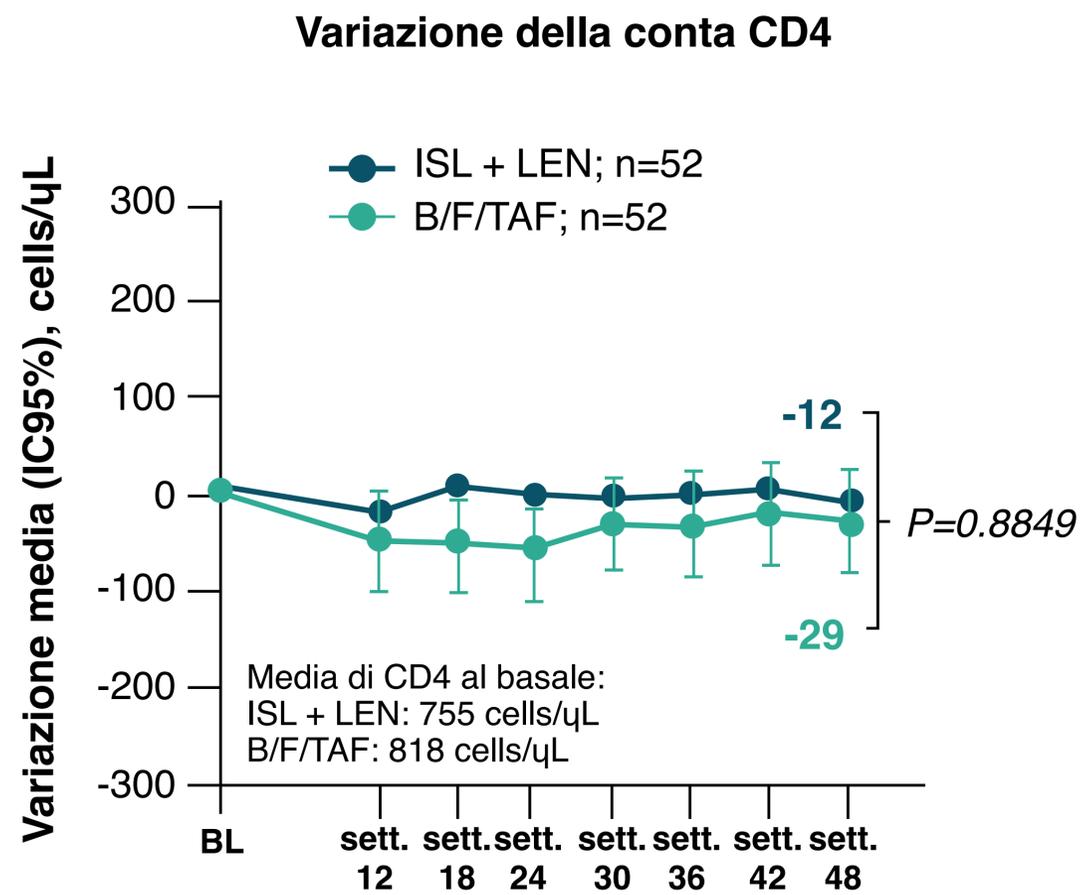
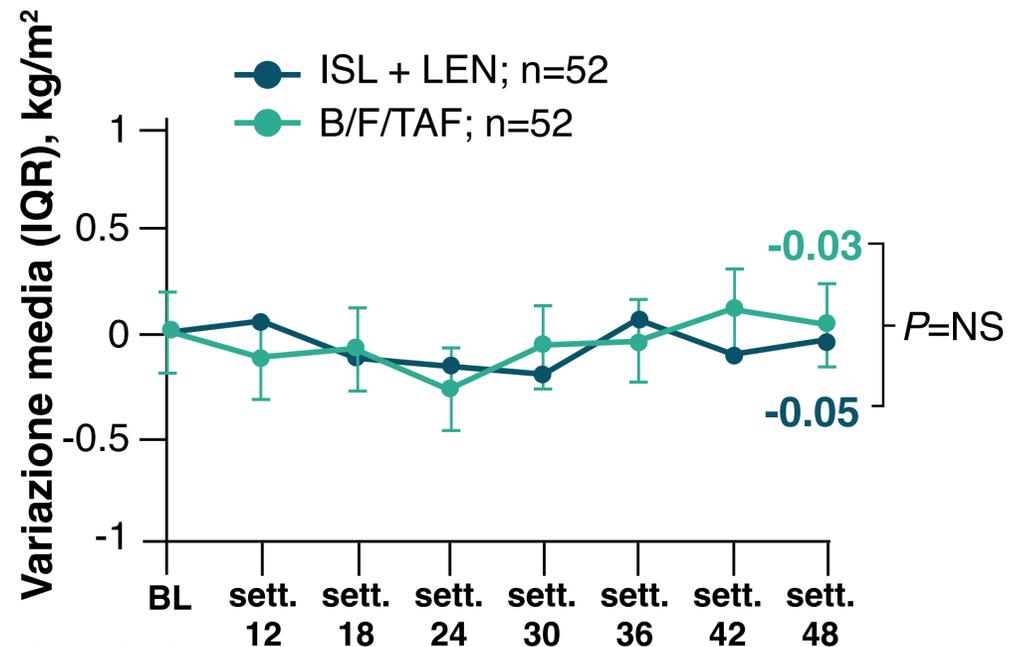


Figura 3

Variazione del BMI e del peso corporeo rispetto al basale



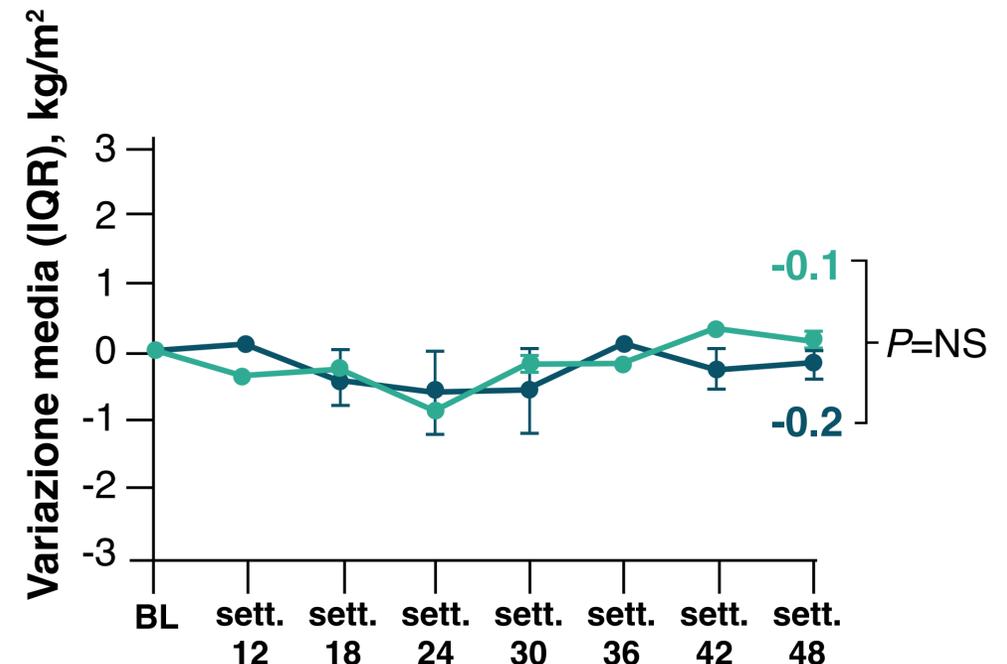
Variazione dell'Indice di massa corporea



Valori mediani

ISL + LEN	26.9	26.8	26.9	26.6	27.2	27.1	26.6	26.7
B/F/TAF	27.2	27.4	27.3	27.3	27.4	27.9	27.6	27.7

Variazione del peso corporeo



Valori mediani

ISL + LEN	26.9	26.8	26.9	26.6	27.2	27.1	26.6	26.7
B/F/TAF	27.2	27.4	27.3	27.3	27.4	27.9	27.6	27.7

Tabella 1

Concentrazione media di GS-1720 e riduzione di HIV-1 RNA dal basale al giorno 11



Dose di GS-1720	Concentrazioni (µg/mL)	Riduzione di HIV-1 RNA dal basale (log ₁₀ c/mL)
30 mg	1.64	1.74
150 mg	5.87	2.18
450 mg	8.78	2.44
900 mg	18.4	2.37

Figura 1

Riduzione media della carica virale fino al giorno 11

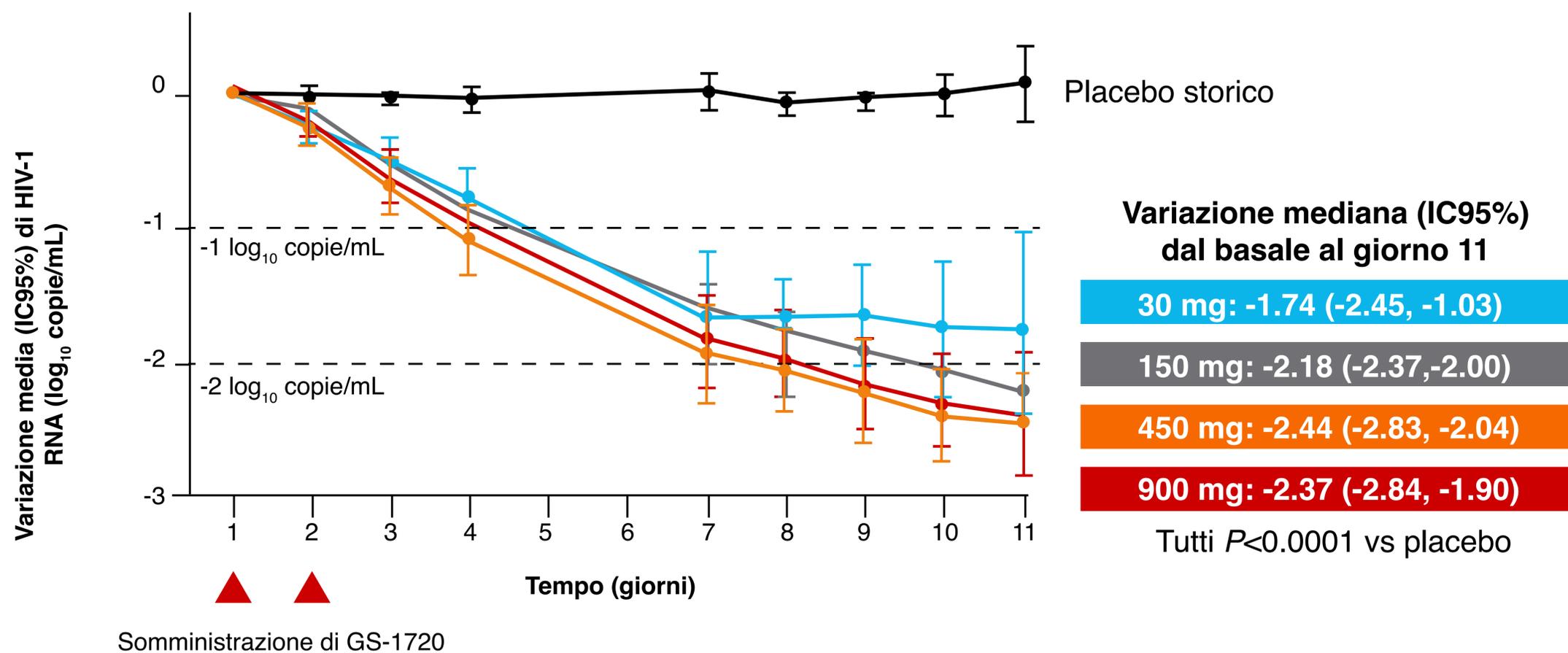


Figura 2 GS-1720 e GS-4182



Posologia

GS-1720 Nuovo INSTI a somministrazione orale

Una volta alla settimana

- INSTI potente (IC_{50} -6.2 ± 0.4 nM)
- Potenziale elevata barriera alla resistenza *in vitro* simile a BIC
- Attività contro i comuni mutanti sito specifici di resistenza agli INSTI
- t1/2 mediana: 9,3 giorni



Profilo

GS-4182 Nuovo profarmaco di LEN a somministrazione orale

Una volta alla settimana

- Nuovo profarmaco solubilizzante con maggior assorbimento di LEN e migliore esposizione sistemica rispetto a LEN orale
- Le dimensioni ridotte della compressa possono ridurre il carico farmacologico
- t1/2 mediana di LEN ~11 giorni



Sicurezza

Profilo di sicurezza favorevole e ben tollerato fino a dosi di 1350 mg in fase 1

Ben tollerato con un favorevole profilo di sicurezza a dosi di 100 o 400 mg una volta alla settimana in fase 1

Tabella 1 Caratteristiche al basale



	LEN (n=2138)	F/TAF (n=2137)	F/TDF (n=1070)
Età, anni, mediana (range)	21 (16-25)	21 (16-26)	21 (16-25)
16-<28 anni	56 (2.6)	45 (2.1)	23 (2.1)
Black, n (%)	2135 (99.9)	2136 (>99.9)	1068 (99.8)
Livello elevato di istruzione college/università, n (%)	183 (8.6)	198 (9.3)	109 (10.2)
Stato civile, n (%)			
Coniugate	26 (1.2)	30 (1.4)	17 (1.6)
Convivenza con partner abituale	148 (6.9)	132 (6.2)	73 (6.8)
MST, n (%)			
<i>C. trachomatis</i>	520 (24.3)	562 (26.3)	263 (24.6)
<i>N. gonorrhoeae</i>	197 (9.2)	178 (8.3)	90 (8.4)
<i>T. vaginalis</i>	154 (7.2)	165 (7.7)	82 (7.7)
Sifilide	57 (2.7)	63 (2.9)	29 (2.7)
Qualsiasi PrEP precedente	143 (6.7)	121 (5.7)	71 (6.6)
Qualsiasi test precedente per HIV	1713 (80.1)	1731 (81.0)	860 (80.4)
Tempo all'ultimo test per HIV, mesi, mediana (Q1, Q3)	6.8 (4.7, 11.5)	6.6 (4.8, 11.0)	6.5 (4.6, 11.0)

Partecipanti



84.3%
Sudafrica
15.7%
Uganda

Figura 2 Incidenza di HIV

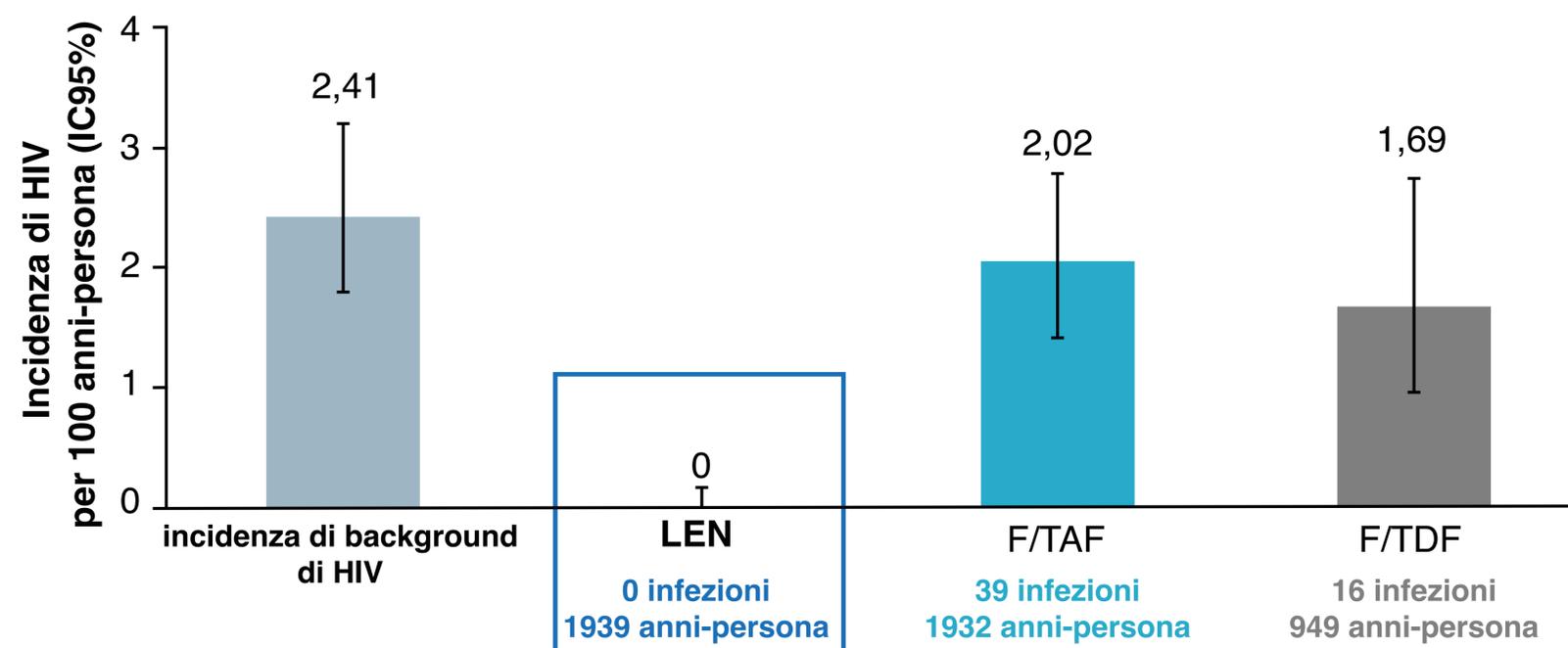


Figura 3

Efficacia di lenacapavir vs incidenza di background dell'HIV

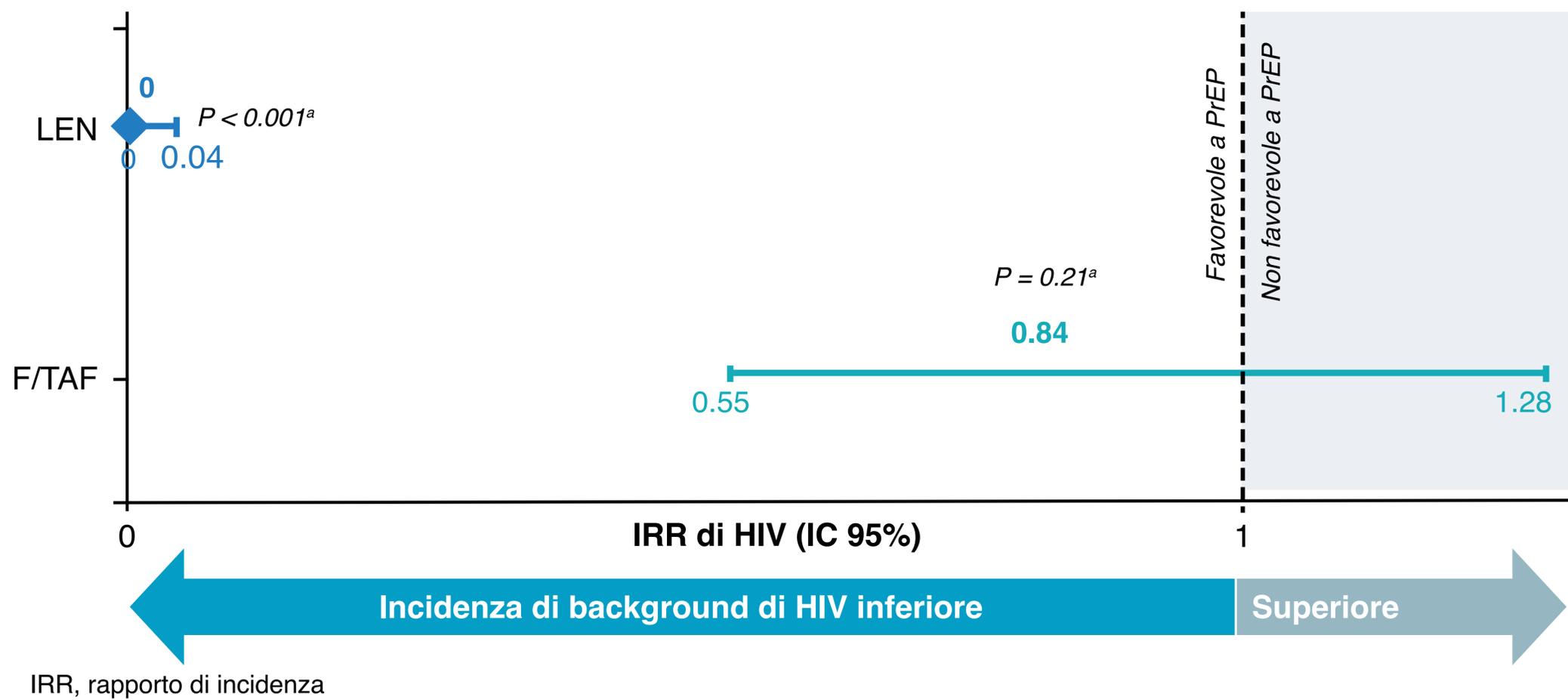


Figura 4 Efficacia relativa LEN vs F/TDF

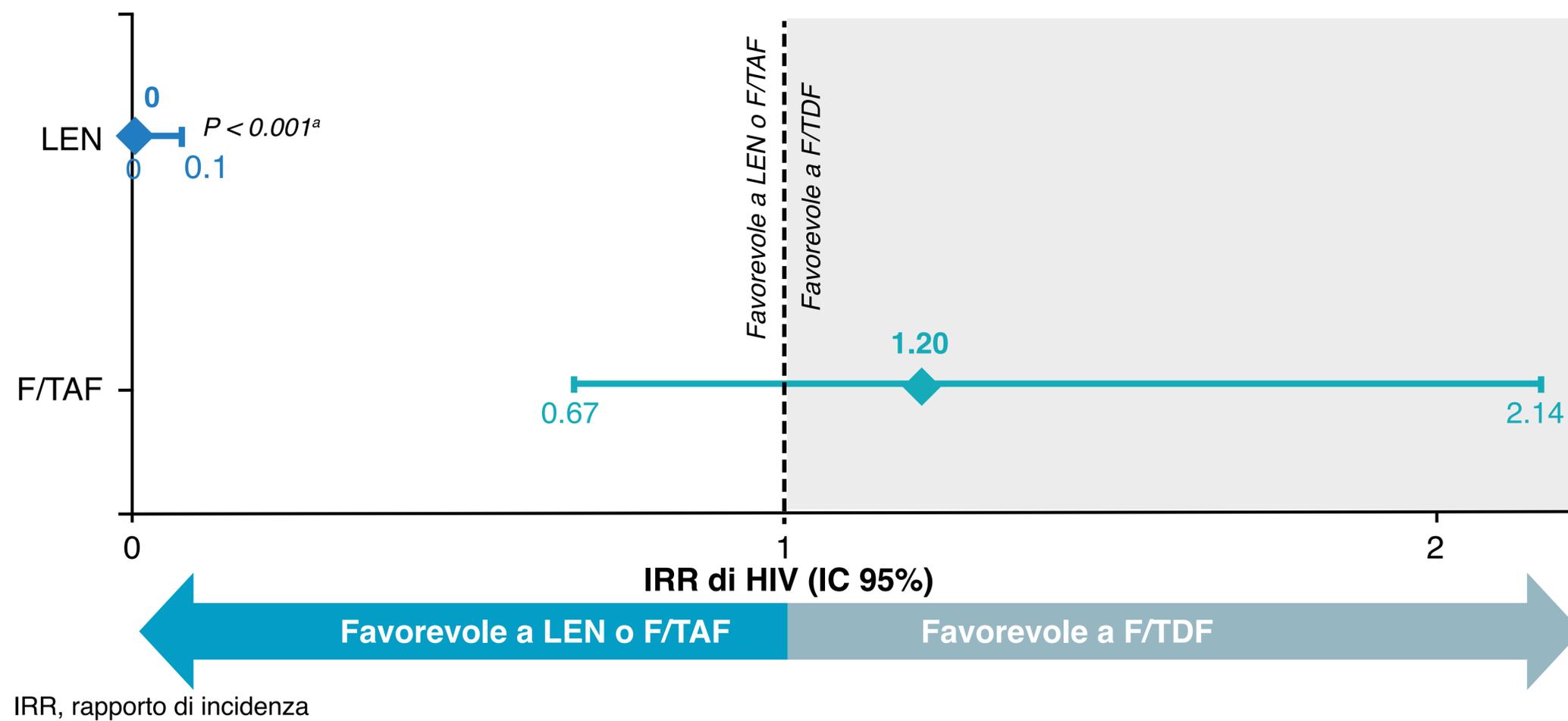


Tabella 2 Eventi avversi escluse le ISR



Eventi avversi (AE) (escluse le reazioni nel sito di iniezione)	LEN (n=2138)	F/TAF (n=2137)	F/TDF (n=1070)
AE (%)			
Qualsiasi	1631 (76.3)	1665 (77.9)	830 (77.6)
Grado ≥ 2	1111 (52.0)	1078 (50.4)	533 (49.8)
Grado ≥ 3	88 (4.1)	95 (4.4)	50 (4.7)
Gravi	59 (2.8)	85 (4.0)	35 (3.3)
Causa di interruzione del farmaco in studio	5 (0.2)	2 (<0.1)	0
AE in $\geq 10\%$ dei partecipanti			
Cefalea	285 (13.3)	352 (16.5)	155 (14.5)
Infezioni del tratto urinario	307 (14.4)	305 (14.3)	163 (15.2)
Infezioni genitourinarie da chlamydia	300 (14.0)	317 (14.8)	129 (12.1)
Infezioni del tratto respiratorio superiore	271 (12.7)	274 (12.8)	121 (11.3)
Nausea	144 (6.7)	234 (10.9)	142 (13.3)
Vomito	125 (5.8)	235 (11.0)	107 (10.0)
Anomalie di laboratorio, n con ≥ 1 risultato post-basale	2126	2113	1054
Grado ≥ 1 , n (%)	1929 (90.7)	1904 (90.1)	959 (91.0)

Tabella 3 Safety: ISR



Eventi avversi, n (%)	LEN (n=2138)	F/TAF (n=2137)	F/TDF (n=1070)
Partecipanti che hanno ricevuto ≥1 iniezione, n	2138	2136	1070
Reazioni nel sito di iniezione gravi	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reazioni nel sito di iniezione causa di interruzione prematura del farmaco in studio	4 (0.2)	0 (0)	0 (0)
Partecipanti con reazioni nel sito di iniezione, n (%)	1470 (68.8)	755 (35.3)	363 (33.9)
Grado 1	1060 (49.6)	563 (26.4)	281 (26.3)
Grado 2	406 (19.0)	190 (8.9)	80 (7.5)
Grado 3	4 (0.2)	2 (<0.1)	2 (0.2)
Grado 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Figura 5 Aderenza a F/TAF e F/TDF

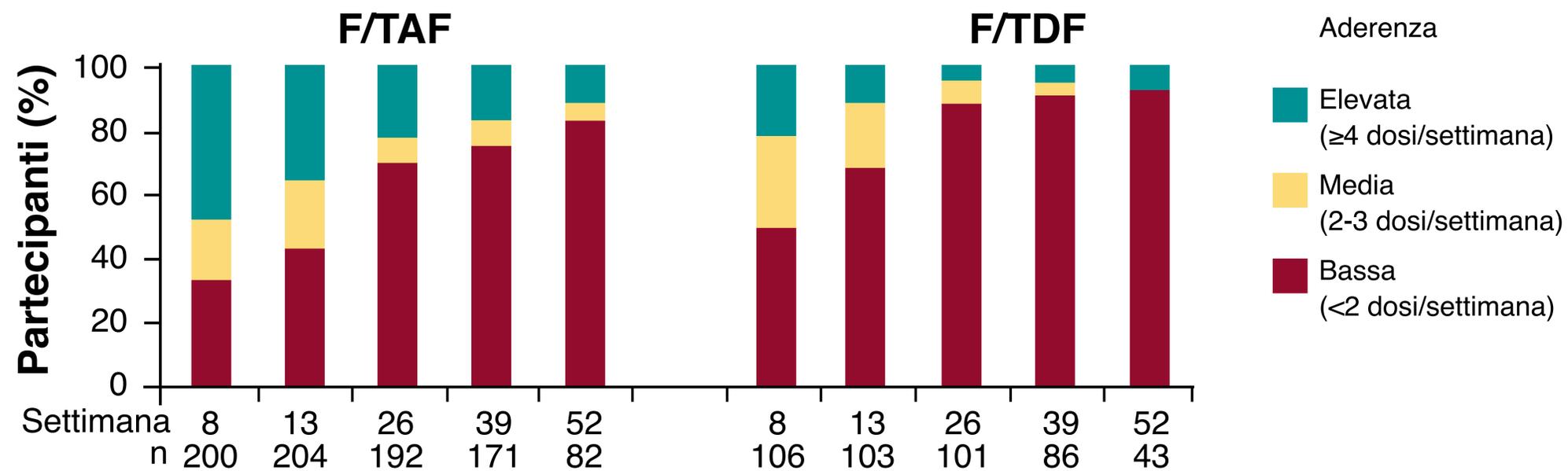


Figura 6 Persistenza

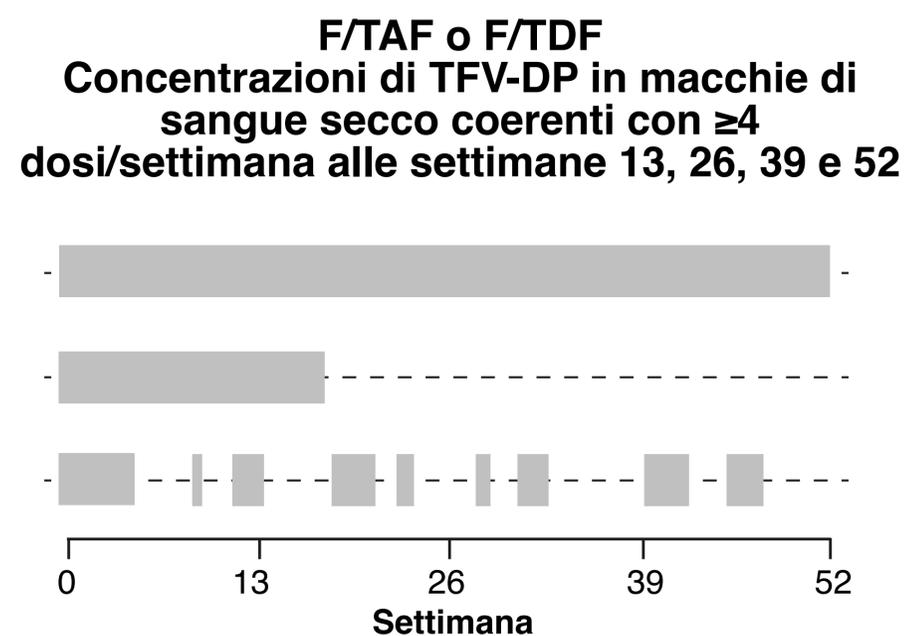
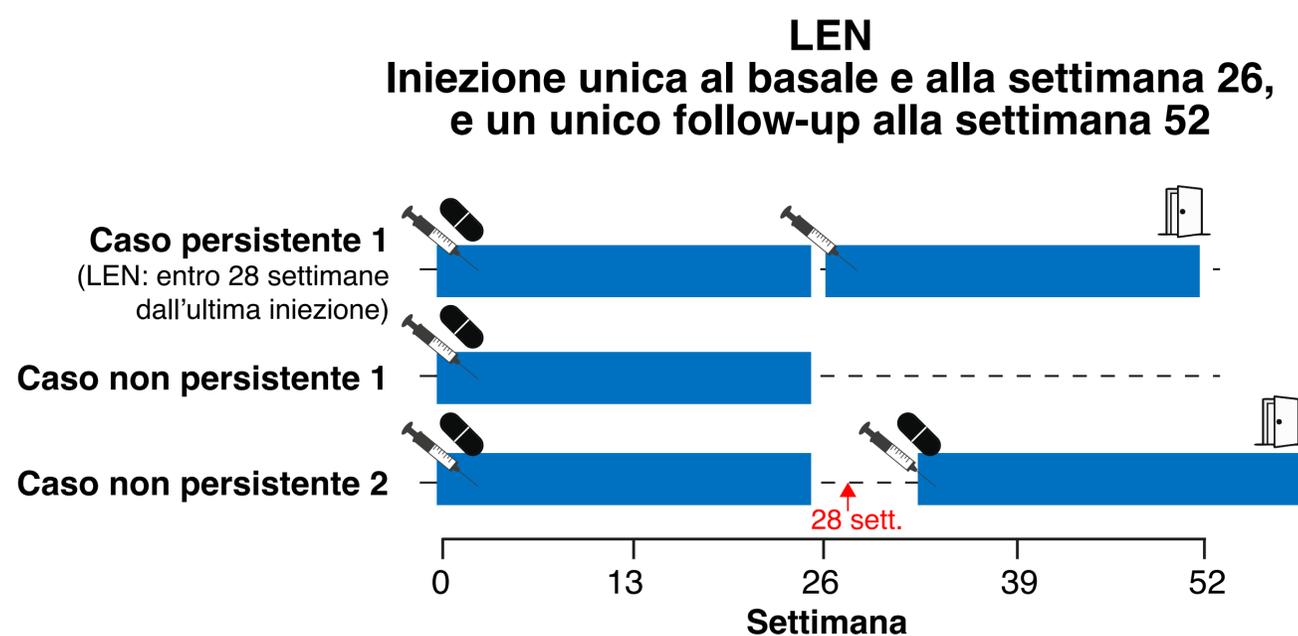


Figura 7 Persistenza a 1 anno

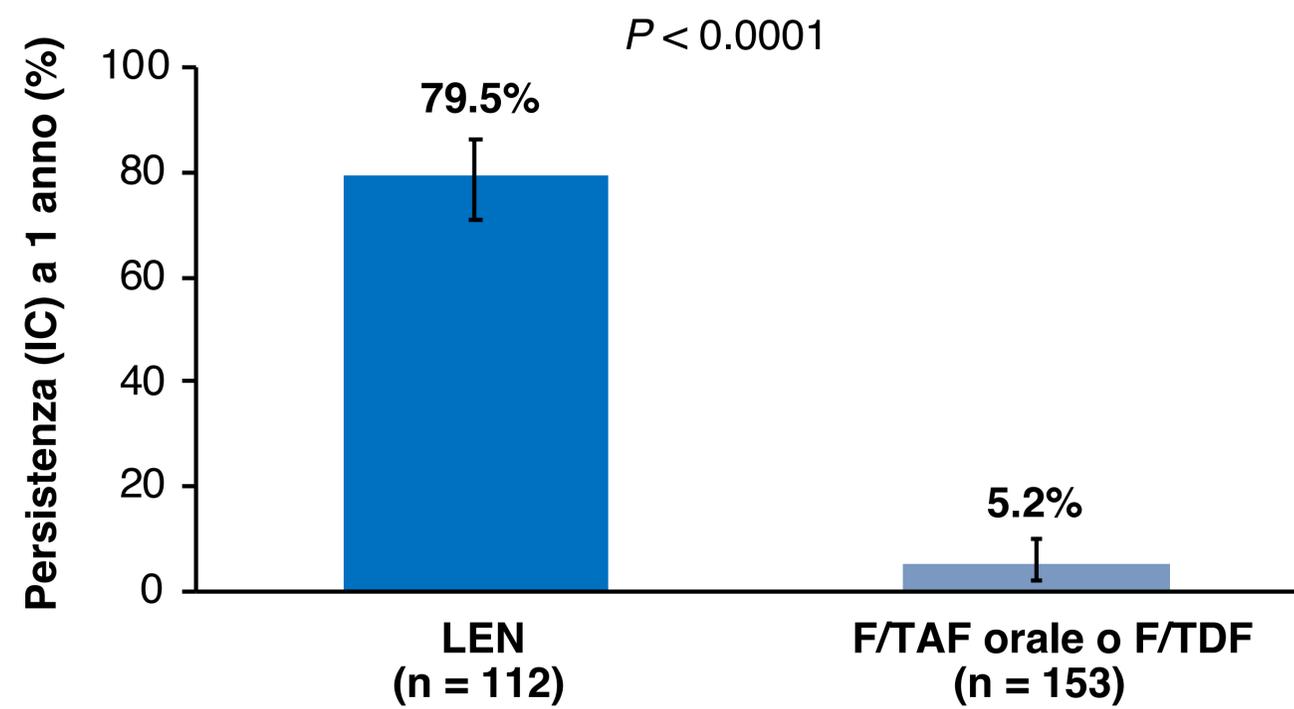


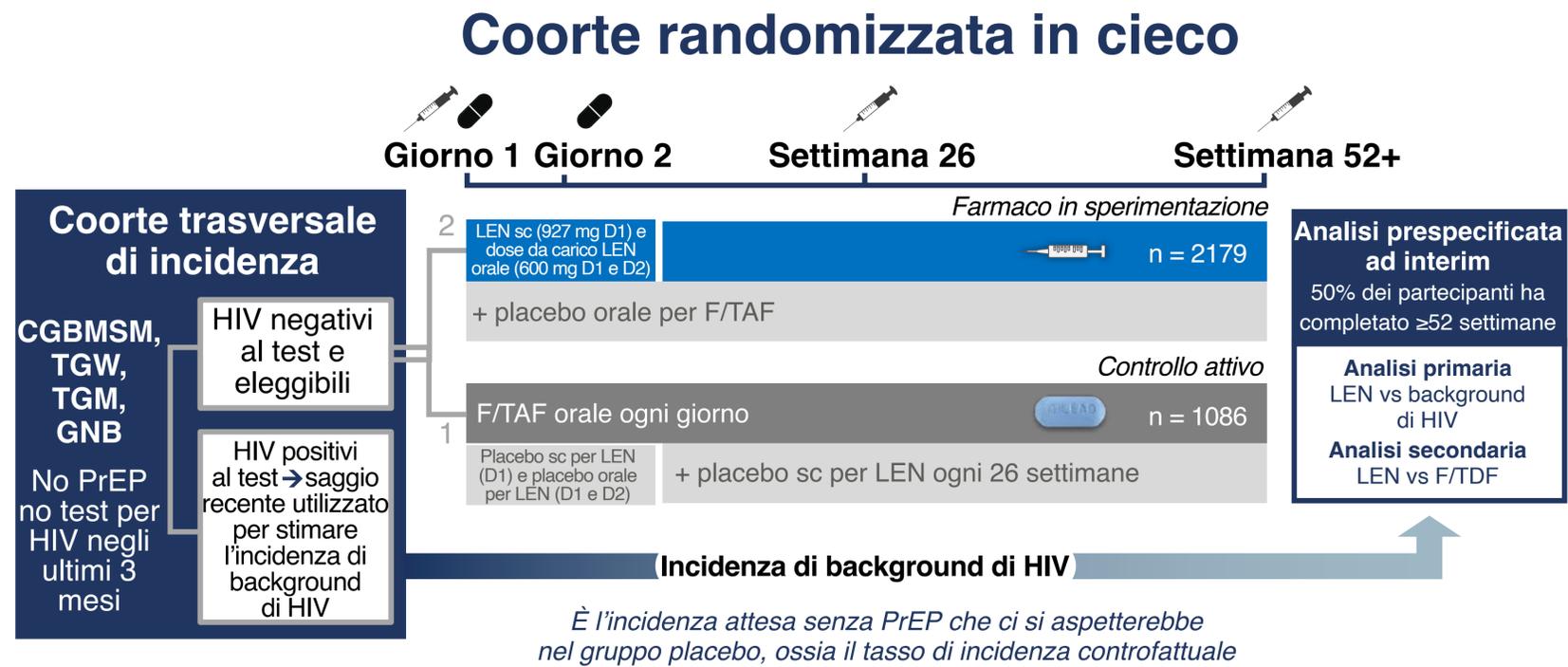
Tabella 1

Caratteristiche della popolazione al basale



Caratteristiche	LEN (n=2138)	F/TDF (n=1070)
Età, anni, mediana (range)	28 (17–74)	29 (17–73)
Età 16-≤25 anni. N (%)	752 (34.4)	344 (31.6)
Non caucasici	1453 (66.8)	742 (68.3)
Ispanici/latini, n (%)	1378 (63.2)	675 (62.0)
Identità di genere, n (%)		
Uomo cisgender	1697 (77.7)	846 (77.8)
Genere diverso	486 (22.3)	242 (22.2)
MTS, n (%)		
<i>Chlamydia trachomatis</i> o <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	391 (17.9)	217 (19.9)
Sifilide	84 (3.8)	43 (4.0)
Nessun test precedente per HIV, n (%)	597 (27.3)	306 (28.1)
Qualsiasi PrEP precedente, n (%)	515 (23.6)	249 (22.9)
Uso auto-riferito di stimolanti sessuali negli ultimi 12 mesi, n (%)	491 (22.5)	271 (24.9)

Figura 1 Disegno dello studio



CGMSM, cisgender gay and bisexual men who have sex with men; GNB, gender nonbinary individuals; TGM, transgender men; TGW, transgender women

Figura 2 Incidenza di HIV

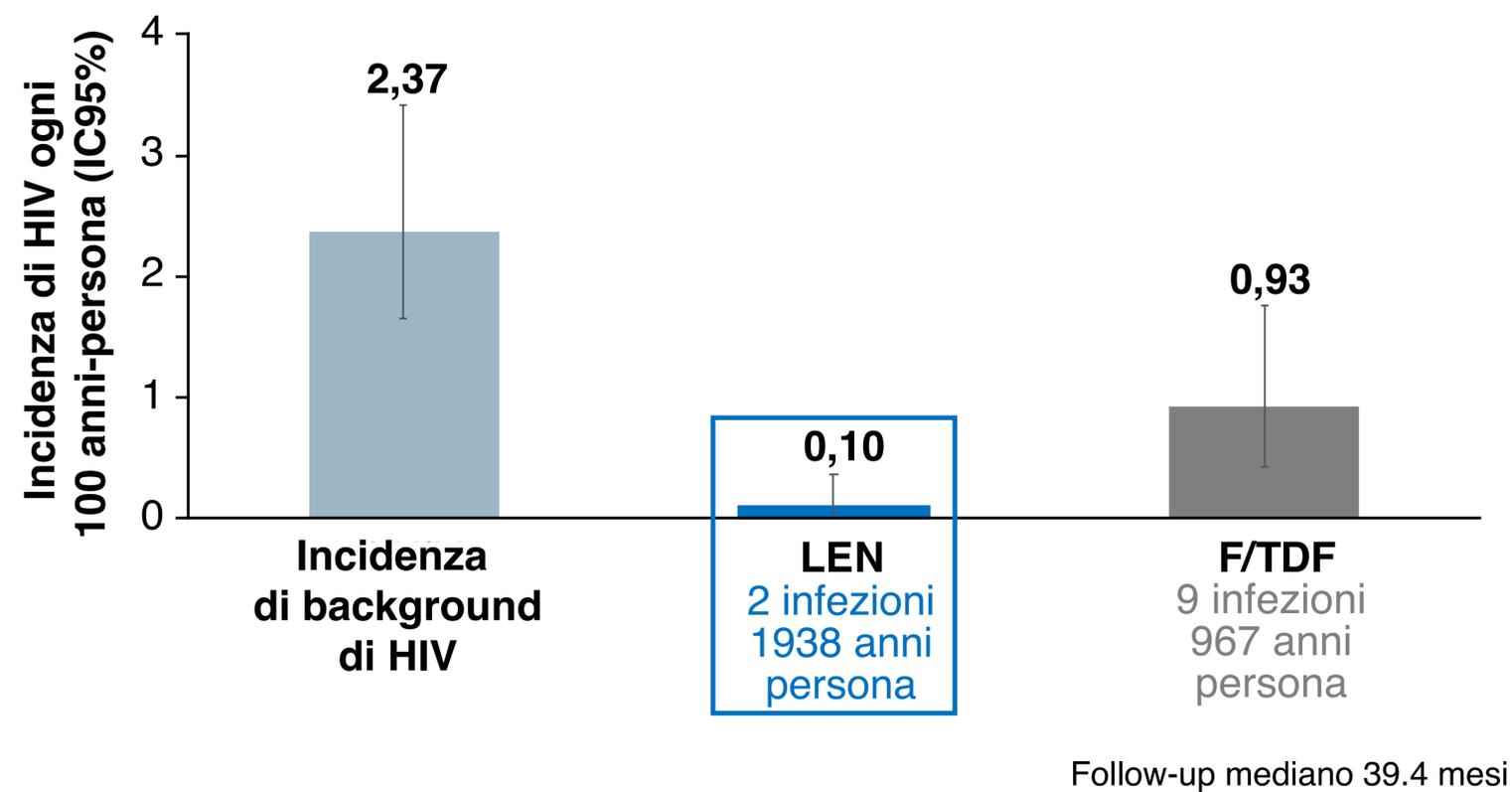
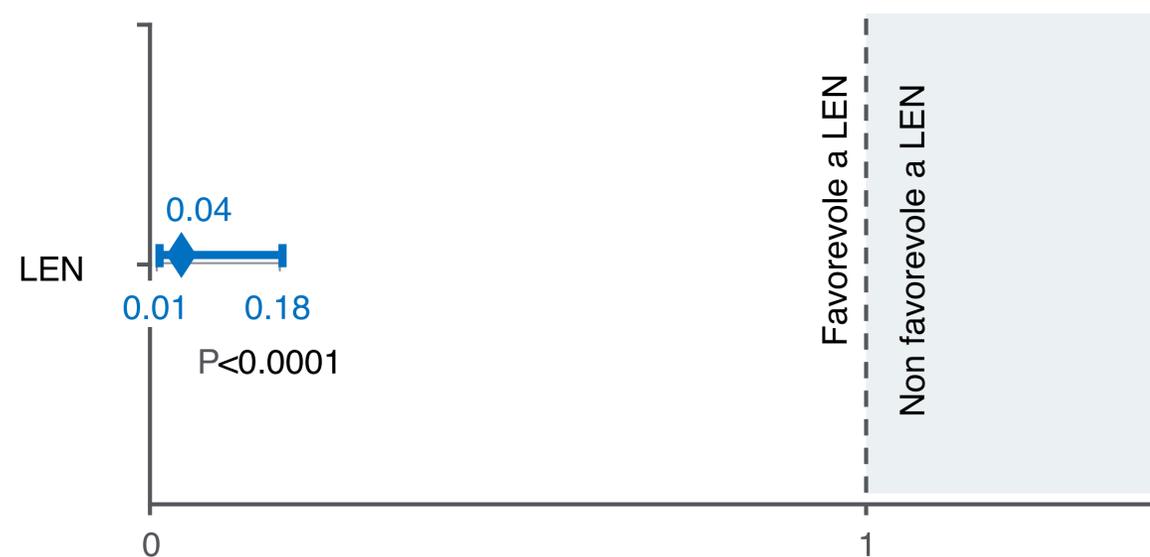


Figura 3 Rapporti di incidenza dell'HIV (IRR)



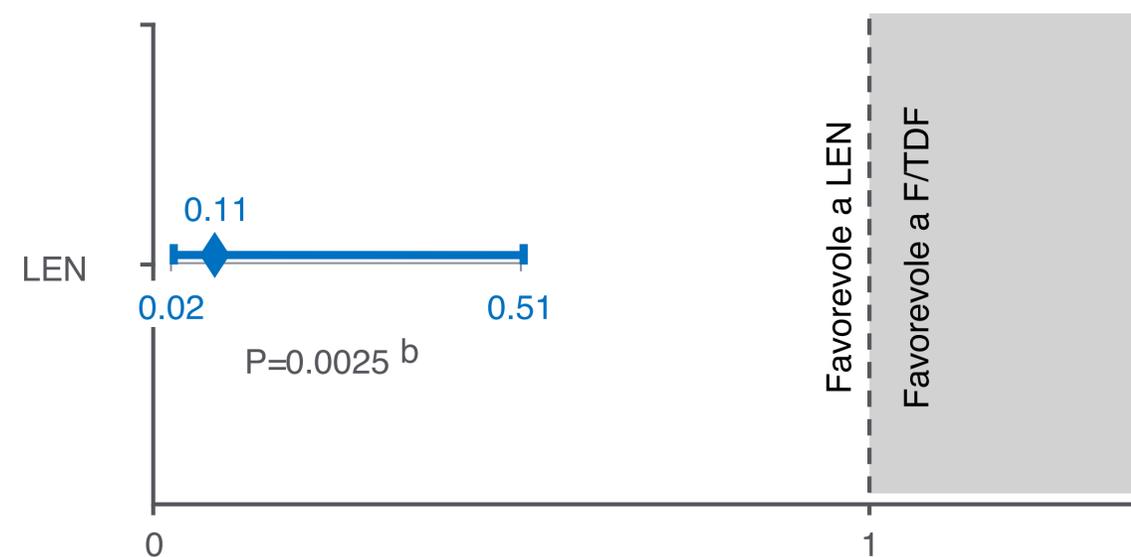
**Analisi primaria: rapporto di incidenza di HIV vs bHIV
LEN superiore a bHIV**



Rapporto di incidenza di HIV (IC95%)



**Analisi secondaria: rapporto di incidenza di HIV vs F/TDF
LEN superiore a F/TDF**



Rapporto di incidenza di HIV (IC95%)



Figura 4

Aderenza in base alle concentrazioni di TDF-DP nel 10% della coorte

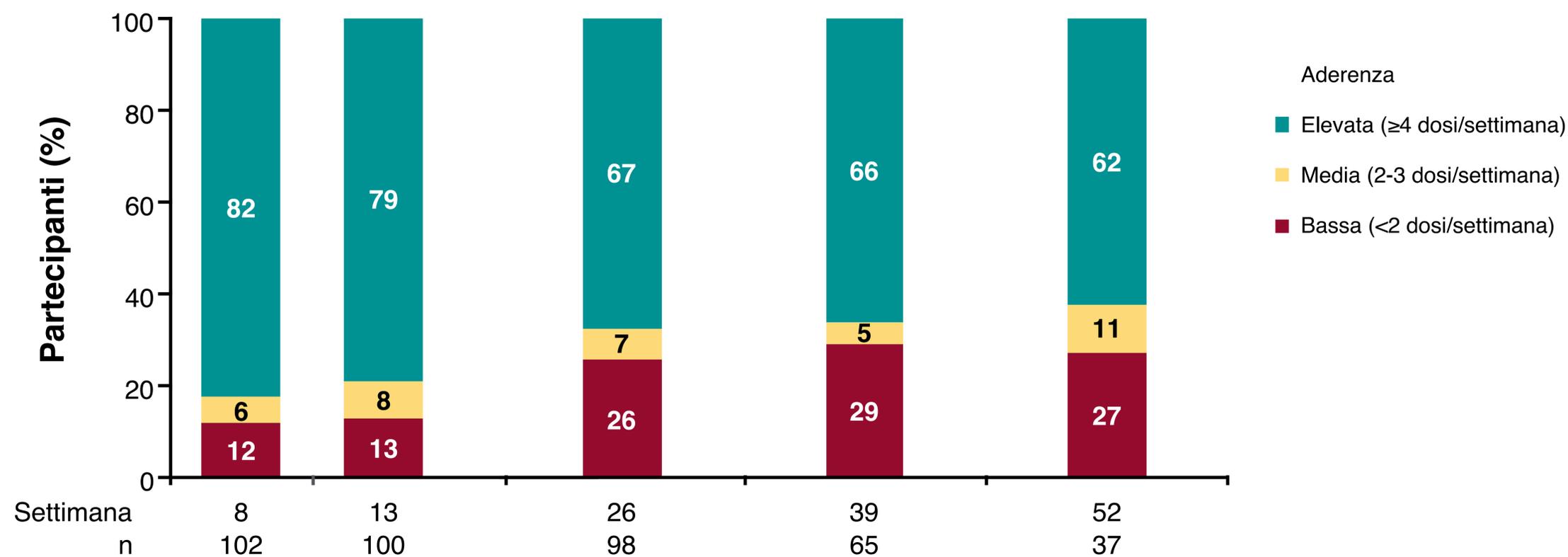


Tabella 2 Safety e tollerabilità



Eventi avversi, n (%)	LEN, n=2138	F/TDF, n=1088
Qualsiasi	1607 (74)	803 (74)
Grado ≥ 2	1173 (54)	594 (55)
Grado ≥ 3	91 (4)	65 (6)
Gravi AEs	71 (3)	43 (4)
Causa di interruzione del farmaco in studio	7 (<1)	7 (<1) ^b
Eventi avversi in $\geq 5\%$ dei partecipanti, n (%)		
Infezione del retto da chlamydia	289 (13)	128 (12)
Infezione gonococcica dell'orofaringe	283 (13)	119 (11)
Infezione gonococcica del retto	233 (11)	99 (9)
Infezione del tratto respiratorio superiore	148 (7)	77 (7)
Diarrea	146 (7)	75 (7)
Cefalea	119 (5)	76 (7)
Influenza	120 (5)	66 (6)
Sifilide latente	114 (5)	44 (4)
Nausea	89 (4)	67 (6)
Anomalie di laboratorio, n con ≥ 1 risultato post-basale		
Qualsiasi Grado ≥ 1 , n (%)	1822 (85)	937 (87)

4 decessi nel gruppo LEN e 2 decessi nel gruppo F/TDF, nessuno correlato al farmaco in sperimentazione

Figura 5 ISR

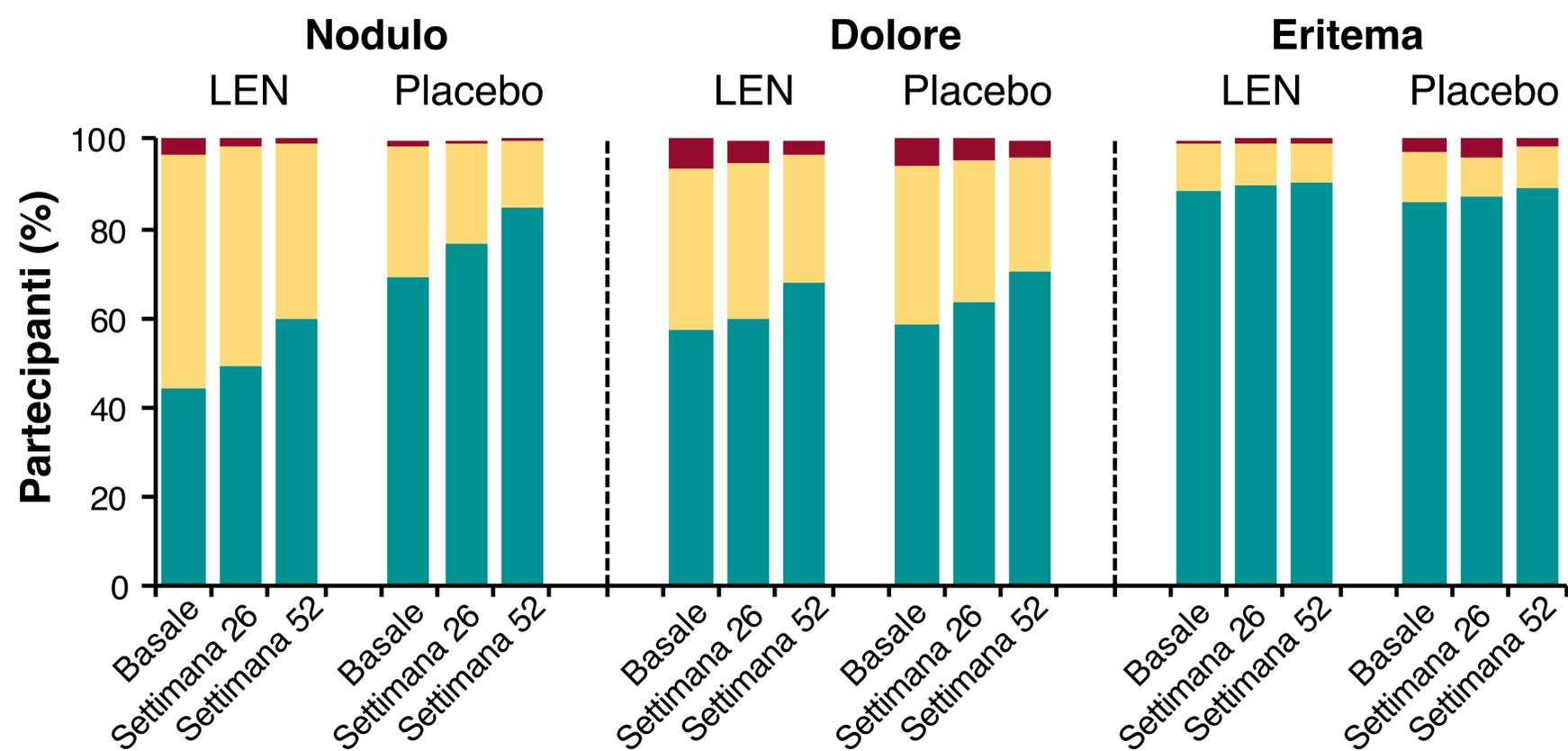


Figura 1

Rischio intra-partecipante di uno stadio di ipertensione più elevato

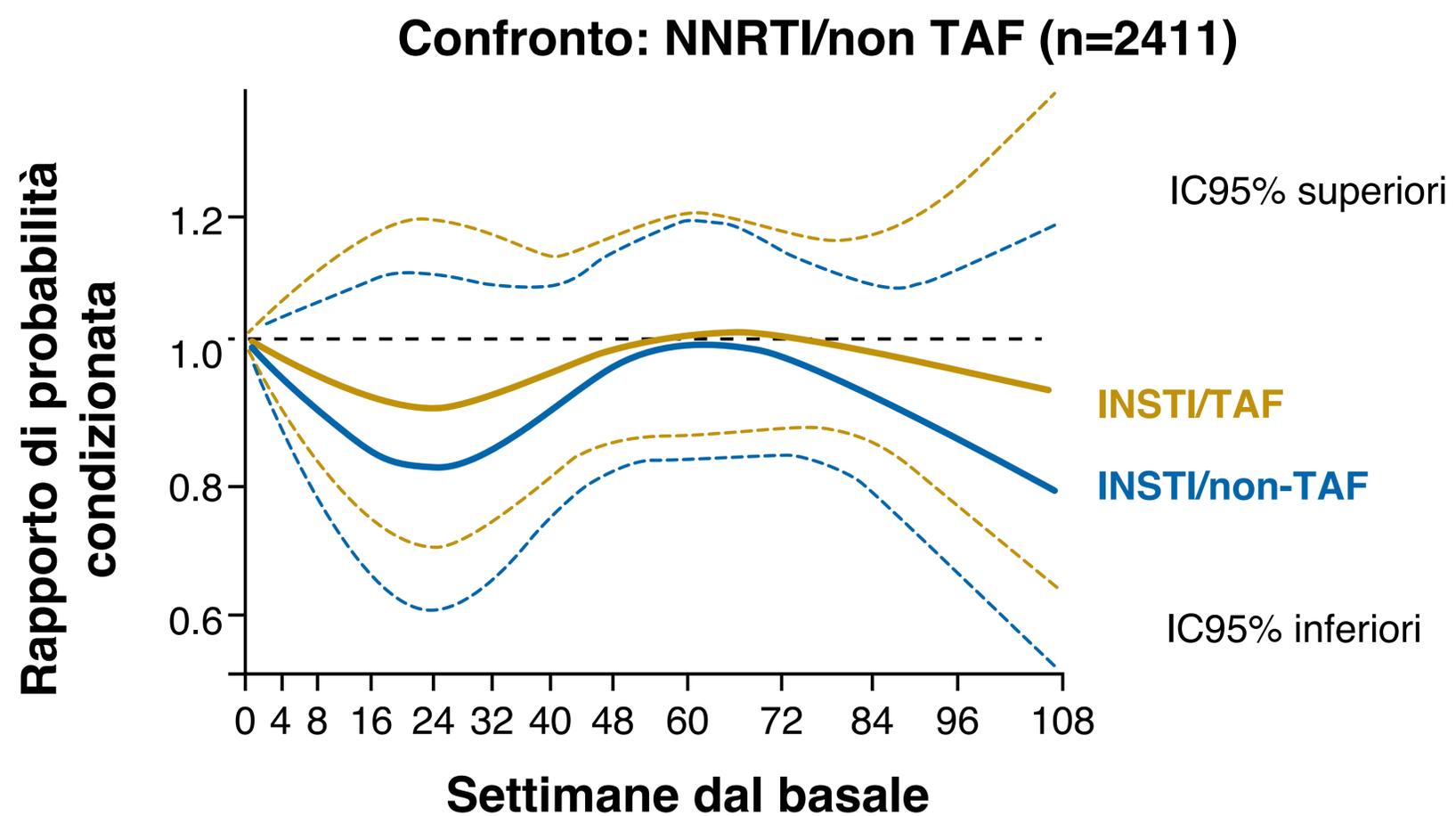


Figura 2

Eventi di ipertensione incidente nei partecipanti senza evidenza di ipertensione al basale

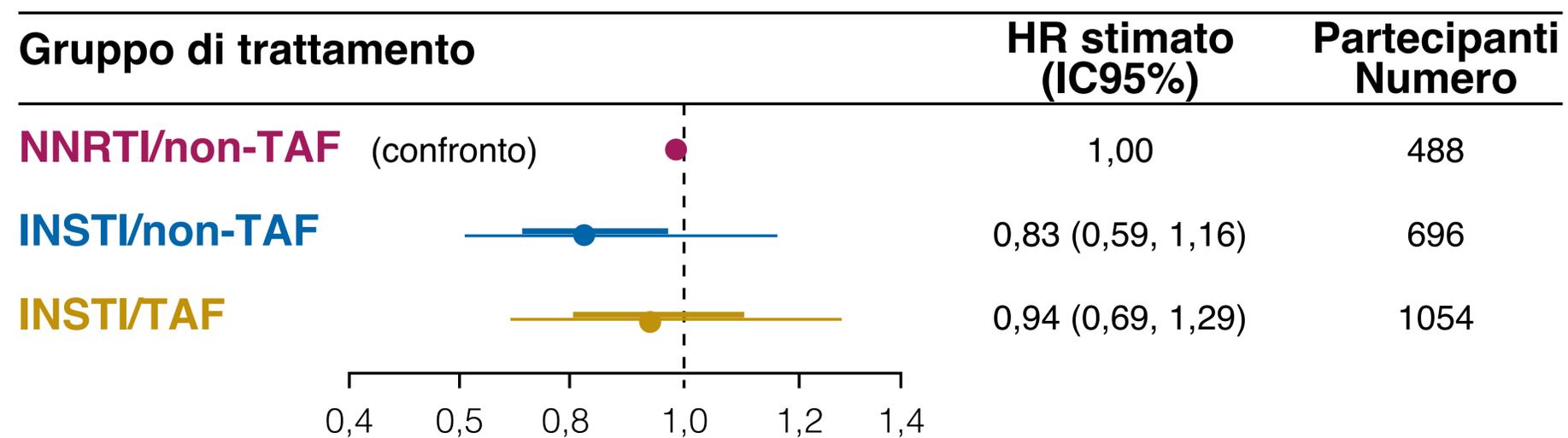


Figura 1

**Soppressione di HIV-1 RNA e di HBV DNA
fino alla settimana 144**

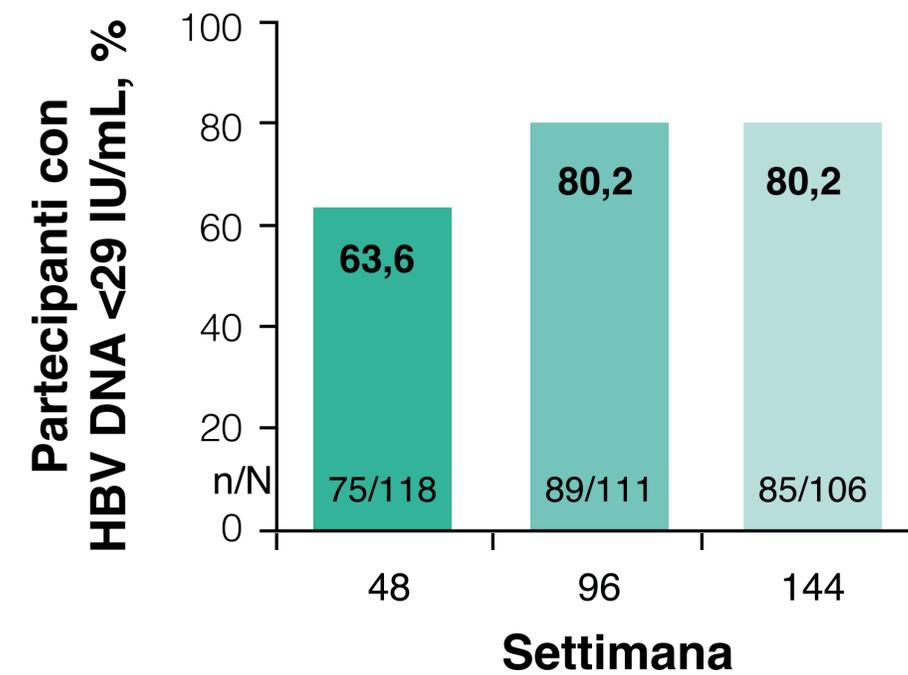
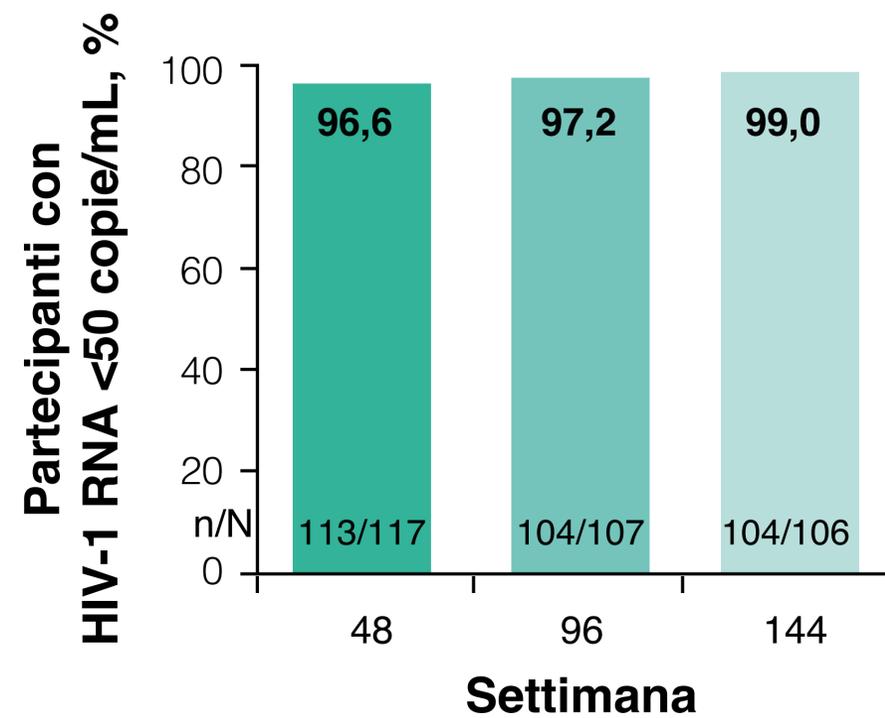


Figura 2

HBv: outcome fino alla settimana 144

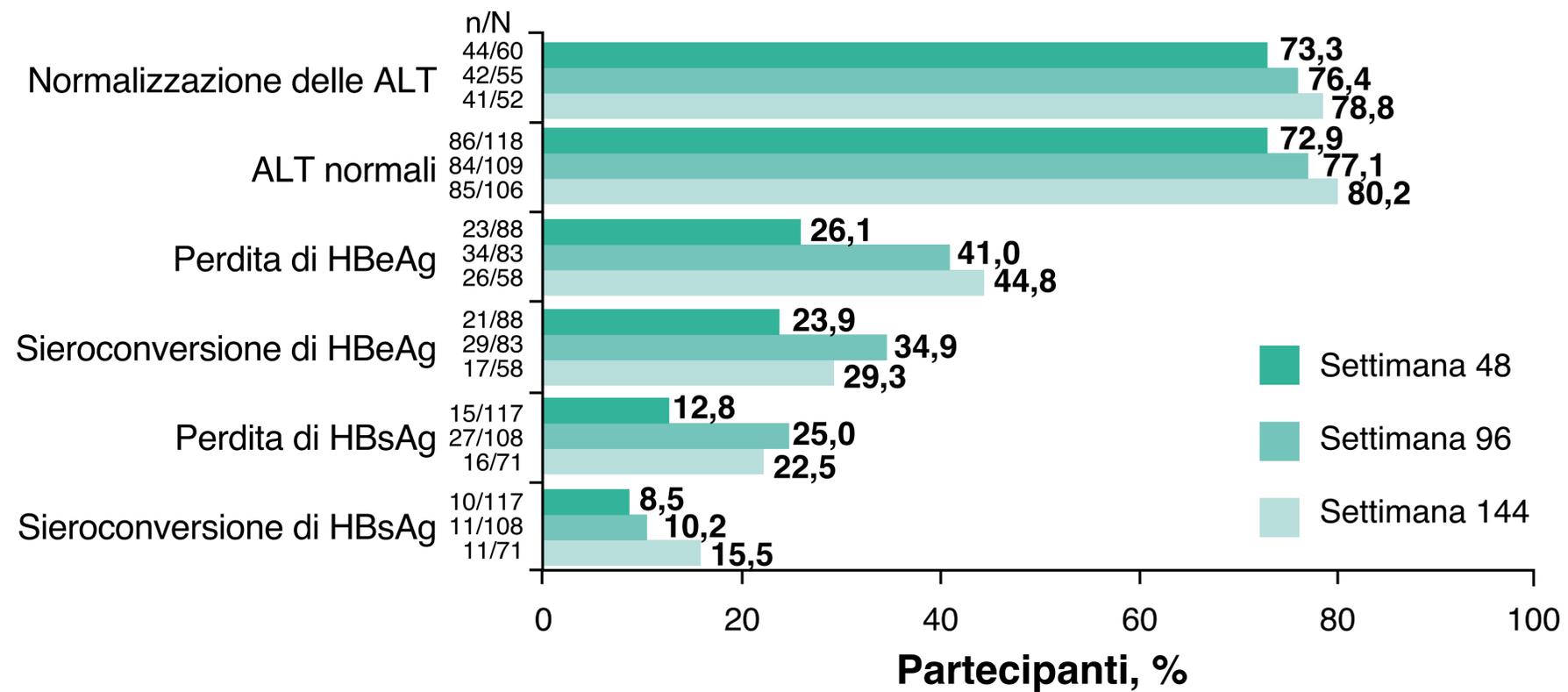


Tabella 1 Eventi avversi fino al termine dello studio



n (%)	B/F/TAF (n=121)
Qualsiasi evento avverso emergente dal trattamento	117 (97)
Eventi avversi emergenti dal trattamento relati al farmaco in studio	39 (32)
Qualsiasi evento avverso grave emergente dal trattamento	20 (17)
Eventi avversi gravi emergenti dal trattamento relati al farmaco in studio	1 (<1)
Interruzione del farmaco in studio per eventi avversi emergenti dal trattamento	1 (<1)
Morte	3 (2)

Figura 1

Variazioni del tasso di smaltimento del glucosio

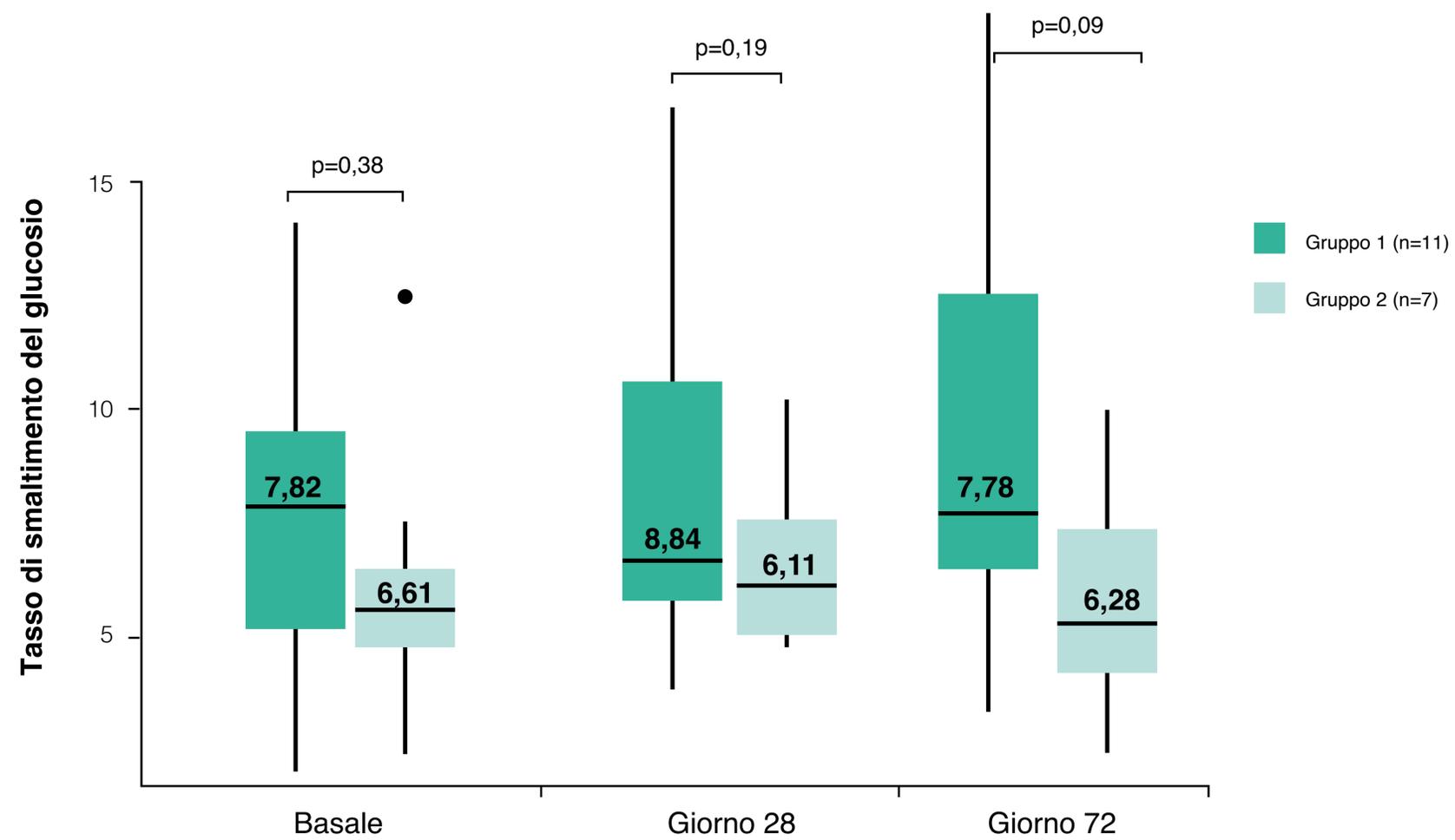


Tabella 1 Caratteristiche al basale

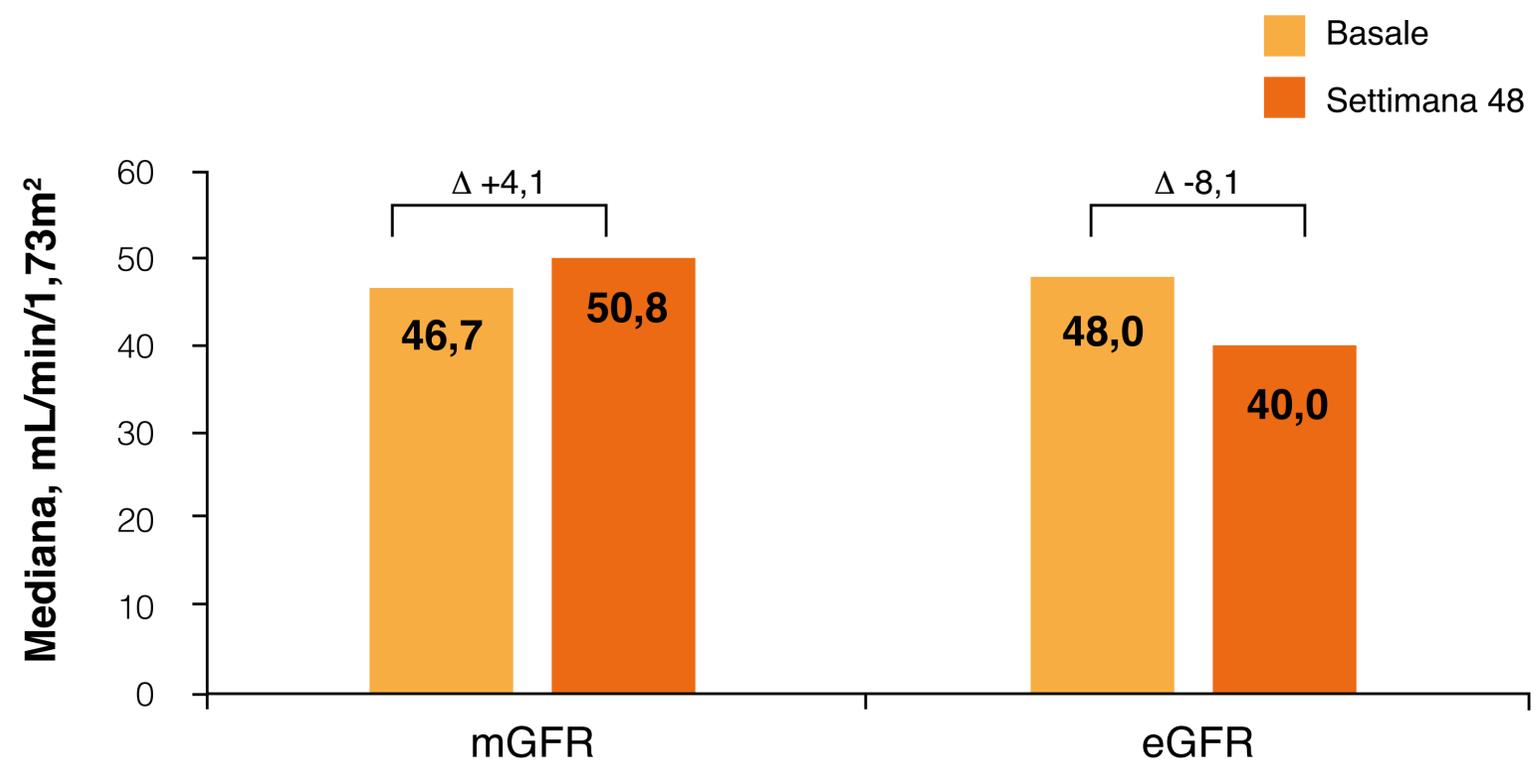


Parametri (mediana con IQR se non altrimenti specificato)	N=5
Età, anni	58 (48-66)
Maschi, n (%)	3 (60)
Conta CD4, cellule/mm³	312 (296-499)
Tempo dalla diagnosi di HIV, anni	13,9 (11,4-29,0)
Durata dell'ultima ART, anni	5,7 (5,1-8,9)
Tempo dal trapianto di rene, anni	5,9 (3,3-7,0)
Durata della soppressione virologica, anni	8,5 (6,6-15,2)
Immunosoppressori essenziali, n	
Ciclosporina/micofenolato mofetile/ tacrolimus/everolimus	1/3/1/2

IQR, scarto interquartile

Figura 1

Variazioni della funzionalità renale dal basale alla settimana 48



mGFR, velocità di filtrazione glomerulare misurata eGFR, stima della velocità di filtrazione glomerulare

Figura 1

Outcome metabolici alla settimana 144

