

«Best papers in infectious diseases 2023»

Infezione da HIV



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Cecilia Bassoli, Milano, 13 ottobre 2023

Efficacy, safety, and tolerability of switching to long acting cabotegravir plus rilpivirine versus continuing fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV, 12-month results (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial

Lancet HIV, 8 agosto 2023, Moti N Ramgopal et al.



Background

Terapia antiretrovirale efficace

- Riduzione progressiva di mortalità e morbidità nel paziente HIV, a patto di mantenere un elevato tasso di aderenza alla terapia (long-life)
- Tossicità a lungo termine della terapia, impatto psicologico

Cabotegravir + rilpivirina (CAB+RPV) long-acting (somministrazione ogni 2 mesi)

VS

Terapia giornaliera con bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide
(BIC+FTC+TAF)

→ Mantenimento della soppressione virologica di HIV-1



Fase di screening

n=837
(Nov 2020-Mag 2021)

- ≥ 18 anni
- In terapia con BIC+FTC+TAF con HIV-1 RNA < 50 copie/ml per ≥ 6 mesi prima dello screening

Fase di mantenimento

Bictegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamide giornaliero (n=227)

Cabotegravir + rilpivirina giornaliero per os (n=175)

Cabotegravir (600 mg) + rilpivirina (900 mg) IM ogni 2 mesi (n=166)

Cabotegravir (600 mg) + rilpivirina (900 mg) IM ogni 2 mesi (n=279)

Fase di estensione

Possibilità di switch (se HIV-1 RNA < 50 copie/ml) a cabotegravir + rilpivirina long acting IM ogni 2 mesi

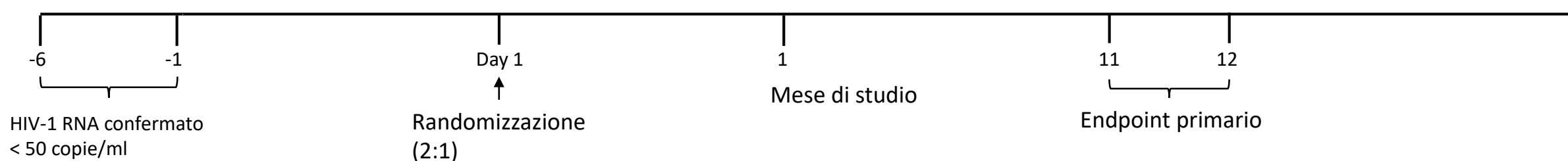


Figura 1. Trial design Studio di non inferiorità randomizzato, open-label, multicentrico, fase 3b



Outcomes

Endpoint primario di efficacia: mancata risposta virologica (HIV-1 RNA $\geq$ 50 copie/ml) dopo 11 mesi (SWI) o 12 mesi (OLI e gruppo BIC+FTC+TAF);

Endpoint secondari di efficacia:

- Soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/ml);
- Fallimento virologico confermato;
- Modificazioni nel numero tot. di CD4 rispetto al baseline dopo 11/12 mesi

Endpoint di sicurezza: incidenza e severità degli effetti avversi e anomalie laboratoristiche, numero di partecipanti che hanno interrotto il trattamento per effetti avversi, modificazioni dei parametri laboratoristici nel tempo.

Risultati

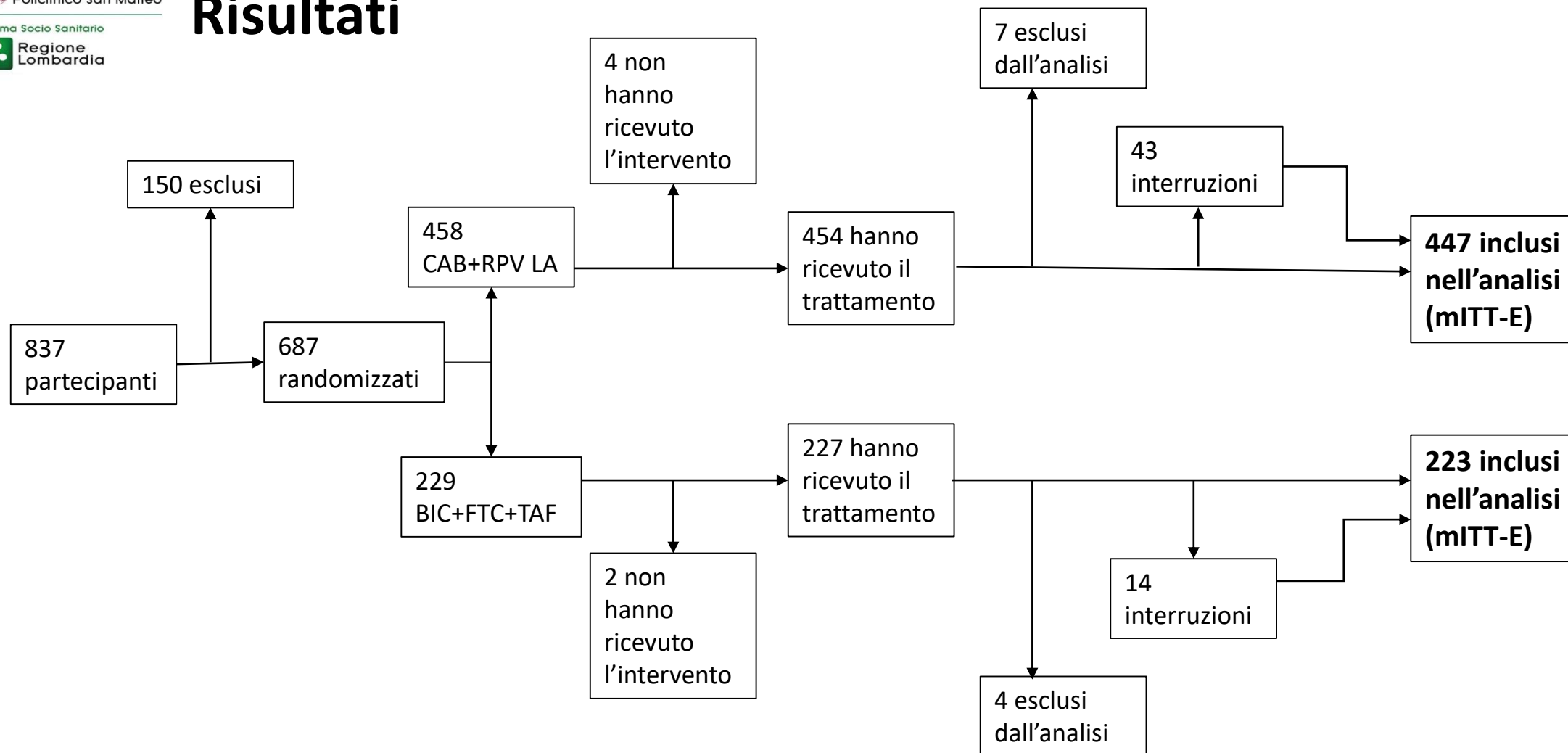


Figura 2. Profilo del trial

*mITT-E = modified intention-to-treat exposed



Caratteristiche	LA CAB + RPV (447)	BIC/FTC/TAF (223)
Età mediana, anni (range)	37 (18-74)	37 (18-66)
≥ 50 anni (%)	86 (19)	42 (19)
Genere F (%)	77 (17)	41 (18)
Etnia (%)		
Caucasica	307 (69)	156 (70)
Africana/Afro-americana	95 (21)	49 (22)
Asiatica	23 (5)	11 (5)
Altro	22 (5)	7 (3)
BMI mediano, kg/m ³ (range)	26.0 (23.2-29.4)	25.4 (23.4-29.6)
Durata della precedente terapia antiretrovirale mediana, anni	2.58	2.47
CD4, cellule per mm ³	649 (477-850)	640 (459-846)

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione (MITT-E) al baseline

ENDPOINTS DI EFFICACIA - 1

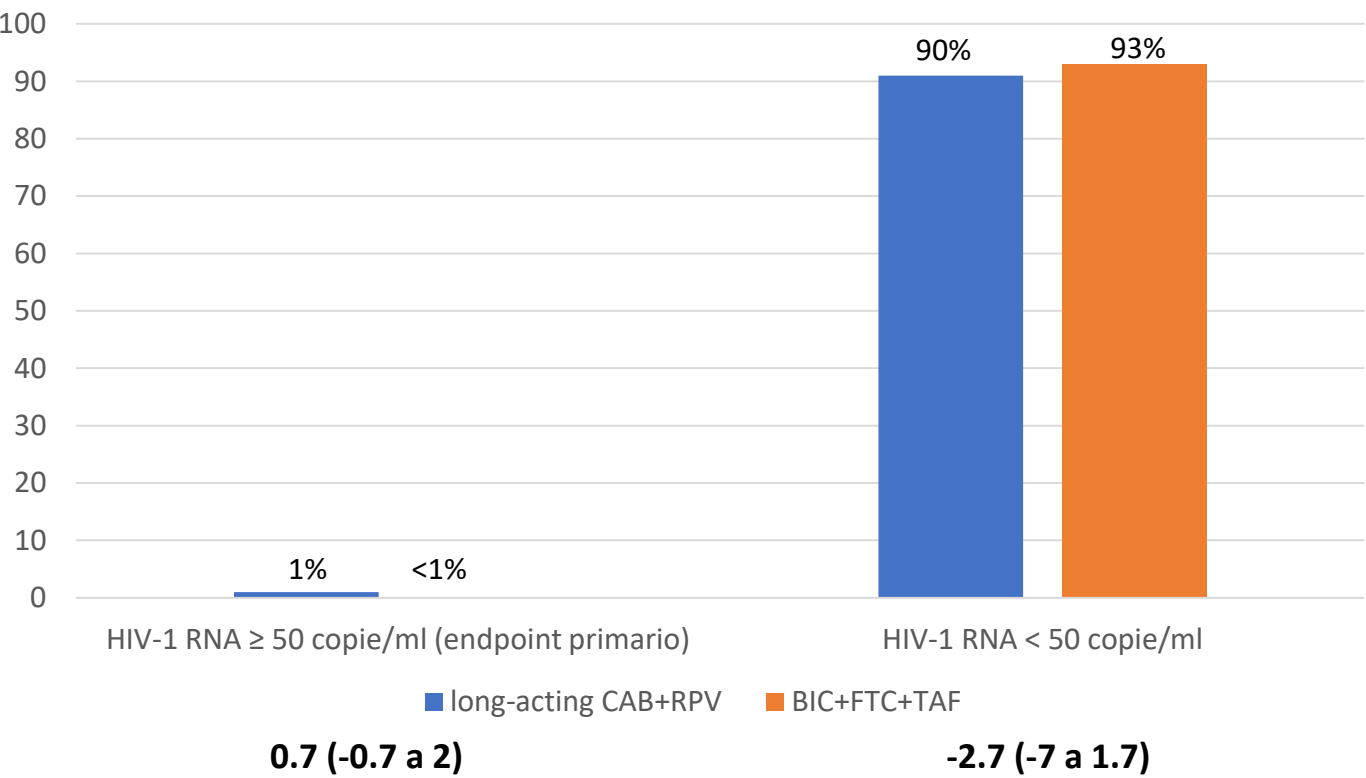


Figura 3. HIV-1 RNA plasmatico nei due gruppi con valutazione della differenza aggiustata ai mesi 11/12, non inferiorità stabilita con limite inferiore della differenza corretta in proporzione (intervallo di confidenza 95%) con margine 12%.

	LA CAB+RPV	BIC+FTC+T AF
Modifica numero CD4, mediana	39.0 (IQR - 91.0 a 141.0)	20.0 (IQR - 72 a 121)

Tabella 2. Endpoint secondario: variazione del numero di CD4 nei due gruppi.

ENDPOINTS DI EFFICACIA - 2

Partecipanti con CVF (mITT-E)							
S	BMI al baseline	SVF timepoint (mese)	HIV-1 RNA (copie/ml) SVF/CVF	RPV RAMs al baseline	INSTI RAMs al baseline	RPV RAMs SVF	INSTI RAMs SVF
M	21.5	6	1327/1409	No	No	M230L	Q148R
M	22.9	11	6348/419	No	G140G/R	K101E	G118R
Partecipanti con CVF (ITT-E)							
M	30.5	3	3797/928	(non valutabile)	(non valutabile)	E138E/K+ Y181Y/C	No

Tabella 3. Caratterizzazione dei pazienti con fallimento virologico confermato.

ENDPOINTS DI SICUREZZA

	LA CAB+RPV	BIC+FTC+TAF
Tot. Effetti Avversi (escluso ISR)	349 (77%)	172 (76%)
Correlati ai farmaci	90 (20%)	2 (<1%)
EA grado ≥ 3	42 (9%)	26 (11%)
Correlati ai farmaci	7 (2%)	0
EA interruzione della terapia	16 (4%)	2 (<1%)
Correlati ai farmaci	9 (2%)	0
EA severi	21 (5%)	15 (7%)
Correlati ai farmaci	3 (<1%)	0

Tabella 4. Valutazione dell'incidenza di effetti avversi nei due gruppi, compresa la correlazione all'utilizzo del trattamento.

- EA (escluso ISR) più comuni correlati ai farmaci: LA CAB+RPV → febbre, cefalea, astenia e diarrea;
BIC+FTC+TAF → incremento di peso e alterazioni funzionalità epatica
- Reazioni sito di iniezione (ISR): 1915 su 5925 iniezioni totali → 98% di grado 1-2, 10 pazienti hanno interrotto la terapia per ISR;
- 3 EA severi correlati a LA CAB+RPV: dolore al sito di iniezione (1), incremento transaminasi (2), infarto miocardico acuto in storia di cardiopatia (3)
- Un decesso nel gruppo BIC+FTC+TAF, non correlato al trattamento.



TOLLERABILITA' E ADESIONE ALLA TERAPIA

- 47% dei pazienti al baseline (BIC+FTC+TAF): timore della divulgazione status HIV, preoccupazione sull'assumere regolarmente la terapia, assumere quotidianamente la terapia ricorda lo status HIV;
- Soddisfazione maggiore nei pazienti LA CAB+RPV → maggior incremento della soddisfazione ai mesi 11-12 (incremento HIVTSQ score);
- 90% dei 425 partecipanti (gruppo LA CAB+RPV) hanno espresso preferenza per il trattamento long-acting, 5% per il trattamento giornaliero con BIC+FTC+TAF.



Discussione

- LA CAB+RPV ha dimostrato a 11-12 mesi elevata efficacia, non inferiore rispetto al trattamento giornaliero con BIC+FTC+TAF nel mantenere la soppressione virologica → 90% dei pazienti (403/447);
- Outcome simile sia nei pazienti con avvio immediato di LA iniettivo sia nei pazienti con oral lead-in (conferma trial FLAIR);
- CVF infrequente (<1%), 2 pazienti mITT-E nessuno dei quali presentava fattori di rischio (BMI > 30 kg/m³, HIV-1 subtype A6/A1, pre-esistente RPV RAMs);
- Percentuale simile di effetti avversi, con maggiori EA correlati al trattamento nei pazienti LA CAB+RPV → reporting bias?
- Incremento della soddisfazione nello switch a LA CAB+RPV



Conclusioni

- Terapia long acting con cabotegravir + rilpivirina ogni due mesi è risultata non inferiore (11-12 mesi) al continuare terapia giornaliera con bicitegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide nei PLWH con HIV-1 RNA soppresso;
- Switch efficace, ben tollerato e associato ad un incremento della soddisfazione al trattamento;
- Studio che pone importanti outcomes in termini sia di efficacia sia di salute correlata alla qualità della vita.



Sustained Viral Suppression With Dolutegravir Monotherapy Over 192 Weeks in Patients Starting Combination Antiretroviral Therapy During Primary Human Immunodeficiency Virus Infection (EARLY-SIMPLIFIED): A Randomized, Controlled, Multi-site, Noninferiority Trial

Clinical Infectious Diseases, 20 giugno 2023, Emily West et al.



Background

Nota tossicità a lungo termine della terapia antiretrovirale combinata:

- Riduzione dell'utilizzo di NRTIs → Dual therapy DTG+3TC, long acting CAB+RPV;
- Monoterapia con DTG: inferiorità rispetto alla cART in trials precedenti
 - Fallimento virologico associato ad avvio della ART ≥ 90 giorni dall'infezione acuta, CD4 nadir < 350 cellule/mm³, HIV-RNA al baseline e reservoir virale al baseline;
- Candidati migliori per il mantenimento della soppressione virale dopo switch a monoterapia con DTG: Pazienti che hanno avviato la cART durante l'infezione primaria → Non inferiorità dimostrata a 48 settimane.

L'avvio della cART durante l'infezione primaria da HIV-1 risulta in un ridotto HIV-1 reservoir di latenza
→ Valutare l'efficacia a lungo termine della monoterapia con DTG (192 settimane).



Disegno di studio

- Studio randomizzato, open-label, di non-inferiorità
- Pazienti con infezione primaria documentata da HIV-1

Infezione Acuta: ARS, immunoassay negativo o indeterminato in presenza di antigene p24 positivo e/o HIV-1 RNA, o documentata sier conversione con o senza sintomi nei precedenti 90 giorni¹

Infezione Recente: possibile ARS, immunoassay positivo, HIV-1 RNA rilevabile e avidità per gp-120 negativa, o documentata infezione acuta ma con accesso > 90 giorni¹

Criteri di inclusione: età ≥ 18 anni, nessun pregresso fallimento ART, nessuna precedente interruzione di trattamento, nessuna resistenza nota a INSTI, almeno 48 settimane di HIV-1 RNA < 50 copie/ml, HBsAg negativo.

Criteri di esclusione: gravidanza, allattamento, farmaci controindicati in associazione a DTG, pregressa intolleranza a DTG.

Obiettivi

Endpoint primario: non inferiorità (margine 10%) della monoterapia con DTG rispetto a cART a 48, 96, 144 e 192 settimane → Proporzione di fallimento virologico (≥ 2 misurazioni consecutive di HIV-1 RNA > 50 copie/ml in 14 giorni).

Endpoint secondari: modifica del numero di CD4, effetti avversi, variazione ponderale nella monoterapia con DTG, dimensioni del reservoir virale, occorrenza di blips viremici (50-400 copie/ml).



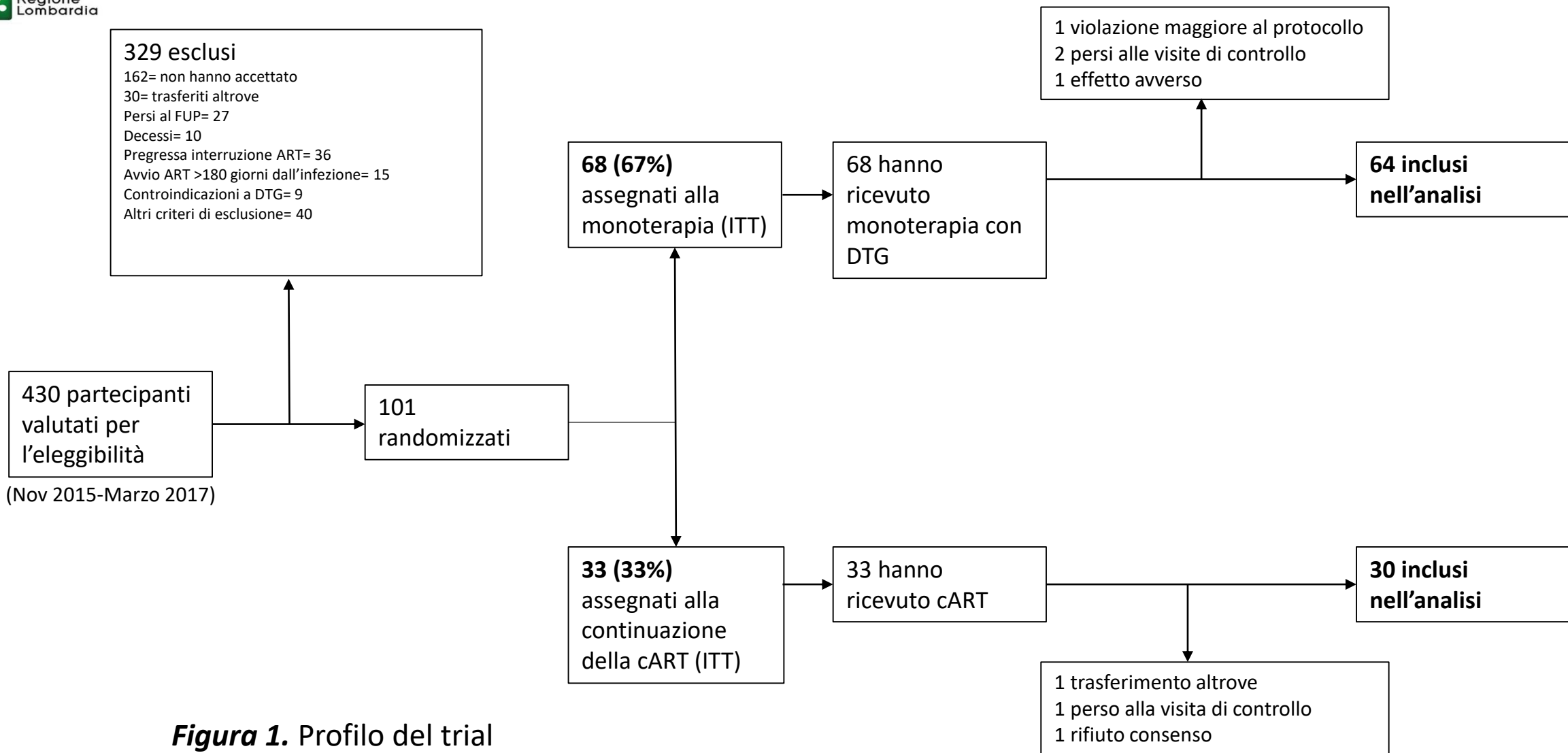


Figura 1. Profilo del trial



Caratteristiche	cART	Monoterapia DTG
Età mediana, anni (IQR)	43 (35.00-46.00)	42 (32.75-47.00)
Genere M (%)	32 (97.0)	65 (95.6)
Etnia (%)		
Caucasica	31 (93.9)	62 (91.2)
Africana/Afro-americana	1 (3.0)	4 (5.9)
Asiatica	0 (0.0)	2 (2.9)
Latina	1 (3.0)	0 (0.0)
BMI mediano, kg/m ³ (IQR)	24.16 (22.50-27.36)	23.74 (22.10-26.23)
Mediana giorni dall'infezione all'avvio della ART (IQR)	36 (29.00-113.00)	38 (27.50-73.00)
Mediana anni di ART prima dello studio (IQR)	3.27 (2.02-5.49)	3.81 (1.93-6.08)
CD4 al baseline, cellule per mm ³	669 (545-881)	730 (610-920)
CD4 nadir, cellule per mm ³	329 (269-442)	377 (263-496)

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione al baseline

Risultati – week 96

- Non inferiorità della monoterapia con DTG rispetto alla cART → 64/64 pazienti virologicamente soppressi vs 30/30 pazienti;
- 1 fallimento virologico nel braccio monoterapia, paziente poi escluso dallo studio (mancanza criteri di inclusione);
- 3 pazienti hanno interrotto lo studio in entrambi i gruppi:
 - DTG: 1 paziente per incremento ponderale, 2 pazienti per mancato follow up;
 - cART: 1 paziente per rifiuto del consenso, 1 paziente per mancato follow up, 1 paziente per trasferimento altrove.

Dopo la settimana 96 possibilità di switch alla monoterapia con DTG → **18 pazienti**



Risultati – week 192

→ Nessun fallimento virologico, 2 pazienti hanno interrotto lo studio (1 monoterapia, 1 cART)

Endpoints secondari:

	cART (33)	Monoterapia DTG (68)
Effetti avversi severi (%)	10 (30.3%)	17 (25%)
Correlati alla terapia	0	0
Interruzione e modifica della terapia per EA	5 (15.2%)	1 (1.5%)
Riduzione HIV-1 DNA reservoir (log10)	Da 2 a 1.78	Da 1.87 a 1.79
Blips, numero pazienti	3 (9%)	3 (4%)
Aderenza mediana alla terapia, (IQR)	99.62% (99.51-100.00)	99.79% (99.79-100.00)

Tabella 2. Principali endpoints secondari paragonati tra i due gruppi

- Incremento ponderale: visibile in entrambi i gruppi, nessuna differenza statisticamente significativa;
- Incremento di CD4 in entrambi i gruppi, nessuna differenza statisticamente significativa.



Discussione

- Ottima soppressione virologica nei pazienti che hanno avviato la terapia antiretrovirale durante l'infezione primaria da HIV-1;
- Linee guida più recenti: shift terapeutico ad un regime dual efficace, sicuro, limite dei costi e la tossicità della terapia antiretrovirale;
- La monoterapia con DTG è stata associata a fallimento virologico e sviluppo di resistenza a INSTI nei pazienti con infezione cronica da HIV-1;
- Fattori di rischio rilevanti
 - Ridotto nadir CD4
 - Elevato lasso di tempo tra la diagnosi di infezione e l'avvio della ART
 - Dimensioni maggiori del reservoir virale
- Partecipanti allo studio selezionati, senza fattori di rischio;
- Nessuna differenza significativa nella variazione nel tempo del reservoir virale → soppressione robusta della replicazione virale nella monoterapia con DTG;
- Tasso di effetti avversi simile tra i due gruppi → Sicurezza comparabile in un tempo protratto, con una minore interruzione di trattamento nel braccio della monoterapia (migliore tollerabilità);
- Incremento ponderale in entrambi i gruppi (dimostrato contributo del DTG).



Conclusioni

- Punti di forza dello studio: lunghezza del follow-up maggiore, caratterizzazione longitudinale delle dimensioni del reservoir di latenza virale;
- Limiti: fase di randomizzazione fino alla settimana 96, limitata generalizzabilità (popolazione estremamente selezionata);
- Importanza delle dimensioni del reservoir virale per l'outcome del trattamento nei PWH;
- Tendenza all'avvio rapido del trattamento a seguito della diagnosi, incrementa il numero di PWH con reservoir virale ridotto:
 - Necessità di definire appropriati cut-off (valori di HIV-1 reservoir)
 - Buoni predittori: DNA provirale $< 2.7 \log_{10}$ + CD4 nadir > 350 cellule/ μ l
- Robuste evidenze su efficacia, sicurezza e tollerabilità della dual therapy
 - Triplice terapia over-treatment in una significativa quota di pazienti
 - Ridurre il burden farmacologico anche in base alla stratificazione dei pazienti (reservoir virale, durata dell'infezione attiva prima dell'avvio della terapia).

Grazie per l'attenzione