



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova  
Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina Molecolare

### TESI DI LAUREA

Terapia di prima linea con inibitori delle  
integrasi in soggetti con infezione da HIV.  
Studio retrospettivo multicentrico dei pazienti  
arruolati nel periodo 1° gennaio 2020 - 31 luglio  
2023.

Relatore: Prof. Saverio Parisi

Correlatore: Prof.ssa Monica Basso

Laureando: Jaroslavs Romulis

## INDICE

<b>1 INTRODUZIONE .....</b>	<b>6</b>
1.1.1 HIV .....	6
1.1.2 EPIDEMIOLOGIA .....	7
1.1.3 VIE DI TRASMISSIONE.....	8
1.1.4 STRUTTURA DELL'HIV.....	8
1.1.5 CICLO VITALE DELL'HIV .....	9
1.1.6 DIAGNOSTICA VIROLOGICA.....	10
1.1.7 TEST DI RESISTENZA .....	11
1.1.8 MARCATORI DI MALATTIA .....	11
1.1.9 TERAPIA .....	12
1.1.10 INIBITORI DI INTEGRASI.....	14
1.2 BICTEGRAVIR.....	15
1.2.1 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE DI BIKTARVY .....	17
1.2.2 EFFICACIA E SICUREZZA DI BIKTARVY NEI PAZIENTI NAIVE .....	18
1.2.3 EFFETTI AVVERSI .....	19
1.3 DOLUTEGRAVIR .....	20
1.3.1 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE DOLUTEGRAVIR .....	20
1.3.2 EFFICACIA E SICUREZZA DI DOLUTEGRAVIR NEI PAZIENTI NAIVE .....	26
1.3.3 EFFETTI AVVERSI .....	28
1.4 DOLUTEGRAVIR E BICTEGRAVIR A CONFRONTO .....	29
<b>2 SCOPO DELLO STUDIO .....</b>	<b>31</b>
<b>3 MATERIALI E METODI .....</b>	<b>32</b>
<b>4 RISULTATI .....</b>	<b>34</b>
4.1 RISPOSTA A 6 MESI DI TRATTAMENTO .....	39
4.1.1 BIC/FTC/TAF .....	39
4.1.2 DTG/LAM .....	44
4.1.3 DTG/ABC/LAM.....	47
4.2 RISPOSTA A DODICI MESI DI TRATTAMENTO .....	53
4.2.1 BIC/FTC/TAF .....	53
4.2.2 DTG/LAM .....	59
4.2.3 DTG/ABC/LAM.....	62
4.3 RISPOSTA A 24 MESI DI TRATTAMENTO .....	66
4.3.1 BIC/FTC/TAF.....	66
4.3.2 DTG/LAM .....	68
4.3.3 DTG/ABC/LAM.....	69
<b>5 DISCUSSIONE .....</b>	<b>72</b>
<b>6 CONCLUSIONI .....</b>	<b>77</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>79</b>

## Riassunto

Background: L'HIV risulta essere un argomento cruciale nel contesto delle malattie infettive. La gestione dell'HIV si scontra con la variabilità genetica del virus che ne influenza la risposta alle terapie. Gli sforzi di ricerca hanno portato a progressi significativi nel trattamento dell'HIV, con lo sviluppo di terapie antiretrovirali in grado sia di sopprimere la replicazione virale sia di preservare la funzione immunitaria. Tra i farmaci più recenti per il trattamento dell'infezione da HIV figurano gli inibitori di integrasi, che sono antiretrovirali potenti e selettivi, con limitate interazioni con altri farmaci e un'alta tollerabilità, con ridotti tassi di interruzione del trattamento.

Scopo dello studio: questo studio retrospettivo multicentrico ha lo scopo di confrontare e valutare l'efficacia di bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato, dolutegravir/abacavir/lamivudina e dolutegravir/lamivudina, delle terapie che includono farmaci appartenenti alla classe degli inibitori di integrasi, come prima linea nel trattamento dell'infezione da HIV.

Materiali e metodi : Sono stati raccolti i dati relativi a 150 pazienti naïve in trattamento con una delle tre terapie in esame, in follow-up presso l'UOC Malattie Infettive dell'Ospedale di Treviso, l'UOC Malattie Infettive Ospedale di Mestre e l'UOC Malattie Infettive di Vicenza.

La raccolta dei dati è stata svolta analizzando le cartelle e i diari clinici cartacei associati ai pazienti e tramite l'utilizzo di programmi e database informatici.

I parametri valutati all'inizio del trattamento sono stati i dati anagrafici, l'eventuale presenza di anticorpi contro HCV e HBV, il numero assoluto di cellule CD4+ al nadir, il numero assoluto e il valore percentuale di cellule CD4+, il rapporto CD4/CD8, il livello di viremia e i risultati di eventuali test di resistenza effettuati. La raccolta dei dati riguardanti i livelli di viremia e i parametri immunologici è stata ripetuta con cadenza semestrale.

Risultati: I 150 pazienti reclutati per lo studio sono suddivisi in 102 pazienti trattati con BIC/FTC/TAF, 31 pazienti trattati con DTG/ABC/LAM e 17 pazienti trattati con DTG/LAM. In questa tesi vengono esposti e confrontati i risultati ottenuti dai pazienti a 6, 12 e 24 mesi dall'inizio del trattamento. In tutti i gruppi di trattamento è stato osservato un miglioramento dei parametri immunologici e una riduzione della viremia.

Conclusioni: I trattamenti con bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato, dolutegravir/abacavir/lamivudina e dolutegravir/lamivudina si sono dimostrati dei trattamenti di prima linea efficaci e tollerabili nei pazienti con infezione da HIV.

## Abstract

**Background:** HIV appears to be a crucial topic in the context of infectious diseases. The management of HIV collides with the genetic variability of the virus which influences its response to therapies. Research efforts have led to significant progress in the treatment of HIV, with the development of antiretroviral therapies capable of both suppressing viral replication and preserving immune function.

Among the latest drugs for the treatment of HIV infection are integrase inhibitors, which are powerful and selective antiretrovirals, with limited interactions with other drugs and high tolerability, with low treatment interruption rates.

**Aim of the study:** This multicenter retrospective study aims to compare and evaluate the efficacy of BIC/FTC/TAF, DTG/ABC/LAM and DTG/LAM therapies, which include drugs belonging to the integrase inhibitors class, as first-line treatments for HIV infection.

**Materials and methods:** Data were collected from 150 naïve patients treated with one of the three examined therapies, in follow-up at the Infectious Diseases Unit of Treviso Hospital, the Infectious Diseases Unit of Mestre Hospital, and the Infectious Diseases Unit of Vicenza Hospital. Data collection was performed by analyzing patient charts, paper clinical diaries, and using computer programs and databases. Parameters assessed at the beginning of treatment included demographic data, the potential presence of antibodies against HCV and HBV, the absolute number of CD4+ cells at nadir, the absolute number and percentage of CD4+ cells, the CD4/CD8 ratio, the viral load level, and the results of any resistance tests conducted. Data collection regarding viral load levels and immunological parameters was repeated every six months.

**Results:** The 150 patients recruited for the study, were divided into 102 patients treated with BIC/FTC/TAF, 31 patients treated with DTG/ABC/LAM and 17 patients treated with DTG/LAM. This thesis presents and compares the results obtained from patients at 6, 12, and 24 months from the initiation of treatment. In all treatment groups, an improvement in immunological parameters and a reduction in viremia were observed.

**Conclusions:** Treatments with bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate, dolutegravir/abacavir/lamivudine and dolutegravir/lamivudine proved to be effective and tolerable first-line treatments in patients with HIV infection.

# 1 Introduzione

## 1.1.1 HIV

La scoperta del Virus dell'Immunodeficienza Umana e la sua identificazione come agente eziologico dell'AIDS (Sindrome da Immunodeficienza Acquisita), condizione che compromette il sistema immunitario umano, lo rendono un argomento di rilevanza cruciale nel contesto delle malattie infettive.

L'HIV è stato identificato nel 1983<sup>1</sup> e dimostrato essere la causa dell'AIDS nel 1984,<sup>2</sup> in seguito all'osservazione di casi insoliti di infezioni opportunistiche come polmonite da *Pneumocystis carinii* e tumori in individui precedentemente sani quali sarcoma di Kaposi.<sup>3</sup> Dal punto di vista biologico si presenta in due specie: virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 e 2 (HIV-1 e HIV-2). Essi sono due retrovirus appartenenti alla famiglia dei Lentivirus. In termini di epidemiologia, al 2022 si stima che al mondo vi siano 39 milioni di persone infette da HIV.<sup>4</sup> Mentre le infezioni da HIV-2 rimangono confinate principalmente al continente africano, l'HIV-1 risulta essere il principale agente causante l'AIDS a livello globale.<sup>5</sup>

La trasmissione del virus dell'HIV avviene per via sessuale, per via verticale e per via ematica.<sup>6</sup> Esso utilizza un enzima chiamato trascrittasi inversa per convertire il suo RNA in DNA, consentendo l'integrazione del suo materiale genetico nel DNA delle cellule ospiti. Questo processo è cruciale per la replicazione virale e per la produzione di nuove particelle virali che possono diffondersi alle cellule circostanti, contribuendo alla progressione dell'infezione che ha un impatto diretto sul sistema immunitario, minando progressivamente il numero e la funzione dei linfociti T CD4+ fondamentali per la risposta immunitaria e aumentando la suscettibilità dell'organismo a infezioni opportunistiche. La storia naturale della malattia è caratterizzata da tre fasi consecutive di durata differente: la prima, di poco successiva all'infezione, è la sindrome retrovirale acuta durante la quale vi è una grande quantità di HIV nel sangue e un calo repentino dei linfociti T CD4+. Questa fase si manifesta con sintomi simil-influenzali quali febbre, mialgia, rash cutaneo e linfadenopatie entro 2-4 settimane dall'infezione. La seconda è la fase di infezione cronica da HIV (latenza clinica), che nei pazienti non trattati potrebbe durare dieci o più anni, in cui il virus è ancora attivo, continua a riprodursi nel corpo e potrebbe essere trasmesso nonostante la persona sia asintomatica. La terza

è la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) caratterizzata, per definizione, da una conta di linfociti CD4+ inferiore a 200 cellule/ $\mu$ L che predispone il soggetto a infezioni da parte di molti agenti patogeni con manifestazioni che interessano vari organi e allo sviluppo di tumori AIDS correlati quali sarcoma di Kaposi e linfomi a cellule B.<sup>7</sup> I pazienti che sviluppano l'AIDS non trattato hanno una prognosi di sopravvivenza da 1 a 2 anni.<sup>8</sup> La gestione dell'HIV si scontra con la variabilità genetica del virus che ne influenza la risposta agli agenti antiretrovirali e alle terapie. Gli sforzi di ricerca hanno portato a progressi significativi nel trattamento dell'HIV, con terapie antiretrovirali in grado sia di sopprimere la replicazione virale sia di preservare la funzione immunitaria. Attualmente nei paesi più ricchi si è ridotto sia il fallimento del trattamento del virus sia la resistenza acquisita ai farmaci, ma la trasmissione di virus resistenti ai farmaci non è diminuita nello stesso modo.<sup>9</sup>

### **1.1.2 Epidemiologia**

Nel 2022 la prevalenza globale di HIV è stimata essere di 39 milioni di individui, con un'incidenza di 1,3 milioni e 640000 decessi da cause HIV correlate. Al 2022 in Europa occidentale e nord America l'incidenza e i decessi da cause HIV correlate risultano in diminuzione rispettivamente del 23% e del 34% rispetto al 2010. È stimato che in Unione Europea il 92% degli infetti conosca il suo stato di infezione, di questi il 92 % è trattato con ART e il 97% risulta virosoppresso.<sup>10</sup>

In Italia nel 2021 sono state segnalate 1770 nuovi casi di infezione da HIV, con un'incidenza di 3,0 nuove infezioni ogni 100.000 individui, al di sotto della media stimata di 4,3 casi per 100.000 abitanti nei Paesi dell'Unione Europea, anche se va specificato che nel 2020 e nel 2021 il Registro Nazionale AIDS e la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV hanno risentito dell'epidemia da COVID-19 che potrebbe aver comportato una sotto diagnosi. La riduzione delle nuove diagnosi da HIV interessa tutte le modalità di trasmissione. Il 79,5% dei casi le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2021 sono maschi. Gli stranieri costituiscono il 29,2% del totale delle nuove diagnosi. Nel 2021 la fascia di età caratterizzata dall'incidenza più elevata è risultata essere quella compresa tra i 30 e i 39 anni seguita da quella tra i 25 e 29 anni. La trasmissione sessuale è responsabile della quota maggiore dell'incidenza, in ordine di frequenza vi sono i maschi che hanno rapporti sessuali con maschi (MSM),

maschi eterosessuali e femmine eterosessuali. In Italia nel 2021 la proporzione di nuovi casi di HIV che è stata attribuibile a trasmissione eterosessuale corrispondeva al 44% (27,2% maschi e 16,8% femmine. Vi è stato inoltre un aumento dei Late Presenters (soggetti che alla nuova diagnosi di HIV hanno una conta di linfociti T CD4+ inferiore a 350 cell/ $\mu$ l). Il 44,5% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV ha un numero di CD4 inferiore a 200 cell/ $\mu$ L e il 63,2% un numero di CD4 inferiore a 350 cell/ $\mu$ L.<sup>11</sup>

### **1.1.3 Vie di trasmissione**

Le vie di trasmissione dell'infezione in ordine di rischio sono la via parenterale, la trasmissione verticale e la via sessuale. La maggioranza delle nuove infezioni è attribuibile a rapporti sessuali non protetti da preservativo. Esse costituiscono l'83,5% delle segnalazioni, suddivisi in 39,5% MSM (maschi che hanno rapporti sessuali con maschi); 27,2% eterosessuali maschi; 16,8% eterosessuali femmine.<sup>11</sup> Le infezioni attribuibili al consumo di droghe per via iniettiva corrispondono al 12,3% del totale.<sup>12</sup>

### **1.1.4 Struttura dell'HIV**

I virus dell'immunodeficienza umana HIV appartengono al genere Lentivirus all'interno della famiglia dei Retroviridae, sottofamiglia Orthoretrovirinae. Sulla base delle caratteristiche genetiche e delle differenze negli antigeni virali, l'HIV è classificato nei tipi 1 e 2.<sup>13</sup>

Il virione dell'HIV ha una forma sferica, di circa 100 nanometri di dimensione. L'involucro virale è composto da un doppio strato fosfolipidico e, nelle particelle di virus mature, le proteine di superficie (gp120) e transmembrana(gp41). I trimeri di proteina di superficie gp120 sono ancorati alla membrana da trimeri della proteina transmembrana gp41. L'involucro copre la membrana del capsido esterno che è formata dalla proteina matrice (p17). Il capsido è assemblato a partire dalla proteina interna del capsido p24. All'interno del capsido si trovano due molecole identiche di RNA virale a singolo filamento lunghe circa 9 kb complessate a molecole degli enzimi virali DNA-Polimerasi RNA-dipendente (retrotrascrittasi), ribonucleasi H e integrasi.<sup>14</sup>



Il genoma codifica per tre geni maggiori gag, pol e env. Oltre a questi vi sono altri geni che codificano per proteine accessorie e regolatorie che in HIV-1 e HIV-2 cambiano e si organizzano diversamente. Il gene gag codifica per il precursore della proteina del capsid p24, della proteina di matrice p17, della nucleoproteina p7 che forma un complesso con l'RNA e della proteina p6 coinvolta nel rilascio delle particelle virali.

Pol codifica per la proteina precursore della proteasi p10 che è coinvolta nel clivaggio delle proteine precursore, la trascrittasi inversa (p51), la ribonucleasi H che cliva l'RNA in una doppia catena DNA/RNA per produrre DNA a filamento singolo e l'integrasi coinvolta nell'integrazione del materiale genetico virale nel cromosoma dell'ospite.

Il gene env codifica per il precursore delle proteine di superficie gp120, che media l'adesione del virus alla cellula bersaglio, e di gp41 che oltre ad ancorare gp120 è coinvolta nella fusione virale con la membrana cellulare. Il genoma è circondato ad entrambe le estremità da sequenze ripetute LTR. La sequenza LTR in 5' codifica per il promotore per la trascrizione dei geni virali.<sup>15</sup>

### **1.1.5 Ciclo vitale dell'HIV**

Il ciclo replicativo del virus è composto da diverse fasi. La prima fase inizia con l'adesione del virus alla cellula tramite le proteine gp120 codificate da env, permettendo alla proteina di legare il recettore CD4 sulla cellula ospite e interagire con il co-recettore. Il virus dell'HIV può essere classificato in base a quale co-recettore utilizza: sono chiamati R5 HIV quelli che utilizzano il recettore per le chemochine CCR5, X4 HIV quelli che legano il recettore per le chemochine CXCR4 mentre si chiamano R5X4 HIV quelli che legano entrambi i co-recettori. Salvo rari casi sono R5 HIV e R5X4 HIV quelli trasmessi tra individui, ed è raro che X4 HIV o R5X4 HIV siano quelli predominanti nelle fasi più avanzate dell'infezione.

Successivamente la proteina transmembrana gp41 penetra nella membrana cellulare, avvicinando la membrana della cellula a quella di HIV e promuovendone la fusione. Il passo successivo è l'entrata del core virale all'interno della cellula.<sup>16</sup>

Dopo l'ingresso del virus la DNA-Polimerasi RNA-dipendente virale produce DNA a doppio filamento a partire da RNA a filamento singolo. Questo viene

complessato all'integrasi e altre proteine e si sposta nel nucleo dove successivamente avviene l'integrazione del DNA retrotrascritto a partire dal RNA virale all'interno del cromosoma della cellula ospite tramite l'enzima virale integrasi che agisce rimuovendo due nucleotidi da entrambe le estremità 3' del DNA virale e successivamente creando due legami fosfodiesterici nel DNA ospite. Le estremità 3' del DNA virale sono unite alle estremità 5' del DNA della cellula formando un intermedio in cui le estremità 5' non sono unite al DNA dell'ospite. I passi successivi che comportano la formazione di un'integrazione stabile, con l'unione delle estremità 5' del genoma virale sono catalizzati da enzimi di riparazione dell'ospite.

A questo passaggio seguono la trascrizione dalle proteine virali Tat e Nef, che vengono trascritte e tradotte prima dell'integrazione, e la traduzione delle proteine virali producendo l'arresto del ciclo cellulare tra le fasi G2 e M.<sup>17</sup>

Infine, il clivaggio dei precursori molecolari catalizzato dalle proteasi permette la formazione di nuovi virioni e la loro fuoriuscita per gemmazione dalla cellula ospite.<sup>18 19</sup>

### **1.1.6 Diagnostica virologica**

Esistono tre tipi di test per rilevare l'infezione da HIV: test anticorpali che rilevano la presenza di anticorpi anti-HIV, principalmente con il metodo ELISA, test antigene/anticorpo che oltre a ricercare anticorpi con il metodo ELISA ricercano anche l'antigene p24, permettendo di rilevare il virus anche nel periodo finestra, quel lasso di tempo che intercorre tra l'evento di contagio e la sierconversione e i test NAT con cui viene evidenziata la presenza di materiale genetico del virus, effettuato solitamente utilizzando come metodica una PCR qualitativa.

In Italia la diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è basata su un test di screening basato sulla ricerca di anticorpi o con test di quarta generazione che ricerca antigene e anticorpo. La sensibilità e la specificità di questi test sono entrambe superiori al 99%.

La diagnosi deve essere confermata da un test basato su western blot (test di conferma).<sup>20</sup> Un test NAT può essere utilizzato per confermare la diagnosi qualora non fosse possibile basarsi su anticorpi specifici.

### 1.1.7 Test di resistenza

La capacità mutazionale del virus dell'HIV e la selezione di ceppi resistenti alla terapia operata da svariati farmaci antiretrovirali, comporta la necessità della valutazione del profilo di resistenza del paziente.

I test di resistenza sono considerati indispensabili per avere un corretto approccio terapeutico. Questi possono avere un approccio genotipico tramite sequenziamento Sanger o tramite sequenziamento di ultima generazione (NGS, next generation sequencing), oppure un approccio fenotipico. Questi test possono essere eseguiti usando come materiale il plasma oppure cellule mononucleari del sangue periferico (PBMCs) e permettono di avere informazioni sulla resistenza agli inibitori di trascrittasi inversa, inibitori di proteasi, inibitori di fusione e inibitori di integrasi. Inoltre, questi test danno informazioni riguardo al tropismo co-recettoriale del virus. Il test di resistenza agli inibitori di integrasi viene impiegato nei pazienti naïve per valutare un'eventuale resistenza indipendentemente dall'ART e nei pazienti che iniziano un INI.

Ogni test di resistenza va valutato alla luce di eventuali test precedenti e tramite algoritmi gestionali, tenendo in conto anche dati terapeutici, immunologici e di aderenza ed è comunque importante cominciare l'ART immediatamente e aggiustarla in seguito al ricevimento dei risultati del test di resistenze e, qualora si considerasse l'utilizzo di abacavir, del test HLA-B\*5701.<sup>21 22</sup>

### 1.1.8 Marcatori di malattia

Dalla scoperta del virus dell'HIV sono stati valutati molti marcatori virologici e immunologici per determinare la loro utilità come indicatori prognostici per la progressione clinica della malattia da HIV.<sup>23</sup>

Il marcatore virologico più utilizzato è la quantificazione della carica virale tramite la quantificazione delle copie di RNA virale a livello plasmatico, mentre ad oggi il marcatore immunologico maggiormente validato di recupero e il più forte predittore di progressione clinica è rappresentato dalla conta di linfociti CD4+. Tra i marcatori più utilizzati vi è anche la valutazione del rapporto CD4/CD8 e del valore % dei linfociti CD4+, che risultano entrambi marcatori utili per valutare la funzionalità del sistema immunitario, al fine di ottenerne una stima

migliore soprattutto in pazienti a rischio di avere uno scarso recupero della conta assoluta dei CD4+.

Attualmente la letteratura scientifica raccomanda di monitorare una combinazione di questi fattori nella valutazione della risposta alla terapia, della prognosi e della fase della malattia, nelle persone con infezione da HIV.<sup>21</sup>

### **1.1.9 Terapia**

La gestione dell'infezione da virus dell'HIV utilizza un approccio sfaccettato.

L'utilizzo di farmaci per il trattamento dell'HIV è chiamato terapia antiretrovirale (ART). Il primo di questi farmaci, approvato nel 1987 è stato l'inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa zidovudina e da allora sono stati sviluppati farmaci appartenenti a diverse classi che agiscono su quattro elementi fondamentali per il ciclo vitale del virus: ingresso, retrotrascrizione, integrazione del DNA virale e clivaggio proteico.

NRTIs: gli inibitori nucleosidici/ nucleotidici della trascrittasi inversa sono dei farmaci che svolgono la loro azione competendo con i deossinucleotidi naturali per essere incorporati in una catena di DNA virale in crescita. Poiché la forma attiva di queste molecole manca di un gruppo 3'-idrossile, ciò rende impossibile il legame 5'-3' con il nucleotide successivo. Questo comporta a un'interruzione della sintesi del DNA virale e l'arresto del ciclo vitale del virus.

NNRTIs: gli inibitori non nucleotidici/nucleosidici della trascrittasi inversa sono dei farmaci che agiscono legando direttamente l'enzima virale retrotrascrittasi portando all'inibizione del movimento dei suoi domini che risultano fondamentali per il processo catalizzato dall'enzima, impedendo quindi la sintesi di DNA a partire dal RNA virale.

PIs: gli inibitori di proteasi sono una classe di farmaci che agiscono interferendo con l'enzima proteasi. Questi farmaci impediscono il clivaggio proteico e quindi la maturazione dei precursori delle particelle virali tramite il blocco della proteasi virale.

Inibitori di fusione: questi farmaci agiscono sul primo passo del processo di infezione, andando ad interferire con il processo di fusione tra la membrana cellulare e quella virale e di conseguenza impedendo l'entrata del virione all'interno delle cellule del paziente.

InSTI: gli inibitori di integrasi, sono dei farmaci che bloccano l'azione dell'enzima integrasi virale, un enzima che ha il compito di inserire il genoma virale nel cromosoma della cellula infettata. Il blocco di questo processo blocca il ciclo replicativo del virus, in quanto la trascrizione e la sintesi delle proteine virali che sono operate da enzimi cellulari, vengono rese possibili dall'integrazione del DNA virale nel genoma della cellula ospite.

Antagonisti di CCR5: il farmaco blocca il corecettore CCR5 per prevenire l'ingresso virale.

Inibitori post-attaccamento: sono anticorpi monoclonali che bloccano CD4 sulla cellula ospite e impediscono il legame e l'entrata del virus nell'ospite, agendo su un passaggio che è precedente rispetto a quello su cui agiscono gli inibitori di fusione.

Potenziatori farmacocinetici: il meccanismo di azione di questi farmaci non è svolto bersagliando direttamente l'HIV ma bensì andando ad inibire l'enzima CYP3A4 dell'ospite, che è coinvolto nel metabolismo di molti farmaci, portando ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di altri farmaci ART. <sup>24</sup>

Attualmente la terapia HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy) rappresenta il principale approccio terapeutico per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV. Questi regimi cercano di interrompere la replicazione virale e rallentare la progressione dell'infezione.

Al giorno d'oggi nella pratica clinica, nella maggior parte dei pazienti, l'ART include due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa ('backbone') che vengono associati a un terzo farmaco, solitamente un inibitore del trasferimento del filamento integrasi (InSTI). Le associazioni abacavir/lamivudina (ABC/3TC), tenofovir alafenamide/emtricitabina (TAF/FTC), oppure tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC) rappresentano i backbone più raccomandati. All'interno della classe degli NRTI c'è abacavir. Il trattamento con abacavir offre il vantaggio di poter essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale senza la necessità di adeguare la posologia del farmaco, ma il suo utilizzo richiede il test di valutazione della presenza di HLA-B\*5701. Questo se presente può portare allo sviluppo di reazioni di ipersensibilità, che possono insorgere quando individui con complessi presentanti l'antigene legati a HLA B\*5701 legano abacavir. Una volta legato, il complesso viene alterato e viene quindi riconosciuto come estraneo dai linfociti citotossici. Questa interazione provoca il rilascio di citochine

infiammatorie che facilitano la risposta ipersensibile che quindi è controindicato in questi pazienti.<sup>25</sup>

Abacavir ha dimostrato di causare una risposta ipersensibile nel 5%-8% dei pazienti trattati.<sup>21</sup>

### **1.1.10 Inibitori di integrasi**

Gli inibitori di integrasi sono antiretrovirali potenti e selettivi, e sono tra i farmaci più recenti per il trattamento dell'infezione da HIV. Raltegravir (RAL), il primo tra questi, è stato approvato dall'FDA nel 2007 e risulta attualmente l'unico inibitore di integrasi che non è presente in una combinazione a dose fissa.

Elitegravir (EVG) è stato approvato nel 2012 ed è stato il primo INSTI a essere presente in un single tablet regimen. RAL e EVG sono farmaci della prima generazione di INSTI, questa è risultata efficace nel trattamento dell'infezione ma presenta come punti deboli una bassa barriera genetica e un altro grado di cross-resistenza tra i farmaci che appartengono a questa categoria.

I farmaci Dolutegravir (DTG) e Bictegravir (BIC) fanno parte degli INSTI di seconda generazione, creata per ovviare alle problematiche della precedente. Tra i vantaggi di questi farmaci sono inclusi le loro limitate interazioni con altri farmaci, elevati tassi di soppressione virologica e alta tollerabilità con ridotti tassi di interruzione del trattamento. Inoltre, hanno elevata barriera genetica alla resistenza e tendono a rimanere efficaci anche contro mutanti resistenti selezionati da INSTI di prima generazione.<sup>26</sup>

La mutazione più frequente che causa una cross resistenza tra INSTI di prima e seconda generazione è la sostituzione R263K, che causa un'elevata resistenza al trattamento con i farmaci EVG e RAL ma un basso livello di resistenza al trattamento con DTG. Nonostante questa mutazione aumenti la resistenza alla terapia, questo avviene a scapito di un'azione negativa sulla fitness del virus.<sup>27 28</sup>

L'INSTI più recente, cabotegravir (CAB), è presente come formulazione orale e come formulazione in cui è associato a Rilpivirina a lunga durata d'azione da somministrare intramuscolo ogni trenta o sessanta giorni, risulta approvato per il trattamento dell'infezione da HIV negli adulti come sostituto dell'attuale ART in individui che mantengono la soppressione virologica su un regime antiretrovirale stabile senza fallimenti del trattamento e nessuna resistenza nota ai suoi

componenti e per la profilassi pre-esposizione in individui a rischio di contrarre l'infezione da HIV-1.<sup>29 30</sup>

## 1.2 Bictegravir

Lo sviluppo di nuovi farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'HIV ha portato all'ideazione di regimi cosiddetti STR (single tablet regimen) nella terapia farmacologica dell'infezione. Tra questi regimi compare il Biktarvy, un farmaco di combinazione al cui interno sono presenti tre principi attivi differenti: il Bictegravir, ossia un inibitore delle integrasi di seconda generazione, l'Emtricitabina e il Tenofovir alafenamide, questi ultimi sono degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa dell'HIV. L'utilizzo del Biktarvy è stato approvato nel 2018 per il trattamento dell'infezione da HIV sia in pazienti naïve che in pazienti già precedentemente trattati con una terapia antiretrovirale differente e presentanti una viremia soppressa al momento dello switch terapeutico.

Il passaggio ad una terapia a base di Bictegravir comporta una semplificazione della terapia con miglioramenti nella compliance del paziente, i regimi STR sono generalmente maggiormente apprezzati dai pazienti data la riduzione ad una sola pillola giornaliera per la terapia farmacologica, una riduzione delle interazioni tra farmaci, la riduzione delle tossicità ad essi legate e, parlando di Biktarvy, l'indipendenza dell'assunzione del farmaco rispetto all'assunzione concomitante di cibo. Questo comporta un miglioramento generale della qualità terapeutica e semplicità di assunzione della terapia da parte del paziente non inficiando nell'efficacia del trattamento stesso nella soppressione della viremia del paziente. L'utilizzo del Biktarvy 50mg/200mg/25mg, composta da 50mg di Bictegravir, 200mg di Emtricitabina e 25mg di Tenofovir alafenamide, è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, sia in pazienti adulti che in pazienti pediatrici aventi un'età pari o superiore ai 2 anni e con un peso corporeo minimo di 25kg. Nel caso di pazienti con un peso corporeo inferiore ai 25kg ma superiore ai 14kg è stata formulato il Biktarvy 30mg/120mg/15mg, sempre in pazienti adulti o pediatrici con età superiore ai 2 anni.

A differenza dell'utilizzo della versione a dosaggio ridotto per pazienti con peso corporeo inferiore ai 25kg, non sussistono differenti dosaggi per pazienti con età

superiore ai 65 anni e/o presentanti una compromissione epatica definita come lieve o moderata (Child-Pugh di classe A oppure Child-Pugh di classe B).

Per quanto concerne i pazienti aventi una compromissione epatica di grado severo (Child-Pugh di classe C) non sono stati effettuati studi per la valutazione dell'efficacia/sicurezza del farmaco in questa popolazione; pertanto, il suo utilizzo non è raccomandato in soggetti con un Child-Pugh di classe C.

Più complesse risultano le indicazioni terapeutiche nei pazienti aventi insufficienza renale; in soggetti con un peso corporeo  $\geq 35$ kg e clearance della creatinina stimata  $\geq 30$  mL/min non sono necessari aggiustamenti di sorta nel dosaggio terapeutico, per individui adulti presentanti una nefropatia allo stadio terminale, definita da una clearance renale stimata  $< 15$  mL/min, sottoposti a emodialisi cronica, non è necessario un aggiustamento della dose di Biktarvy ma il suo utilizzo deve essere ponderato alla luce dei potenziali benefici confrontati con i potenziali rischi, rimanendo comunque generalmente evitato il suo utilizzo. Qualora venissero valutati come maggiori i benefici rispetto ai rischi è necessario somministrare il farmaco dopo il completamento del trattamento emodialitico durante i giorni di emodialisi. Differente è la situazione dei soggetti con clearance stimata della creatinina  $\geq 15$  mL/min e  $< 30$  mL/min, o soggetti con clearance stimata della creatinina  $< 15$  mL/min non sottoposti a dialisi cronica, nei quali il trattamento con Bictegravir non è raccomandato non essendo stata stabilita la sicurezza di questo trattamento farmacologico in tale popolazione. Nei quadri di pazienti aventi compromissione renale e peso corporeo  $< 35$  kg o pazienti con età inferiore ai 18 anni e nefropatia allo stadio terminale non esistono attualmente raccomandazioni posologiche a causa della mancanza di dati clinici sufficienti a formulare posologie adeguate a questa popolazione.<sup>31</sup>

Il Biktarvy, quindi, presenta un profilo farmacocinetico favorevole con una singola somministrazione giornaliera con ridotto pill burden per il paziente, poche restrizioni riguardanti soggetti con compromissioni epatiche lievi/moderata e/o compromissioni renale non severe. Queste caratteristiche danno al Bictegravir interessanti potenziali benefici nel trattamento dell'HIV-1 in molteplici classi di pazienti.



### 1.2.1 Proprietà farmacologiche di Biktarvy

Il Bicetegravir è un principio attivo con funzione antiretrovirale che agisce tramite l'inibizione dell'attività di strand transfer dell'integrasi virale, andando a legarsi al sito attivo dell'integrasi, bloccando l'integrazione del DNA virale nella cellula ospite, presentando attività farmacologica nei confronti sia dell'HIV-1 che dell'HIV-2. Il Tenofovir alafenamide, altro principio attivo presente in questo farmaco di combinazione, è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa analogo della 2'-deossiadenosina monofosfato. Risulta capace di permeare le cellule e, a seguito di attivazione intracellulare data da idrolisi a carico della catepsina A e successiva fosforilazione a metabolita attivo, inibire la replicazione dell'HIV tramite la sua incorporazione nel DNA virale, sia dell'HIV-1 che HIV-2, tramite l'interruzione della catena deossiribonucleotidica del virus; infine, il Tenofovir alafenamide presenta funzione farmacologica anche contro l'HBV. L'ultimo componente del Biktarvy, l'Emtricitabina, è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa e analogo della 2'-deossicitina. La sua funzione viene portata avanti a seguito di fosforilazione a Emtricitabina trifosfato, la sua forma attiva, la quale possiede attività antiretrovirale caratterizzata dall'inibizione della replicazione del virus tramite la sua incorporazione nel DNA virale neoformato dalla trascrittasi inversa. L'Emtricitabina si caratterizza da un'attività antiretrovirale sovrapponibile al Tenofovir alafenamide con azione su HIV-1, HIV-2 e HBV.

Ulteriori proprietà del BIC riguardano la sua velocità di assorbimento portante ad un picco di concentrazione tra le 2 le 2,4 ore, scarsa variazione dell'AUC (area sotto la curva concentrazione-tempo), che è del 24% sia nel caso di ingestione di cibo ad alto che basso contenuto di grassi presentando quindi una notevole differenza nei confronti del DTG il quale presenta una variazione rispettivamente del 33% e del 66% nel caso di ingestione concomitante di cibi a basso contenuto e alto contenuto di grassi.<sup>32</sup>

Il BIC presenta una farmacocinetica dose-dipendente con il vantaggio di una variazione del coefficiente Pk minore rispetto al DTG donandogli una farmacocinetica più facilmente prevedibile rispetto al DTG con vantaggio nella gestione della terapia farmacologica sia per il paziente che per il medico prescrittore. Infine, sia BIC che DTG, presentano entrambi un forte legame con le proteine plasmatiche che si attesta rispettivamente a >99% e 98.9% con un tempo

di dimezzato minore del DTG, 14 ore, rispetto alle 17,3 ore di tempo di dimezzamento del BIC.<sup>31 33</sup>

Per quanto concerne la via di clearance del farmaco, essa è maggiormente dovuta a metabolizzazione epatica a carico di UGT1A1 e CYP3A. La percentuale di eliminazione del farmaco nelle urine si attesta al 35% rappresentata in maggioranza dalla forma glucuronide di Bictegravir e altri metaboliti ossidativi in presenza minoritaria mentre l'escrezione renale della forma intatta del farmaco è circa dell'1% della dose assunta. La principale via di eliminazione risulta avvenire tramite le feci con il 65% del farmaco eliminato; questa percentuale viene rappresentata da varie combinazioni del farmaco comprendete parte di desfluoro-idrossi-BIC-cisteina-coniugato, parte di Bictegravir non modificato ed infine una componente di metaboliti ossidativi minori. La forma fosforilata del Tenofovir, il Tenofovir difosfato, viene eliminato primariamente per via renale ad opera di secrezione tubulare attiva e filtrazione glomerulare.<sup>34</sup>

Il terzo componente, l'Emtricitabina presenta una quota di escrezione dell'86% a carico delle urine e del 14% nelle feci. La quota urinaria è caratterizzata da tre metaboliti ossia un'ossidazione del gruppo tiolico dell'Emtricitabina, una coniugazione con l'acido glucuronico e, in quota maggiore, 9%, di 3'-solfossido diastereomeri.<sup>31</sup>

### **1.2.2 Efficacia e sicurezza di Biktarvy nei pazienti naive**

L'efficacia e la sicurezza di Biktarvy negli adulti infetti da HIV-1 e naïve al trattamento si basano sui dati raccolti da due studi randomizzati, in doppio cieco GS-US-380-1489 (n = 629) e GS-US-380-1490 (n = 645) a 48 settimane e a 144 settimane. Questi studi hanno coinvolto rispettivamente 629 e 645 soggetti. Sono presenti dati aggiuntivi di sicurezza e efficacia in adulti che hanno ricevuto Biktarvy per ulteriori 96 settimane dopo la 144 in una fase di estensione facoltativa di questi studi.

Nello studio GS-US-380-1489, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere un trattamento con Biktarvy: (bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide) o con Triumeq (abacavir 600mg/ dolutegravir 50mg/ lamivudina 300mg) una volta al giorno. Nello studio GS-US-380-1490, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere Biktarvy o dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamide (50 + 200/25 mg) una volta al giorno. In

questi studi l'89% dei soggetti era di sesso maschile e l'età media era 35 anni. Il valore medio al basale di RNA virale nel plasma era di 4,4 log<sub>10</sub> copie/mL, la conta media di linfociti T CD4<sup>+</sup> al basale era di 460 cellule/mm<sup>3</sup>, e l'11% dei soggetti aveva una conta di linfociti T CD4<sup>+</sup> <200 cellule/mm<sup>3</sup>

I dati a 48 e 144 settimane mostrano che Biktarvy è risultato non inferiore a Triumeq e a dolutegravir + emtricitabina/tenofovir alafenamide nel raggiungere la soppressione della viremia. L'incremento medio rispetto al basale nella conta dei linfociti T CD4<sup>+</sup> alla settimana 144 negli studi GS-US-380-1489 e GS-US-380-1490 era rispettivamente 288, 317 e 289 cellule/mm<sup>3</sup> nei gruppi aggregati B/F/TAF, abacavir/dolutegravir/lamivudina e dolutegravir + emtricitabina/tenofovir.

I pazienti con co-infezione da HIV/HBV trattati con bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide in questi studi, sono in numero limitato. Nello studio GS-US-380-1490, sono stati inclusi 8 pazienti con infezione concomitante di HIV e HBV randomizzati a ricevere Biktarvy. Alla settimana 48 7 pazienti erano soppressi sia per HBV-DNA che per HIV, con un valore HIV-1 RNA < 50 copie/mL e un paziente aveva dati sull'HBV DNA mancanti. Alla settimana 144 5 pazienti erano soppressi per HBV e avevano un valore di HIV-1 RNA < 50 copie/mL mentre tre pazienti erano stati persi al follow up della settimana 48, della settimana 72 e della settimana 120. In questi 8 pazienti, il profilo di sicurezza di Biktarvy risultava simile a quello osservato nei pazienti con monoinfezione da HIV-1. Nei pazienti con co-infezione da HIV/HBV l'interruzione della terapia con Biktarvy può essere associata a gravi esacerbazioni dell'epatite; pertanto, essi devono essere tenuti sotto osservazione per diversi mesi dopo l'interruzione, con un follow up sia clinico che laboratoristico.<sup>31</sup>

### **1.2.3 Effetti avversi**

I più frequenti effetti avversi dovuti alla terapia con Biktarvy sono la cefalea e la diarrea, effetti che entrambi si presentano nel 5% della popolazione trattata con questo farmaco, in percentuale appena inferiore si ritrova la comparsa di nausea nel 4% dei soggetti.

Altri effetti avversi comuni sono rappresentati dall'astenia, sogni anormali, depressione e capogiri con una frequenza attesa  $\geq 1/100$ . Frequenza nettamente

inferiore si riscontra negli effetti avversi non comuni ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ) tra i quali si presentano ansia, disturbi del sonno, anemia, idee suicidarie, disturbi gastrointestinali ed epatobiliare e patologie cutanee quali angioedema, orticaria e prurito. Gli effetti rari ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$ ) sono rappresentati dalla sindrome di Stevens-Johnson.

Ulteriori effetti indesiderati della terapia antiretrovirale comprendono la riattivazione immunitaria (comuni in tutti i tipi di CART), l'osteonecrosi nei pazienti aventi ulteriori fattori di rischio, l'aumento di peso e della glicemia e lipidemia.

Per quanto riguarda gravidanza ed allattamento non ci sono dati sufficienti su bicitegravir e tenofovir, mentre dati su oltre mille pazienti gravide esposte a emtricitabina indicano che essa non sia causa di tossicità fetale, neonatale o malformazioni.

È necessario porre attenzione all'utilizzo del farmaco nella popolazione pediatrica, compresa tra i 3 e i 12 anni, nella quale si è rilevata una riduzione del BMD  $\geq 4\%$  in tutti distretti corporei tranne nella testa. Tale riduzione non è imputabile alla componente di Bicitegravir del farmaco ma, piuttosto, al Tenofovir alafenamide. Tale riduzione non è invece stata rilevata nell'utilizzo nella popolazione avente età  $\geq 65$  anni.<sup>31</sup>

L'insieme di queste caratteristiche rende il Biktarvy un farmaco generalmente ben tollerato e con scarse reazioni avverse nella maggioranza dei pazienti nel quale viene scelto il Biktarvy come terapia di linea per il trattamento dell'HIV-1 e HIV-2.

### **1.3 Dolutegravir**

Dolutegravir è un inibitore di integrasi di seconda generazione. L'utilizzo di dolutegravir è stato approvato dall'EMA nel 2014, in combinazione con altri farmaci, per il trattamento dell'infezione da HIV, sia in pazienti naïve che in pazienti già precedentemente trattati con una terapia antiretrovirale.

#### **1.3.1 Proprietà farmacologiche Dolutegravir**

Il Dolutegravir è un principio attivo che agisce tramite l'inibizione dell'integrasi dell'HIV, andando a legare il suo sito attivo e bloccando la fase di strand transfer

del DNA retrovirale e impedendo quindi l'integrazione del DNA virale nel cromosoma dell'ospite, passaggio che risulta essere fondamentale per il ciclo replicativo del virus dell'HIV. Il dolutegravir è assorbito velocemente, il tempo necessario per il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima (T<sub>max</sub>) risulta essere di 1-3 ore successivamente all'assunzione della dose. La variazione dell'AUC dipende fortemente dal contenuto lipidico di cibo, con un aumento del 33% e del 66% nel caso di assunzione di un pasto rispettivamente a basso ed alto contenuto di grassi. Poiché questa variazione assume una rilevanza clinica nei pazienti con resistenza agli INSTI, questi soggetti devono assumere il farmaco con il cibo. Dolutegravir è un farmaco fortemente legato alle proteine plasmatiche (> 99%) indipendentemente dalla sua concentrazione. La frazione libera risulta aumentata nel caso il paziente presenti bassi livelli di albumina. La via di metabolizzazione principale del DTG è quella epatica da parte di UGT1A1, è in parte minore da parte di CYP3A, UGT1A3, UGT1A9, Pgp e BCRP. Il 53% della dose totale viene escreta nelle feci senza subire una precedente modificazione, il che è dovuto al mancato assorbimento del principio attivo oppure all'escrezione biliare del coniugato glucoronide. La percentuale del farmaco escreta nelle urine si attesta al 32% ed è rappresentata dall'etere glucuronidato di dolutegravir e in quota minore dai metaboliti N-dealchilato e da quello formato dall'ossidazione del carbonio benzilico. Il DTG risulta avere un tempo di dimezzamento di 14 ore.

Analizzando l'effetto di altri farmaci sulla cinetica di dolutegravir va sottolineato che devono essere evitati tutti i fattori che diminuiscono l'esposizione a dolutegravir nella classe di pazienti che hanno una resistenza alla classe degli inibitori di integrasi. Essi sono i farmaci che inducono gli enzimi UGT1A1, CYP3A, UGT1A3, UGT1A9, Pgp e BCRP. Tra questi fattori si possono citare esempio antiacidi contenenti magnesio/alluminio, integratori di ferro e calcio, multivitaminici e agenti inducenti, etravirina, nevirapina, tipranavir/ritonavir, rifampicina, erba di S. Giovanni, efavirenz e alcuni medicinali antiepilettici. Per quanto concerne l'effetto di dolutegravir sulla farmacocinetica di altri agenti, va sottolineato che non si prevede che esso abbia effetti sui substrati di CYP3A4, CYP2C9 e Pgp.

Dolutegravir è un inibitore del trasportatore per cationi organici 2 OCT2 e del trasportatore multidrug and toxin extrusion transporter 1 (MATE 1) sia in vitro che in vivo. L'assunzione di dolutegravir può aumentare le concentrazioni

plasmatiche dei medicinali per i quali l'escrezione è dipendente da OCT2 e/o MATE-1 come dalfampridina e metformina. OCT2 è responsabile dell'uptake della creatinina e della metformina a livello dei tubuli renali. In vivo, è stata osservata nei pazienti una diminuzione della clearance della creatinina del 10-14% e un aumento delle concentrazioni di metformina. Quindi è importante monitorare la funzionalità renale quando metformina viene co-somministrata con dolutegravir poiché può aumentare il rischio di acidosi lattica nei pazienti con compromissione renale moderata. Va preso in considerazione un aggiustamento delle dosi di metformina quando viene iniziato oppure interrotto il trattamento con dolutegravir. In caso di co-somministrazione di questi due farmaci va considerata una riduzione della dose di metformina. Dolutegravir risulta controindicato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo e in pazienti che assumono medicinali che sono substrati del (OCT2) inclusa la dalfampridina. Gli studi in vitro sull'attività antivirale di DTG in associazione con altri farmaci antivirali non hanno evidenziato nessun effetto antagonista tra dolutegravir e altri antiretrovirali: stavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc, raltegravir, adefovir e ribavirina.<sup>33</sup>

Il dolutegravir esiste in diverse formulazioni, da solo o combinato con altri principi attivi. Il medicinale contenente il singolo principio attivo si chiama Tivicay, il farmaco con l'associazione dolutegravir/lamivudina è distribuito sotto il nome di Dovato, mentre il STR, contenente Dolutegravir/lamivudina/abacavir si chiama Triumeq.

Tivicay, è presente in compresse con formulazione 10 mg, 25 mg, 50 mg contenenti dolutegravir sodio equivalente rispettivamente a 10 mg, 25 mg e 50 mg di dolutegravir. Il dosaggio di 50 mg una volta al giorno è indicato per il trattamento dell'infezione da HIV, sia negli adulti che nei pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 12 anni e con un peso corporeo di almeno 20 kg in associazione con altri medicinali antiretrovirali. Nel caso di pazienti pediatrici da 6 a meno di 12 anni e di peso corporeo di almeno 14 kg il dosaggio raccomandato è di 40 mg una volta al giorno.

Nel caso di pazienti che presentano resistenza alla classe degli inibitori di integrasi la dose raccomandata è di 50mg due volte al giorno. Una trattazione a parte meritano i ceppi virali con mutazione Q148+≥2 mutazioni secondarie da G140A/C/S, E138A/K/T, L74I poiché contro di essi l'attività di dolutegravir risulta considerevolmente compromessa. Quando si è in presenza di resistenza

documentata agli inibitori di integrasi che comprende la mutazione Q148 +  $\geq 2$  mutazioni secondarie da G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, può essere preso in considerazione un aumento della dose per i pazienti con limitate opzioni terapeutiche (meno di 2 agenti attivi) a causa della avanzata resistenza a più classi. In questi casi la dose raccomandata è di 100 mg compressa rivestita con film due volte al giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Tivicay è disponibile anche con una formulazione in compresse dispersibili per il trattamento di pazienti con un peso non inferiore ai 3kg e un'età di almeno 4 settimane. Non sussistono dosaggi differenti rispetto agli adulti per pazienti con età superiore ai 65 anni e/o presentanti una compromissione epatica definita come lieve o moderata (Child-Pugh di classe A oppure Child-Pugh di classe B). Per quanto concerne i pazienti aventi una compromissione epatica di grado severo (Child-Pugh di classe C) non sono stati effettuati studi per la valutazione dell'efficacia/sicurezza del farmaco in questa popolazione; pertanto, il suo utilizzo richiede cautela in soggetti con un Child-Pugh di classe C. Le indicazioni terapeutiche negli individui con compromissione renale classificabile come lieve, moderata o severa ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ , non in dialisi) non sono necessari aggiustamenti del dosaggio. Per soggetti sottoposti a emodialisi mancano dati clinici, ma non vi sono differenze attese nella farmacocinetica di questi pazienti. Le reazioni avverse più comunemente osservate durante il trattamento sono state nausea (13%), diarrea (18%) e cefalea (13%).<sup>33</sup>

Dovato 50 mg/300 mg è un farmaco in compresse contenenti 50 mg di dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravir e 300 mg di lamivudina, che risulta indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1, sia in pazienti adulti che in pazienti pediatriche aventi un'età pari o superiore ai 12 anni e con un peso corporeo minimo di 40kg senza resistenze note o sospette verso i farmaci appartenenti alla classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina.

Lamivudina è un farmaco, appartenente alla classe degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, che agisce attraverso il suo metabolita o 5'-trifosfato (TP), tramite l'incorporazione della forma monofosfato nel DNA virale, causando la terminazione della catena. Poiché lamivudina è un farmaco con un'attività contro HBV per il trattamento di pazienti co-infettati richiede l'aggiunta di un altro farmaco per il trattamento dell'epatite per l'elevato rischio di sviluppo di resistenze a lamivudina.

Mentre nei pazienti pediatrici con un peso inferiore ai 40 kg e un'età inferiore ai 12 anni non ci sono dati disponibili per stabilire la sicurezza e l'efficacia del farmaco, non esiste la necessità di utilizzare un dosaggio differente per pazienti anziani oltre i 65 anni di età e/o in pazienti con una compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica, corrispondente a Child-Pugh di classe A oppure Child-Pugh di classe B. Per quanto concerne i pazienti aventi una compromissione epatica di grado severo (Child-Pugh di classe C) non ci sono dati disponibili per la valutazione dell'efficacia/sicurezza del farmaco in questa popolazione; pertanto, il suo utilizzo richiede cautela in soggetti con un Child-Pugh di classe C.

Per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche nei pazienti aventi insufficienza renale lieve e moderata non sono necessari aggiustamenti del dosaggio terapeutico, mentre nei soggetti con una clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min l'utilizzo di Dovato è sconsigliato. Per quanto riguarda un confronto tra Dovato e la co-somministrazione di dolutegravir 50mg con lamivudina 300mg, la bioequivalenza viene raggiunta per la C<sub>max</sub> di dolutegravir e l'AUC di lamivudina, mentre la C<sub>max</sub> di lamivudina per Dovato risulta superiore del 32% rispetto a lamivudina, co-somministrata con DTG, e l'AUC di dolutegravir risulta superiore del 16% quando somministrato Dovato rispetto a DTG co-somministrato con lamivudina. Rispetto alle condizioni di digiuno la somministrazione di Dovato in concomitanza con un pasto ad alto contenuto di grassi ha aumentato del 21% C<sub>max</sub> e del 33% l'AUC di dolutegravir, e diminuito la C<sub>max</sub> di lamivudina del 30% ma questi cambiamenti non sono risultati clinicamente significativi. Dolutegravir e lamivudina risultano assorbiti rapidamente in seguito alla loro assunzione orale, il tempo necessario per il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima (T<sub>max</sub>) risulta essere di 2,5 ore per DTG e di 1 ora per lamivudina quando Dovato è somministrato a digiuno. Dolutegravir risulta un farmaco fortemente legato alle proteine plasmatiche (> 99%) indipendentemente dalla sua concentrazione, con un volume di distribuzione apparente di 17-20 litri, mentre lamivudina mostra una cinetica lineare quando somministrata a dosi terapeutiche e presenta una capacità limitata di legare le proteine plasmatiche. Lamivudina risulta eliminata principalmente in forma non modificata per via renale, con una clearance sistemica media di 0,32 litri/ora/kg con emivita di 18 -19 ore, ed il metabolismo risulta essere una via



minore di eliminazione, rendendo improbabile la sua interazione con il metabolismo di altri farmaci.<sup>35</sup>

Per quanto concerne Triumeq esso è un STR single tablet regimen, trattamento a singola pillola per il trattamento di pazienti con infezione da HIV. Il farmaco consiste in compresse contenenti 50mg di dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravir, 300mg di lamivudina e 600mg di abacavir, un NRTI metabolizzato nella forma attiva carbovir-TP (un analogo della guanosina) che è un substrato ed un inibitore competitivo della trascrittasi inversa dell'HIV-1e dell'HIV-2. La principale azione antivirale consiste nell'incorporazione della forma monofosfato nella catena di DNA virale causandone l'interruzione. Il trattamento con Triumeq è indicato per adulti e bambini con peso corporeo uguale o superiore a 25kg con infezione da virus dell'immunodeficienza umana. La dose raccomandata è di una compressa al giorno, mentre la formula in compresse dispersibili è disponibile per bambini che pesano più di 14 kg e meno di 25 kg. Prima di iniziare il trattamento deve sempre essere eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B\*5701 poiché abacavir non deve essere utilizzato nei pazienti in cui sia nota la presenza di questo allele poiché questi soggetti risultano sono a maggiore rischio di reazioni di ipersensibilità. Sia abacavir che dolutegravir sono associati a reazioni di ipersensibilità e non risulta clinicamente possibile determinare da quale principio attivo sia determinata una reazione, di conseguenza Triumeq deve essere immediatamente sospeso dopo una sospetta reazione di ipersensibilità e nessun medicinale contenente dolutegravir e/o abacavir deve essere mai più ripreso.

Non esiste la prova che sia necessario utilizzare un dosaggio differente per pazienti anziani oltre i 65 anni di età ma è richiesta cautela a causa della diminuzione della funzionalità renale associata all'età. Poiché abacavir risulta metabolizzato principalmente per via epatica e nei pazienti con una compromissione moderata o severa della funzionalità epatica, non ci sono dati clinici di sicurezza disponibili, Triumeq non risulta raccomandato in questa classe di pazienti. Per quanto concerne i pazienti aventi una compromissione epatica di grado lieve (Child-Pugh di score 5-6) il suo utilizzo richiede cautela ed uno stretto controllo, incluso il monitoraggio dei livelli plasmatici di abacavir. Per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche nei pazienti aventi insufficienza renale lieve e moderata non sono necessari aggiustamenti del dosaggio terapeutico, mentre nei

soggetti con una clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min l'utilizzo di Triumeq è sconsigliato. Uno studio di bioequivalenza ha dimostrato che la somministrazione di Triumeq è risultata bioequivalente alla somministrazione di dolutegravir come singolo componente associato a una dose fissa di abacavir/lamivudina. Dopo l'assunzione orale di Triumeq l'assorbimento di dolutegravir, abacavir e lamivudina è rapido, con un raggiungimento della C<sub>max</sub>, in un tempo di 2-3 ore, 1,5 ore e 1 ora rispettivamente. L'effetto dell'assunzione di Triumeq in concomitanza con un pasto ad alto contenuto di grassi rispetto all'assunzione a digiuno è stato un aumento della AUC plasmatica di dolutegravir del 48% e una diminuzione del 23% della C<sub>max</sub> di abacavir. Questi dati indicano che la terapia con Triumeq può essere presa indipendentemente dall'assunzione di cibo. Il legame con le proteine plasmatiche risulta molto alto nel caso di dolutegravir, lineare a concentrazioni terapeutiche per lamivudina e di grado basso-moderato (49%) per abacavir.

Per quanto riguarda la via di eliminazione, lamivudina risulta eliminata principalmente in forma non modificata per via renale, con una clearance sistemica media di 0,32 litri/ora/kg con emivita di 18 -19 ore, ed il metabolismo risulta essere una via minore di eliminazione. Abacavir ha un'emivita media di 1,5 ore ed è escreto nelle urine in forma non modificata per una quota pari al 2%, mentre il 66% della dose somministrata è eliminata per via renale dopo essere stato metabolizzato principalmente dall'alcool deidrogenasi e da UGT, in acido 5'-carbossilico e del 5'-glucuronide. La porzione rimanente è eliminata tramite le feci. Triumeq essendo una singola pillola a base giornaliera presenta un ridotto pill burden per il paziente.<sup>36</sup>

### **1.3.2 Efficacia e sicurezza di dolutegravir nei pazienti naive**

L'efficacia di dolutegravir (DTG) nei pazienti naive al trattamento è stata analizzata negli studi SPRING 1 e 2, SINGLE e lo studio in aperto, randomizzato e con controllo attivo FLAMINGO. Questi studi, che hanno incluso oltre 2.000 pazienti, hanno confrontato dolutegravir con efavirenz, raltegravir e darunavir/ritonavir. GEMINI-1 e GEMINI-2 due studi identici, di non inferiorità, a 148 settimane, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco documentano l'efficacia di dolutegravir in associazione con lamivudina (Dovato) negli adulti.

Nello studio SPRING-2, sono stati randomizzati 822 pazienti che hanno ricevuto dolutegravir 50 mg una volta al giorno oppure raltegravir (RAL) 400 mg due volte al giorno, entrambi cosomministrati con ABC/3TC o TDF/FTC. Dolutegravir è risultato non inferiore a raltegravir a 48 e 96 settimane (soppressione virale nell'81% dei pazienti vs 76%)

Lo studio SINGLE ha randomizzato 833 soggetti in due gruppi, confrontando coloro che hanno ricevuto almeno una dose di dolutegravir 50 mg una volta al giorno con l'associazione a dose fissa abacavir-lamivudina (dolutegravir + ABC/3TC) con il gruppo che è stato trattato con associazione a dose fissa efavirenz (un NNRTI) tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). In questo studio il trattamento con DTG è risultato superiore a quello con efavirenz mantenendo alla settimana 48, 96 e 144 un migliore controllo della viremia e una migliore variazione media dei CD4+. Il tempo mediano di soppressione virale era più breve (28 giorni vs 84).

Nello studio FLAMINGO che ha incluso 484 pazienti che hanno ricevuto DTG 50 mg una volta al giorno o darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg una volta al giorno, somministrati entrambi con abacavir/lamivudina o enofovir/emcitabina. Il controllo della viremia è stato migliore nei soggetti trattati con DTG rispetto a quelli trattati con DRV sia a 48 che a 96 settimane

Gli studi SINGLE e FLAMINGO hanno confermato la superiorità di dolutegravir mentre SPRING ne ha confermato la non inferiorità. Questo ha rafforzato la visione di dolutegravir come farmaco di prima scelta nei pazienti naïve al trattamento, accompagnato dai backbone abacavir/lamivudina o tenofovir/emtricitabina.<sup>37</sup>

Gli studi identici GEMINI 1 e GEMINI 2 a 148 settimane, randomizzati, in doppio cieco, identici tra loro hanno coinvolto 1433 soggetti adulti che avevano un'infezione da HIV-1. Questi studi hanno confrontato un regime a due farmaci: dolutegravir 50 mg più lamivudina 300 mg una volta al giorno, con un regime a tre farmaci, dolutegravir 50 mg associato alla combinazione TDF/FTC a dose fissa, una volta al giorno. All'analisi aggregata risulta che al basale l'età mediana dei pazienti era di 33 anni, l'85% erano maschi, il 31% dei pazienti non erano bianchi e il 6% aveva in concomitanza un'infezione da virus dell'epatite C. La soppressione virologica a 48 settimane, definita come un valore di RNA virale nel plasma < 50 copie/mL, osservata nei pazienti che assumevano dolutegravir 50 mg più lamivudina 300 mg una volta al giorno è risultata non inferiore quella del

gruppo di pazienti che assumevano il regime a tre farmaci dolutegravir 50 mg associato alla combinazione TDF/FTC. Entrambi gli studi hanno confermato la non inferiorità del regime a due farmaci rispetto a quello a tre farmaci.

Nel corso delle 96 settimane negli studi SPRING-2 e FLAMINGO e delle 144 settimane nello studio SINGLE, non è stato osservato alcun caso di resistenza primaria emergente con il trattamento agli inibitori dell'integrasi o alla classe degli NRTI nei bracci contenenti dolutegravir. Nessun caso di resistenza emergente con il trattamento è stato osservato anche nei pazienti trattati con darunavir/r nello studio FLAMINGO (braccio di confronto). Nello studio SPRING-2, quattro pazienti nel braccio trattato con raltegravir sono falliti in presenza di mutazioni maggiori associate agli NRTI e un soggetto ha sviluppato resistenza a raltegravir; nello studio SINGLE, sei pazienti nel braccio EFV/TDF/FTC sono falliti in presenza di mutazioni associate alla resistenza agli NNRTI e un soggetto ha sviluppato una mutazione maggiore associata agli NRTI. Negli studi GEMINI-1 e GEMINI-2, non sono stati osservati casi di resistenza emergente alla classe degli inibitori dell'integrasi o degli NRTI, sia nel braccio dolutegravir + 3TC che nel braccio di confronto dolutegravir + TDF/FTC fino alla settimana 144.<sup>33 36 38</sup>

### 1.3.3 Effetti avversi

I più frequenti effetti avversi dovuti alla terapia con dolutegravir sono la diarrea che si presenta nel 18% dei pazienti, seguita da cefalea e la nausea, effetti che entrambi si presentano nel 13% della popolazione trattata con questo farmaco, Altri effetti avversi comuni sono rappresentati dall'astenia, sogni anormali, insonnia, depressione, vomito, flatulenza, dolori addominali e capogiri con una frequenza attesa  $\geq 1/100$ . Frequenza nettamente inferiore si riscontra negli effetti avversi non comuni ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ) tra i quali si presentano attacchi di panico, ipersensibilità, artralgia, epatite, mialgia, idee suicidarie. Gli effetti rari ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1000$ ) sono rappresentati dalla insufficienza epatica acuta e suicidio compiuto.

Ulteriori effetti indesiderati della terapia antiretrovirale comprendono la riattivazione immunitaria (comuni in tutti i tipi di CART), l'osteonecrosi nei pazienti aventi ulteriori fattori di rischio, l'aumento di peso e della glicemia e lipidemia.

Per quanto riguarda le donne in età fertile e quelle che pianificano una gravidanza devono essere informate sul potenziale rischio teratogeno del trattamento con dolutegravir che è stato mostrato causare un lieve aumento di difetti del tubo neurale (0,19% nei trattati rispetto a 0,11% nella popolazione generale). La maggior parte di queste malformazioni si verifica nelle prime settimane dal concepimento; quindi, devono essere discussi i rischi e benefici del trattamento con la paziente

Nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato in soggetti senza infezione concomitante.<sup>33</sup>

#### **1.4 Dolutegravir e bictegravir a confronto**

Ci sono vari studi che confrontano il trattamento dei pazienti con infezione da virus dell'HIV con bictegravir e dolutegravir

In uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, di fase due sono stati confrontati Bictegravir più emtricitabina e tenofovir alafenamide e dolutegravir più emtricitabina e tenofovir alafenamide, per il trattamento di pazienti naive con infezione da HIV. I trattamenti hanno entrambi mostrato un'elevata efficacia fino a 24 settimane. Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati. La somministrazione di bictegravir, un nuovo potente INSTI somministrato una volta al giorno, progettato per migliorare le opzioni INSTI esistenti con il backbone composto da emtricitabina e tenofovir alafenamide, potrebbe fornire un vantaggio ai pazienti.<sup>39</sup>

I risultati dello studio GS-US-380-1489 a 48 settimane mostrano che bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide coformulati hanno raggiunto la soppressione virologica nel 92% degli adulti precedentemente non trattati e senza resistenza alla terapia, dimostrandone la non inferiorità a dolutegravir, abacavir e lamivudina.

Bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide sono risultati sicuri e ben tollerati con una migliore tollerabilità rispetto a dolutegravir, abacavir e lamivudina. Gli eventi avversi correlati a farmaci sono stati meno comuni con Biktavy rispetto a dolutegravir/abacavir/lamivudina (26% [n=82] vs 40% [n=127]), la differenza è stata determinata da una maggiore incidenza di nausea nel gruppo dolutegravir, abacavir e lamivudina (5% [n=17] vs 17% [n=55])

Biktarvy, è quindi risultato sicuro e con una migliore tollerabilità gastrointestinale rispetto a Triumeq

Poiché bictegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamide coformulati non richiedono test HLA B \* 5701 e fornisce un trattamento raccomandato dalle linee guida per gli individui co-infetti da HIV ed epatite B, questo regime potrebbe prestarsi a un inizio rapido o in giornata della terapia in ambito clinico.<sup>40</sup>

Quando i pazienti aderiscono alla terapia e la assumono come raccomandato (ad esempio, con alimenti o senza antiacidi), la maggior parte degli STR disponibili sopprime la replicazione dell'HIV nella stragrande maggioranza dei pazienti trattati. La forza di B/FTC/TAF è nella sua semplicità d'uso. Esistono pochissimi effetti indesiderati (a differenza di Atripla), poca tossicità renale o ossea ( a differenza di Atripla, Complera e Stribild ), nessun'interazione farmacologiche di significato (a differenza di Genvoya o Stribild ), nessuna restrizione dietetica ( a differenza di Atripla, Complera, Odefsey e Juluca ) e nessuna necessità di pre-test per HLA B5701 e assenza di rischi di malformazione fetale( a differenza di Triumeq). Perché evita le preoccupazioni di altri regimi, Biktarvy può essere prescritto immediatamente dopo la diagnosi con scarsa preoccupazione per intolleranza, effetti avversi o tossicità. Può anche essere usato come trattamento di sostituzione per altri regimi in caso di intolleranze ed effetti indesiderati. Biktarvy sarebbe un'opzione di trattamento ragionevole per quasi tutti i pazienti con un'infezione da virus non resistente. Può essere assunto in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo, da pazienti con altre comorbidità e con altri farmaci. Può essere comunemente prescritto come terapia di prima linea o come farmaco di commutazione (tranne nel caso di fallimento del trattamento virologico) e può essere considerato la terapia di prima scelta per la maggior parte dei pazienti con non resistenti virus a causa della sua facilità d'uso.<sup>41</sup>

## 2 Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio retrospettivo multicentrico è il confronto e la valutazione dell'efficacia dell'utilizzo di farmaci appartenenti alla classe degli inibitori di integrasi, come prima linea di terapia nel trattamento dell'infezione da HIV.

L'analisi ha incluso 150 pazienti valutabili ai fini dello studio, in terapia con bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato, dolutegravir/abacavir/lamivudina o dolutegravir/lamivudina, che non avessero precedentemente assunto altre terapie antiretrovirali. I soggetti valutabili sono stati suddivisi in tre gruppi, a seconda della terapia antiretrovirale: 102 pazienti in terapia con Biktarvy, 31 pazienti in terapia con dolutegravir/abacavir/lamivudina e 17 pazienti in terapia con dolutegravir/lamivudina. L'obiettivo dello studio riguarda il confronto dell'efficacia di dolutegravir/abacavir/lamivudina, dolutegravir/lamivudina e Biktarvy, analizzando la risposta viro-immunologica tramite una valutazione longitudinale con valutazione del livello di viremia (HIV RNA < 50 copie/mL o superiore), del numero di linfociti T CD4+ nel sangue periferico, della percentuale dei linfociti T CD4+ e il rapporto CD4/CD8. Questi parametri immunologici e virologici sono stati valutati all'inizio della terapia, a tre mesi dall'inizio della terapia, a sei mesi, e successivamente con cadenza semestrale.

### 3 Materiali e metodi

Sono stati raccolti i dati relativi a 150 pazienti che non avessero ricevuto terapie antiretrovirali in precedenza e trattati in regime ambulatoriale con una delle tre seguenti combinazioni di farmaci: bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato (BIC/FTC/TAF) sotto il nome commerciale di Biktarvy, dolutegravir/lamivudina (DTG/LAM) e dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/LAM). Lo studio ha coinvolto tre centri. I pazienti di cui sono stati raccolti ed analizzati i dati sono stati seguiti presso l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Malattie Infettive dell'Ospedale dell'Angelo di Mestre, l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso oppure l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera di Vicenza tra il 1° gennaio 2020 e il 31 maggio 2023.

La scelta della combinazione di farmaci è stata fatta dal Curante sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente e delle linee guida vigenti al momento dell'inizio del trattamento.

Per lo studio sono stati raccolti i dati di 150 pazienti, suddivisi in 102 pazienti trattati con BIC/FTC/TAF, 31 pazienti trattati con DTG/ABC/LAM e 17 pazienti trattati con DTG/LAM.

Le informazioni presso l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Malattie Infettive dell'Ospedale dell'Angelo di Mestre sono state ottenute attraverso l'analisi e la valutazione delle cartelle e diari clinici cartacei associate ai pazienti e l'utilizzo di programmi e database informatici. Le informazioni presso l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso sono state ottenute attraverso l'analisi e la valutazione delle cartelle e diari clinici cartacei associate ai pazienti e l'utilizzo del programma informatico Talete. Le informazioni presso l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera di Vicenza sono state ottenute attraverso l'analisi e la valutazione delle cartelle e diari clinici cartacei associate ai pazienti.

Le cartelle, i diari clinici e i programmi informatici contenevano le informazioni anagrafiche, l'andamento clinico i risultati delle analisi di laboratorio effettuate. I dati raccolti ed analizzati comprendono: dettagli anagrafici inclusi sesso, età, età alla diagnosi di infezione da HIV, provenienza, data di nascita; valutazione dello stato epatico tramite HBsAG, anti HBs, anti HBc, sierologia per HCV; valutazione del profilo di resistenza dell'HIV comprendendo tutti i test di



resistenza, sia al basale che ai fallimenti, ritrovabili nelle cartelle cliniche; le terapie successive ad eventuali switch a trattamenti diversi da quello utilizzato in prima linea e la motivazione che ha portato allo switch; la valutazione del corso della viremia espressa come valore di HIV RNA plasmatico (copie/ml), del sottotipo virale (B vs non-B), la valutazione della conta dei linfociti T CD4+ (cellule/mm<sup>3</sup>), la percentuale di CD4+ e del rapporto CD4/CD8 durante la storia clinica del paziente.

I dati utilizzati per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti comprendono la misurazione della viremia allo zenith, la conta dei CD4+ al nadir, la misurazione della viremia, la conta dei linfociti T CD4+, la percentuale di linfociti T CD4+ e il rapporto di CD4/CD8 in periodi cadenzati dall'inizio della terapia antiretrovirale, fino al 31 luglio 2023.

La viremia prima del trattamento è stata valutata come valore assoluto (mediana e IQR) e come classe: bassa carica se inferiore a 100.000 copie/ml, carica virale intermedia se compresa tra 100.001 e 500.000 copie/ml, alta carica se superiore 500.000 copie/ml.

I parametri sono stati misurati prima dell'inizio del trattamento con BIC/FTC/TAF, DTG/LAM o DTG/ABC/LAM a tempi T0, T3 (a tre mesi), T6 (a 6 mesi) e successivamente con cadenza semestrale a T12 (12 mesi), T18 (18 mesi), T24 (24 mesi) e T30 (30 mesi) dall'inizio del trattamento. Queste misurazioni includono la valutazione dell'HIV RNA plasmatico (in copie/ml) definendo come risposta virologica efficace un valore inferiore a 50 copie/ml, il numero assoluto e la percentuale di linfociti T CD4+, il rapporto di CD4/CD8 ed eventuali modifiche del trattamento antiretrovirale.

Le variabili continue sono state descritte utilizzando mediana e range interquartile (IQR) e le variabili qualitative sono state espresse come numero assoluto e valore percentuale. L'analisi comparativa delle variabili continue è stata eseguita confrontando i dati tra gruppi indipendenti mediante test di Mann-Whitney, mentre è stato applicato il test di Wilcoxon per i dati appaiati.

Le differenze tra le variabili qualitative sono state studiate con il test Chi quadro e test esatto di Fisher.

## 4 Risultati

Questo studio ha raccolto ed analizzato i dati di 150 pazienti naïve, che avessero ricevuto Biktarvy (BIC/FTC/TAF), Dovato (DTG/LAM) o Triumeq (DTG/ABC/LAM) come prima linea di terapia antiretrovirale per almeno una prescrizione. Di questi 150 pazienti 102 hanno cominciato la terapia con Biktarvy, 31 con Triumeq e 17 con Dovato. I dati demografici dei pazienti arruolati e le loro caratteristiche immunovirologiche sono riportati in Tabella I.

Nella popolazione presa in esame, i pazienti di sesso maschile trattati con BIC/FTC/TAF sono 79 su 102, corrispondenti al 77,5% del totale, nei pazienti trattati con DTG/LAM sono 16 su 17, il 94,1% del totale e 23 individui su un totale di 31 trattati con DTG/ABC/LAM, corrispondenti al 74,2%. L'età mediana al momento della diagnosi nei pazienti trattati con BIC/FTC/TAF risulta essere di 41 anni, con uno scarto interquartile tra 33 e 48. Per i pazienti in trattamento con DTG/LAM l'età mediana alla diagnosi corrisponde a 38 anni, con un IQR dai 28 a 48 anni mentre per il gruppo in terapia con DTG/ABC/LAM la mediana delle età alla diagnosi è di 39 anni, con un range interquartile tra 30 e 53.

Analizzando la provenienza dei pazienti reclutati nello studio emerge che quelli di origine straniera sono una minoranza. Nel gruppo in terapia con Biktarvy il 64,7%, corrispondente a 66 individui, è di origine italiana, il gruppo in terapia con DTG/LAM è composto da 12 italiani, ossia il 70% del campione mentre nel gruppo trattato con DTG/ABC/LAM i pazienti di origine italiana sono 19, il 61,3%.

Tre parametri sono stati utilizzati per valutare lo stato di coinfezione da parte dei virus HBV e HCV nei pazienti sottoposti ai tre diversi trattamenti. I pazienti sieropositivi per HCV nei gruppi trattati con BIC/FTC/TAF, DTG/LAM e DTG/ABC/LAM, sono rispettivamente 15, 1 ed 1, corrispondenti al 14,7% al 5,9% e al 3,2% dei pazienti.

I pazienti trattati con Biktarvy positivi a HBsAg sono stati il 9,8% ossia 10 individui e il 6,5% nei pazienti che hanno ricevuto DTG/ABC/LAM, corrispondenti a 2 pazienti. In nessuno dei pazienti trattati con DTG/LAM è stata riscontrata positività per HBsAg. Analizzando lo stato di positività ad AntiHBe è emerso che essi erano 18 (il 17,6%) nel gruppo trattato con Biktarvy, 2 (il 6,5%) nel gruppo che successivamente ha assunto DTG/ABC/LAM e nessuno nel gruppo in trattamento con DTG/LAM.

Tabella I. Descrizione delle principali caratteristiche demografiche e immunovirologiche dei pazienti con infezione da HIV-1 naive.

	Pz in terapia con BIC/FTC/TAF (n=102)	Pz in terapia con DTG/LAM (n=17)	Pz in terapia con DTG/ABC/LAM (n=31)
Genere maschile, n (%)	79 (77.5)	16 (94.1)	23(74.2)
Origine italiana, n (%)	66 (64.7)	12 (70.6)	19 (61.3)
Età al momento della diagnosi	41 (33-48)	38 (28-48)	39 (30-53)
HBsAg positività, n (%)	10 (9.8)	0	2 (6.5)
AntiHbc positività, n (%)	18 (17.6)	0	1 (3.2)
Sierologia HCV positiva, n (%)	15 (14.7)	1 (0.6)	1 (3.2)
Numero assoluto di cellule CD4+ al nadir (cellule/mm <sup>3</sup> )	177 (48-417)	532 (394-704)	188 (58-432)
Numero assoluto di cellule CD4+ a T0 (cellule/mm <sup>3</sup> )	177 (40-460)	532 (394-705)	181 (74-403)
Valore percentuale di cellule CD4+ a T0	15.5 (6-22.9)	30.7 (17.3-33.9)	16 (8-22.4)
Rapporto CD4/CD8 a T0	0.27 (0.1-0.47)	0.61 (0.46-1.02)	0.2 (0.1-0.4)
Valore di HIV RNA plasmatico (copie/ml)	224000 (43795- 909350)	18343 (7670-49664)	175000 (26342-716750)
HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, n (%)	40 (39.2)	14 (82.3)	10 (32.3)
HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, n (%)	29 (28.4)	2 (11.8)	13 (41.9)
HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml, n (%)	33 (32.4)	1 (5.9)	8 (25.8)

I parametri usati per valutare lo stato immunologico dei pazienti sono stati quattro. Al nadir è stato calcolato il numero assoluto di Linfociti CD4+ come mediana e range interquartile (IQR). La mediana per il gruppo trattato con BIC/FTC/TAF è risultata 177 con un IQR di 48-417, per i trattati con DTG/LAM è stata 532 con un IQR di 394-704 ed è stata di 188 con un IQR di 58-432 per il gruppo in ART con DTG/ABC/LAM.

Da questi valori è emerso che la conta assoluta di CD4+ è stata maggiore in pazienti trattati con DTG/LAM rispetto a quelli trattati con Biktarvy ( $p < 0.0001$ ) e rispetto a quelli trattati con DTG/ABC/LAM ( $p = 0.0010$ ), mentre la differenza della conta di CD4+ tra pazienti in trattamento con DTG/ABC/LAM e quelli in trattamento con Biktarvy non è risultata significativa ( $p=0.5877$ ).

Al tempo T0, prima dell'inizio della terapia, sono stati calcolati il numero assoluto di cellule CD4+ come mediana e range interquartile, il valore percentuale di cellule CD4+ e il rapporto tra CD4 e CD8. Per i pazienti trattati con Biktarvy la mediana del numero assoluto di CD4+ è stata di 177 con un IQR compreso tra 40 e 460, una percentuale di cellule CD4+ di 15,5% con un range compreso tra 6 e 22,9 e un rapporto CD4/CD8 di 0,27 con un IQR tra 0,1 e 0,47. Nel gruppo in terapia con DTG/LAM la mediana della conta assoluta di CD4+ era 532 con un range interquartile di 394-705, una percentuale di CD4+ corrispondente a 30,7 con un range tra 17,3 e 33,9 e un rapporto CD4/CD8 di 0,61 in un range compreso tra 0,46 e 1,02. Per quanto riguarda i valori a T0 dei pazienti trattati con DTG/ABC/LAM il numero assoluto di Linfociti T CD4+ aveva un valore mediano di 181 con un range tra 74 e 403, una percentuale media di CD4+ del 16% in un range compreso tra 8 e 22,4 e un rapporto tra CD4+ e CD8+ di 0,2 in un range tra 0,1 e 0,4. Osservando le differenze a T0 tra vari gruppi è emerso che il numero assoluto di cellule CD4+ in pazienti che hanno ricevuto DTG/LAM è significativamente più elevato rispetto al gruppo in trattamento con BIC/FTC/TAF con  $p < 0.0001$  e rispetto a quello in trattamento con DTG/ABC/LAM ( $p = 0.0008$ ), mentre non è significativa la differenza tra i trattati con Biktarvy e i trattati con DTG/ABC/LAM ( $p=0.5707$ ). Al tempo T0 il valore percentuale dei CD4 nei pazienti trattati con DAG/LAM è risultato superiore a quelli trattati con Biktarvy con  $p < 0.0001$  e rispetto a quelli trattati con DTG/ABC/LAM con  $p= 0.0002$ . Anche per questo parametro la differenza tra gli individui trattati con Biktarvy e DTG/ABC/LAM non è risultata significativa ( $p= 0.0002$ ). Il rapporto CD4/C8 del gruppo di pazienti trattato con DTG/LAM è stato

superiore rispetto a quello del gruppo trattato con BIC/FTC/TAF ( $p = 0.0002$ ) e rispetto a quello del gruppo trattato con DTG/ABC/LAM ( $p = 0.0018$ ). Non è risultata significativa la differenza tra i trattati con DTG/ABC/LAM e BIC/FTC/TAF con una  $p = 0.6378$ .

Per la valutazione dello stato virologico dei pazienti è stato preso in considerazione il valore di HIV RNA plasmatico e i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi a seconda di questo valore. Nel gruppo trattato con DTG/LAM la mediana del HIV RNA espresso in copie/ml è stato di 18343 con un range interquartile tra 7670 e 49664, inferiore rispetto al gruppo trattato con Biktarvy con una mediana di 224000 con un range interquartile tra 43795 e 909350 con una  $p = 0.0014$  e inferiore rispetto al gruppo trattato con DTG/ABC/LAM che aveva una mediana di 175000 e un IQR compreso tra 26342 e 716750 con una  $p = 0.0021$ . Non è risultata significativa, con un valore  $p$  di 0.6637, la differenza tra viremia al basale tra il gruppo trattato con Biktarvy e quello trattato con DTG/ABC/LAM.

Suddividendo i pazienti sottoposti ai diversi trattamenti a seconda del numero di copie di HIV RNA virale emerge che dei pazienti trattati con BIC/FTC/TAF 40 avevano un valore di HIV RNA plasmatico inferiore a 100.000 copie/ml (il 39,2%) 29 avevano un numero di copie/ml compreso tra 100.001 e 500.000 (il 28,4%) e 33, ossia il 32,4% avevano una viremia superiore a 500.000 copie/ml. I pazienti tratta con DTG/LAM risultano suddivisibili in 14 che avevano con una conta di HIV RNA inferiore a 100.000 (l'82,3% del totale) mentre i pazienti con una viremia compresa tra le 100.001 e le 500.000 copie e quelli con una viremia  $>500.000$  copie/ml erano rispettivamente 2 (11,8%) e 1 individuo (5,9%). La suddivisione dei pazienti in trattamento con DTG/ABC/LAM è stata di 10 persone con un valore di HIV RNA  $<100.000$  copie/ml, 13 persone con un HIV RNA 100.001-500.000 e 8 individui HIV RNA maggiore di 500.000 copie/ml, valori corrispondenti rispettivamente al 32,3%, 41,9% e 25,3% del totale di 31 pazienti sottoposti a questo trattamento farmacologico.

Nel gruppo in trattamento con Biktarvy i risultati del test di resistenze erano disponibili per 89 pazienti, di cui 65 (il 73%) non presentavano mutazioni. I pazienti trattati con DTG/LAM per cui era disponibile il test di resistenze erano 16. Il 75% di questi, ossia 12 individui non presentavano mutazioni. I pazienti trattati con DTG/LAM/ABC che non avevano alcuna resistenza rilevata erano 23 individui, il 79,3% dei 29 pazienti per cui erano disponibili i risultati del test.

Nei grafici sottostanti sono mostrate le caratteristiche degli individui studiati.

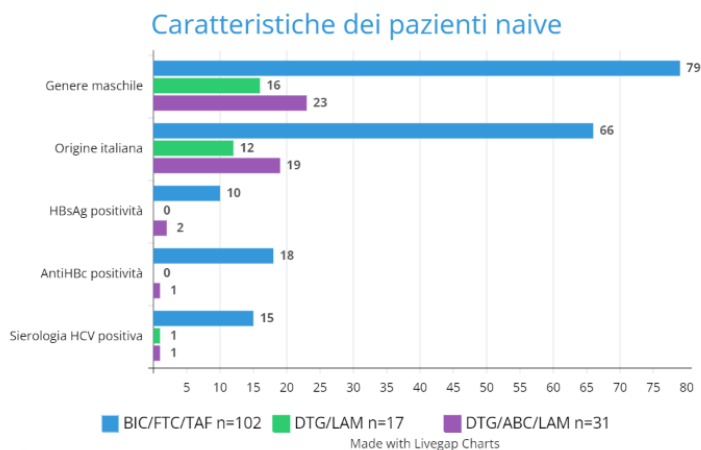


Grafico 1. Rappresentazione grafica del numero di pazienti con determinate caratteristiche demografiche e sierologiche, suddivisi per trattamento

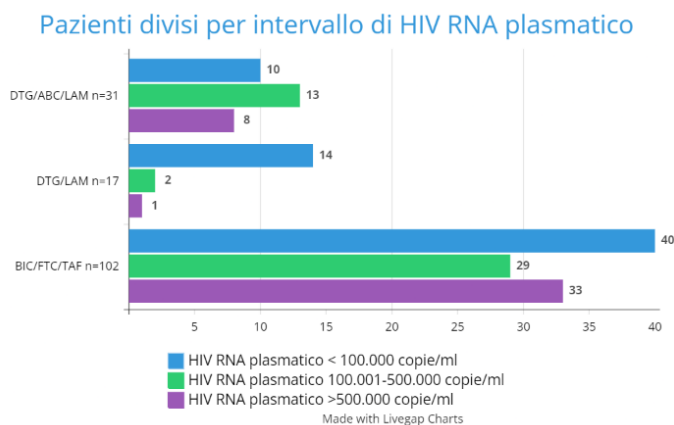


Grafico 2. Rappresentazione grafica del numero di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml, suddivisi per trattamento.

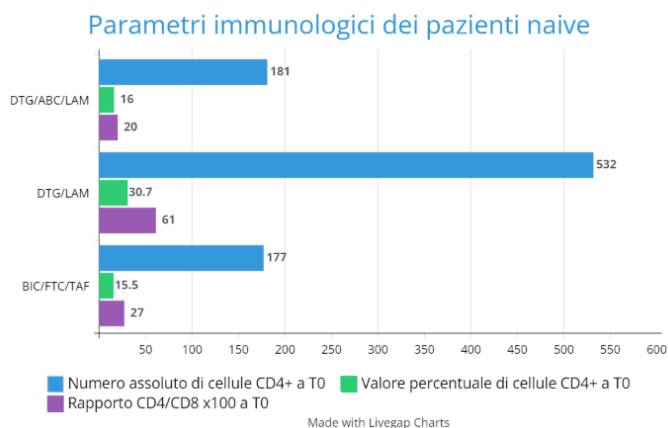


Grafico 3: Rappresentazione grafica delle caratteristiche immunologiche dei pazienti al tempo T0

## 4.1 Risposta a 6 mesi di trattamento

### 4.1.1 BIC/FTC/TAF

L'analisi della risposta virologica è stata effettuata utilizzando 2 differenti soglie per la soppressione virologica: HIV RNA < 20 copie/ml e HIV RNA < 50 copie/ml. La descrizione della risposta immunovirologica alla terapia prende in considerazione al tempo T6 76 pazienti trattati con BIC/FTC/TAF. Essi sono stati presi in considerazione come popolazione complessiva e come tre gruppi distinti di pazienti, classificati sulla base della viremia al tempo T0, in pazienti con HIV RNA plasmatico inferiore a 100.000 copie/ml, pazienti con HIV RNA plasmatico tra 100.001 e 500.000 copie/ml e pazienti con HIV RNA plasmatico superiore a 500.000 copie/ml. I dati sono visibili in tabella II.

Tabella II. Descrizione della risposta virologica al sesto mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml.

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA rilevabile < 20 copie/ml	HIV RNA 21-50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml (mediana e IQR)
Tutti i pazienti (n=76)	20/76 (26.3)	18/76 (23.7)	17/76 (22.4)	21/76 (27.6)	119 (83-351)
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=28)	13/28 (46.4)	5/28 (17.9)	8/28 (28.6)	2/28 (7.1)	100 (97-103)
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=24)	3/24 (12.4)	7/24 (29.2)	7/24 (29.2)	7/24 (29.2)	102 (81-415)
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=24)	4/24 (16.7)	6/24 (25)	2/24 (8.3)	12/24 (50)	209 (86-322)

Analizzando l'andamento dei 76 pazienti in trattamento con Biktarvy i cui dati erano disponibili al sesto mese di trattamento è emerso che a T6 la percentuale di pazienti che avevano HIV RNA non rilevabile corrispondeva al 46,4% nel gruppo di pazienti con HIV RNA < 100.000 copie/ml a T0 ovvero 13 individui, risultando significativamente più elevata, con un  $p=0.0146$ , rispetto al gruppo di pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 di cui solo il 12,4 % aveva la viremia non rilevabile e significativamente più elevata, con  $p=0.037$ , anche del gruppo con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml di cui il 16.7% aveva un HIV RNA non rilevabile. A T6 la percentuale di pazienti che hanno HIV RNA < 50 copie/ml è risultato maggiore nel gruppo di pazienti con viremia al basale inferiore a 100.000 copie/ml rispetto al gruppo con HIV RNA plasmatico compreso tra 100.001 e 500.000 con una percentuale rispettivamente del 92.9% e del 70.8% dei pazienti presi in esame, avvicinandosi alla significatività statistica con  $p=0.06$ , e raggiungendola, con  $p=0.0011$ , nel confronto con il gruppo di pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml in cui il 50% risultava avere HIV RNA inferiore alle 50 copie/ml.

I valori di mediana e range interquartile dei pazienti con un numero di copie di HIV RNA maggiore o uguale a 50 su millilitro al tempo T6 sono stati di 119 con un IQR tra 83 e 351 per il totale dei pazienti trattati con Biktarvy. Questi valori considerando sottogruppi suddivisi per viremia al basale sono stati 100 con range 97-103 per pazienti con HIV RNA plasmatico inferiore a 100.000 copie/ml, 102 con range compreso tra 81 e 415 per pazienti con HIV RNA plasmatico compreso tra 100.001 e 500.000 copie/ml e 209 con scarti interquartile tra 86 e 322 per i pazienti con viremia maggiore di 500.000 copie/ml al tempo T0.

È stata eseguita l'analisi della variazione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 nei pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml e con HIV RNA  $\geq 50$  copie/ml a T6.



Tabella III. Descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 nei pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml a T6.

	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T6	p
Tutti i pazienti (n=55)	196 (68-430)	322 (210-639)	< <b>0.0001</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=26)	201 (157-373)	343 (249-644)	<b>0.0005</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=17)	124 (65-485)	423 (210-752)	<b>0.0007</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=12)	135 (33-367)	262 (149-445)	<b>0.0125</b>
	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	p
Tutti i pazienti (n=55)	15 (7-22.4)	21.7 (12-30.6)	< <b>0.0001</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=26)	19 (11.3-25.3)	23.4 (14.8-30.2)	<b>0.0009</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=17)	11 (5.7-18.8)	22.5 (10.5-30.5)	<b>0.0007</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=12)	12 (3.9-22.9)	18.5 (8.6-33)	<b>0.0208</b>
	Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T6	
Tutti i pazienti (n=55)	0.29 (0.11-0.46)	0.46 (0.20-0.89)	< <b>0.0001</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=26)	0.35 (0.18-0.48)	0.50 (0.31-0.81)	<b>0.0003</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=17)	0.20 (0.07-0.37)	0.47 (0.20-0.95)	<b>0.011</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=12)	0.24 (0.11-0.45)	0.33 (0.13-1.01)	0.0797

Dall'analisi emerge che tutti i 55 individui trattati con Biktarvy con una viremia a T6 inferiore alle 50 copie/ml, mostrati in tabella III, hanno avuto un miglioramento della conta assoluta di CD4+ dal tempo T0 al tempo T6, passando da una mediana di 196 cellule/mm<sup>3</sup> a una di 322, con una  $p < 0,0001$ .

Suddividendo i pazienti in gruppi con diversa viremia al basale la significatività statistica viene raggiunta in tutti e tre i gruppi.

Nei pazienti con HIV RNA plasmatico  $< 100.000$  copie/ml la mediana è passata da 201 a 343 cellule/mm<sup>3</sup>, nei pazienti con HIV RNA plasmatico nel range tra 100.001 e 500.000 copie/ml a T0 la mediana è passata da 124 a 423 cellule/mm<sup>3</sup> mentre negli individui con una viremia su millilitro superiore alle 500.000 unità al tempo T0 la conta assoluta di CD4+ è passata da una mediana di 135 a 262 cellule/mm<sup>3</sup>.

In questi 55 pazienti con viremia a T6 inferiore a 50 copie/ml una valutazione analoga sulla differenza a T0 e a T6 è stata fatta per il valore percentuale di CD4+ e per il rapporto tra cellule CD4+ e CD8+. Analizzando l'insieme di questi pazienti il rapporto CD4/CD8 è passato da 0.29 a 0.46 e la percentuale di CD4+ è variata da una mediana 15 a 21,7, in entrambi i casi raggiungendo la significatività statistica con  $p < 0,0001$ .

I pazienti con HIV RNA  $< 100.000$  copie/ml hanno subito una variazione dei valori mediani della percentuale di linfociti T CD4+ da 19 a 23,4 con  $p=0.0009$  e del rapporto CD4/CD8 da 0.35 a 0.50 con  $p=0.0003$ . I pazienti con HIV RNA compreso tra 100.001 e 500.000 copie/ml hanno subito una variazione dei valori mediani della percentuale di linfociti T CD4+ da 11 a 22,5 con  $p=0.0007$  e del rapporto CD4/CD8 da 0.20 a 0.47 con  $p=0.011$ . Il gruppo di pazienti con HIV RNA superiore a 500.000 copie/ml si è statisticamente distinto dagli altri poiché ha subito una variazione del valore mediano della percentuale di linfociti T CD4+ da 12 a 18,5 con  $p=0.0208$  ma non ha raggiunto la significatività statistica nella variazione del rapporto CD4/CD8 passando da una mediana di 0.20 a T0 a una di 0.47 a T6 ma con  $p=0.0797$ .

Tabella IV. Descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 nei pazienti con HIV RNA  $\geq 50$  copie/ml a T6.

	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T6	p
Tutti i pazienti (n=21)	46 (16-207)	208 (124-294)	<b>&lt; 0.0001</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=2)	-	-	
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=7)	147 (31-261)	276 (178-576)	<b>0.0313</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=12)	29 (3-110)	164 (104-284)	<b>0.0005</b>
	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	p
Tutti i pazienti (n=21)	8 (2.9-17)	18 (9.3-26.3)	<b>0.0005</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=2)	-	-	
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=7)	10.1 (6-17)	20.6 (11-28)	<b>0.031</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=12)	6.4 (1.1-16.6)	15.2 (5-25.4)	<b>0.0069</b>
	Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T6	
Tutti i pazienti (n=21)	0.20 (0.03-0.26)	0.40 (0.10-0.59)	0.0688
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=2)	-	-	
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=7)	0.08 (0.01-0.18)	0.10 (0.10-0.30)	0.14
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=12)	0.1500 (0.01-0.28)	0.28 (0.10-0.59)	0.0592

Dall'analisi degli individui trattati con BIC/FTC/TAF con una viremia a T6 superiore alle 50 copie/ml, mostrati in tabella IV, i dati mostrano che essi hanno avuto un miglioramento del valore assoluto e percentuale di CD4+ dal tempo T0 con valori mediani rispettivamente di 46 cellule/mm<sup>3</sup> e 8% a valori mediani di 208 cellule/mm<sup>3</sup> e 18% a T6 con una  $p < 0,0001$  per la variazione della conta assoluta e  $p = 0,0005$  per la variazione del valore percentuale.

Valutando questi pazienti suddivisi in sottogruppi con diversa viremia al basale a T0 per le differenze che sono risultate statisticamente significative, nel gruppo con HIV RNA compreso tra 100.001 e 500.000 copie/ml gli individui hanno subito una variazione dei valori mediani della conta assoluta di linfociti T CD4+ passando da 147 a 276 con  $p = 0,0313$ , e del valore percentuale delle cellule CD4+ da 10,1 a 20,6 con  $p = 0,031$  mentre nel gruppo con HIV RNA maggiore di 500.000 copie/ml a T0 il valore mediano del numero assoluto di CD4+ è passato da 29 cellule/mm<sup>3</sup> a 164 cellule/mm<sup>3</sup> con  $p = 0,0005$  e una mediana della percentuale di Linfociti T CD4+ che è passata da un valore di 6,4 a T0 a 15,2 a T6 con  $p = 0,0069$ . Va notato però che nessun sottogruppo di pazienti con viremia inferiore a 50 copie/ml a T6 ha raggiunto la significatività statistica per la variazione del rapporto CD4/CD8 e non è stato possibile fare un'analisi statistica per nessuno dei parametri precedentemente considerati nei pazienti con viremia a T0 inferiore a 100.000 copie/ml poiché questo gruppo era composto esclusivamente da 2 individui.

Dei pazienti trattati con Biktarvy al tempo T6, un paziente ha interrotto il trattamento per mancata risposta virologica con successiva prescrizione di DTG/LAM e una paziente femmina di 45 anni con HIV RNA > 500.000 copie a T0 e HIV RNA 119 copie/ml a T6 ha è passa ad una ART con doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil.

#### **4.1.2 DTG/LAM**

L'analisi della risposta virologica è stata effettuata utilizzando 2 differenti soglie per la soppressione virologica: HIV RNA < 20 copie/ml e HIV RNA < 50 copie/ml. La descrizione della risposta immunovirologica a sei mesi dall'inizio della terapia prende in considerazione 12 pazienti trattati con DTG/LAM. Essi sono stati presi in considerazione come popolazione complessiva e come tre

gruppi distinti di pazienti, classificati sulla base della viremia al tempo T0, in pazienti con HIV RNA plasmatico inferiore a 100.000 copie/ml, pazienti con HIV RNA plasmatico tra 100.001 e 500.000 copie/ml e pazienti con HIV RNA plasmatico superiore a 500.000 copie/ml.

Tabella V. Descrizione della risposta virologica al 6° mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml.

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA rilevabile < 20 copie/ml	HIV RNA 21-50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml (mediana e IQR)
Tutti i pazienti (n=12)	5/12 (41.7)	4/12 (33.3)	1/12 (8.3)	2/12 (16.7)	65 (53-77)
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=9)	5/9 (55.6)	2/9 (22.2)	0	2/9 (22.2)	65 (53-77)
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=2)	0	2/2 (100)	0	0	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=1)	0	0	1/1	0	-

Dall'analisi dei dati in tabella V è visibile l'andamento dei 12 pazienti in trattamento con DTG/LAM a sei mesi dall'inizio della terapia. La percentuale di pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml al tempo T0 che hanno HIV RNA non rilevabile al tempo T6, corrispondono al 55,5% dei pazienti di questo gruppo, ossia 5 individui. Una viremia inferiore a 50 copie è stata raggiunta dalla totalità dei pazienti con HIV RNA plasmatico a T0 superiore a 100.000 copie/ml, mentre 2 individui appartenenti al gruppo con viremia inferiore a 100.000 copie/ml hanno avuto una viremia a T6 superiore a 50 copie su millilitro, con valori individuali di 53 e 77 copie/ml (media=65). Va ricordato che

questi dati devono essere interpretati tenendo in considerazione la bassa numerosità del campione.

Tabella VI. Descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 nei pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml a T6

	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T6	p
Tutti i pazienti (n=10)	415 (377-690)	770 (464-879)	0.1289
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=7)	413 (391-942)	641 (448-849)	0.8438
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=2)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=1)	-	-	-
	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	p
Tutti i pazienti (n=10)	23 (15.7-34)	28 (24-34)	0.0753
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=7)	24.9 (15-40)	25.5 (24-33)	0.2932
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=2)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=1)	-	-	-
	Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T6	
Tutti i pazienti (n=10)	0.60 (0.27-1.10)	0.80 (0.50-1.15)	0.0781
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=7)	0.70 (0.31-1.33)	0.51 (0.46-1.46)	0.4375
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=2)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=1)	-	-	-

Data la bassa numerosità del campione è stata eseguita la sola descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 nei pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml, i dati sono riportati in tabella VI. In questi pazienti il valore assoluto di CD4+ è passato da una mediana di 415 cellule/mm<sup>3</sup> a una di 770 cellule/mm<sup>3</sup> con una p=0.1289, il valore percentuale di CD4 da una mediana di 23 a una di 28 con p=0.0753 e il rapporto CD4/CD8 da 0.60 a 0.80 con p=0.0781. Quindi nessuna di queste variazioni tra il tempo T0 e T6 ha raggiunto la significatività statistica.

#### **4.1.3 DTG/ABC/LAM**

L'analisi della risposta virologica è stata effettuata utilizzando 2 differenti soglie per la soppressione virologica: HIV RNA < 20 copie/ml e HIV RNA < 50 copie/ml. La descrizione della risposta immunovirologica a sei mesi di terapia prende in considerazione 24 pazienti trattati con DTG/ABC/LAM. Essi sono stati presi in considerazione come popolazione complessiva e come tre gruppi distinti di pazienti, classificati sulla base della viremia al tempo T0, in pazienti con HIV RNA plasmatico inferiore a 100.000 copie/ml, pazienti con HIV RNA plasmatico tra 100.001 e 500.000 copie/ml e pazienti con HIV RNA plasmatico superiore a 500.000 copie/ml.

Analizzando l'andamento dei 24 pazienti in trattamento con DTG/ABC/LAM i cui dati sono disponibili al tempo T6, visibili in tabella VII, è emerso che la proporzione di pazienti con HIV RNA non rilevabile nel sottogruppo con HIV RNA < 100.000 copie/ml a T0 ovvero 3 individui corrispondeva al 50%, risultando in proporzione più bassa rispetto al gruppo di pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 in cui 2 individui, il 16,7 %, aveva la viremia non rilevabile e più bassa anche del gruppo con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml di cui un solo individuo, corrispondente al 16.7% aveva un HIV RNA non rilevabile.

A T6 la proporzione di individui che hanno raggiunto un HIV RNA < 50 copie/ml è risultata essere la totalità nel gruppo di pazienti con viremia al basale inferiore a 100.000 copie/ml, mentre nei sottogruppi di individui con HIV RNA plasmatico a T0 compreso tra 100.001 e 500.000 e HIV RNA maggiore di 500.000 copie/ml essi sono stati rispettivamente il 66,7% e il 50% dei pazienti presi in esame.

I valori della viremia al sesto mese di trattamento espressi come mediana e range interquartile in copie/ml dei 7 pazienti con un numero di copie di HIV RNA maggiore o uguale a 50 su millilitro al tempo T6 sono stati di 90 con un IQR tra 78 e 121 considerando la totalità dei pazienti trattati con DTG/ABC/LAM. Questi valori, considerando sottogruppi suddivisi per viremia al basale, sono stati 84 con range interquartile compreso tra 71 e 110 per pazienti con HIV RNA plasmatico a T0 tra 100.001 e 500.000 copie/ml e di 91 con scarto interquartile tra 81 e 168 per i pazienti con viremia maggiore di 500.000 copie/ml al tempo T0.

Tabella VII. Descrizione della risposta virologica al sesto mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA rilevabile < 20 copie/ml	HIV RNA 21-50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml (mediana e IQR)
Tutti i pazienti (n=24)	6/24 (25)	2/24 (8.3)	9/24 (37.5)	7/24 (29.2)	90 (78-121)
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=6)	3/6 (50)	1/6 (16.7)	2/6 (33.3)	0	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=12)	2/12 (16.7)	1/12 (8.3)	5/12 (41.7)	4/12 (33.3)	84 (71-110)
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=6)	1/6 (16.7)	0/6 (0)	2/6 (33.3)	3/6 (50)	91 (81-168)



I valori dei marcatori immunologici considerati per questo studio analizzati per i pazienti suddivisi in due sottogruppi a seconda che abbiano raggiunto o meno un valore di HIV RNA inferiore a 50 copie/ml al tempo T6 sono mostrati in tabella VIII e tabella IX.

Analizzando i dati emerge che considerando i 17 individui trattati con DTG/ABC/LAM con una viremia a T6 inferiore alle 50 copie/ml, mostrati in tabella VIII, come un gruppo omogeneo, essi hanno avuto un miglioramento della conta assoluta di CD4+ dal tempo T0 al tempo T6 passando da una mediana di 150 cellule/mm<sup>3</sup> a una di 322, con una  $p < 0,0001$ .

Suddividendo i pazienti in gruppi con diversa viremia al basale la significatività statistica non viene raggiunta in tutti e tre i gruppi. Nei pazienti con HIV RNA plasmatico al tempo T0 inferiore a 100.000 copie/ml la mediana è passata da 601 a 793 cellule/mm<sup>3</sup>, nei pazienti con HIV RNA plasmatico nel range tra 100.001 e 500.000 copie/ml a T0 la mediana è passata da 74 a 225 cellule/mm<sup>3</sup> rispettivamente con un valore  $p=0.0625$  e  $p=0.0156$

In questi 17 pazienti con viremia a T6 inferiore a 50 copie/ml una valutazione analoga sulla differenza tra T0 e T6 è stata fatta per il valore percentuale di CD4+ e per il rapporto tra cellule CD4+ e CD8+. Analizzando l'insieme di questi pazienti il rapporto CD4/CD8 è passato da 0.16 a 0.25 con  $p=0.0076$  e la percentuale di CD4+ mediana è variata passando da un valore di 12,60 a uno di 15 con  $p=0.0008$ , in entrambi i casi raggiungendo la significatività statistica.

I pazienti con HIV RNA < 100.000 copie/ml hanno subito una variazione del valore mediano della percentuale di linfociti T CD4+ da 24 a 29,3 con  $p=0,0625$  e del rapporto CD4/CD8 da 0.44 a 0.60. I pazienti con HIV RNA compreso tra 100.001 e 500.000 copie/ml hanno subito una variazione del valore mediano della percentuale di linfociti T CD4+ da 8 a 12 con  $p=0.0313$  e del rapporto CD4/CD8 da 0.15 a 0.20 con  $p=0.0656$ .

Il gruppo di pazienti con HIV RNA superiore a 500.000 copie/ml non è stato statisticamente valutato poiché composto da solamente tre individui.

Tab. VIII. Descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 nei pazienti con HIV RNA &lt; 50 copie/ml a T6.

	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T6	p
Tutti i pazienti (n=17)	150 (50-328)	293 (184-576)	<b>0.0001</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=6)	601 (328-671)	793 (373-897)	0.0625
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=8)	74 (24-143)	225 (184-397)	<b>0.0156</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=3)	-	-	-
	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	p
Tutti i pazienti (n=17)	12.60 (5-22.1)	15 (11-28.2)	<b>0.0008</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=6)	24 (22.1-30.6)	29 (25.1-38.7)	0.0625
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=8)	8 (2.5-15.1)	12 (8.6-21)	<b>0.0313</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=3)	-	-	-
	Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T6	
Tutti i pazienti (n=17)	0.16 (0.06-0.35)	0.25 (0.13-0.60)	<b>0.0076</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=6)	0.44	0.60	non valutata
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=8)	0.15 (0.02- 0.20)	0.20 (0.10-0.30)	0.0656
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=3)	-	-	-

Tab. IX Descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 nei pazienti con HIV RNA  $\geq$  50 copie/ml a T6.

	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T6	p
Tutti i pazienti (n=7)	74(48-264)	257 (130-553)	<b>0.0156</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=0)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=4)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=3)	-	-	-
	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	p
Tutti i pazienti (n=7)	15.4 (9.2-18.7)	18 (16.5-24)	0.1275
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=0)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=4)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=3)	-	-	-
	Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T6	
Tutti i pazienti (n=7)	0.23 (0.10-0.40)	0.37 (0.30-0.50)	<b>0.0452</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=0)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=4)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=3)	-	-	-

Dall'analisi degli individui trattati con DTG/ABC/LAM con una viremia a T6 superiore alle 50 copie/ml, mostrati in tabella IX, i dati mostrano che essi hanno avuto un miglioramento del valore assoluto e di quello percentuale di CD4+ con valori mediani rispettivamente di 74 cellule/mm<sup>3</sup> e 15,4% al tempo T0 a valori mediani di 257 cellule/mm<sup>3</sup> e 18% a T6 con una  $p < 0,0156$  per la variazione della conta assoluta e  $p=0.1275$  per la variazione del valore percentuale, non raggiungendo quindi la significatività statistica per la variazione di questo parametro.

Per quanto riguarda per la variazione del rapporto CD4/CD8 esso è passato da un valore mediano di 0,23 con range interquartile compreso tra 0.10 e 0.40 al tempo T0 e una mediana di 0,37 con IQR compreso tra 0,30 e 0,50 al tempo T6 con  $p=0,0452$

Una valutazione statistica di questi pazienti, con viremia al sesto mese di trattamento superiore a 50 copie/ml, suddivisi in sottogruppi con diversa viremia al basale a T0 non è stata effettuata per la bassa numerosità del campione.

Dei pazienti in trattamento con DTG/ABC/LAM tre pazienti hanno eseguito uno switch di terapia prima di arrivare alla valutazione al tempo T6. Un paziente maschio, di 35 anni ha modificato terapia cominciando un trattamento con BIC/FTC/TAF a causa di una reazione allergica. Un paziente femmina di 22 anni ha semplificato la terapia cominciando l'assunzione di DTG/LAM mentre un paziente ha eseguito lo switch a Dovato senza che ne fosse riportata la motivazione.

Nei grafici sottostanti sono riportati i valori di viremia a T6 dei diversi gruppi di trattamento suddivisi per i valori di HIV RNA plasmatico (copie/ml) al tempo T0

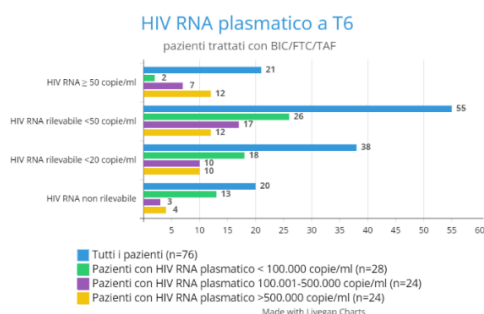


Grafico 4: Grafico riassuntivo dei livelli di viremia a T6 dei pazienti trattati con BIC/FTC/TAF classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml

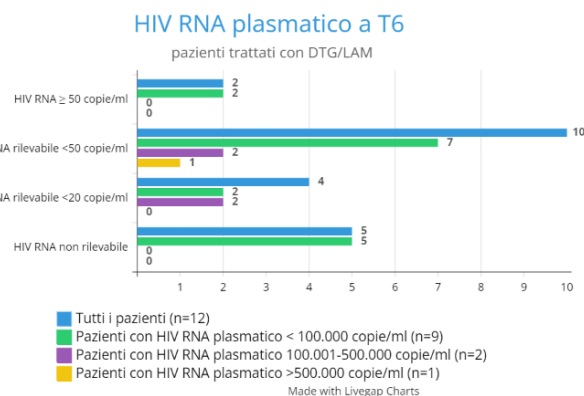


Grafico 5: Grafico riassuntivo dei livelli di viremia a T6 dei pazienti trattati con DTG/LAM classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml

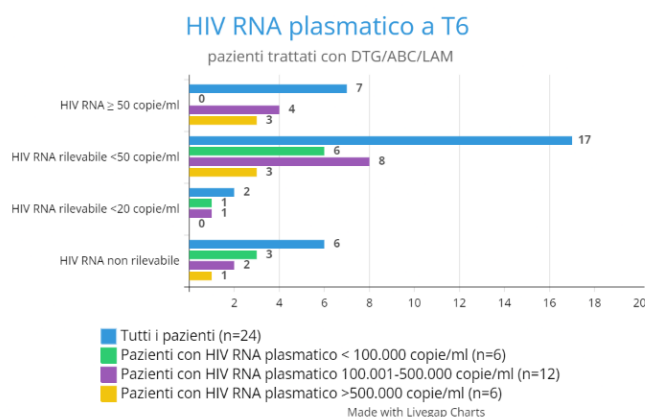


Grafico 6: Grafico riassuntivo dei livelli di viremia a T6 dei pazienti trattati con DTG/ABC/LAM classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico <100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml

## 4.2 Risposta a dodici mesi di trattamento

### 4.2.1 BIC/FTC/TAF

I dati riguardanti la risposta immunovirologica a dodici mesi dall'inizio del trattamento con Biktarvy sono disponibili per 61 pazienti.

Al tempo T12 la quota di pazienti con un valore HIV RNA inferiore a 20 copie/ml nei pazienti con HIV RNA inferiore a 100.000 copie/ml a T0 corrisponde al 84%, maggiore rispetto ai pazienti con HIV RNA compreso tra 100.000 e 500.000 copie/ml che sono il 57% ( $p=0.055$ , sfiora la significatività) e rispetto ai pazienti con HIV RNA superiore a 500.000 copie/ml di cui il 46,7% ha una viremia inferiore a 20 copie/ml ( $p=0.029$ ).

Se considerare la soglia di soppressione virologica come un valore di HIV RNA inferiore a 50 copie/ml, il dato a T12 è sovrapponibile nei pazienti con HIV RNA inferiore a 100.000 copie/ml a T0 e nei pazienti con HIV RNA compreso tra 100.000 e 500.000 copie/ml, con una proporzione rispettivamente del 96% e del 90% dei pazienti. Il confronto del valore percentuale di pazienti con viremia inferiore a 50 copie/ml sfiora la significatività tra i pazienti con HIV RNA < 100.000 copie/ml a T0 e quelli con HIV RNA > 500.000 copie a T0 ( $p=0.056$ ) di cui il 73,3% risulta virosoppresso.

Considerando i pazienti che non hanno raggiunto una soppressione della viremia al tempo T12 intesi come gli individui con un valore di HIV RNA maggiore o uguale a 50 copie/ml, essi risultano essere in totale 7 individui, l'11,5% del totale. In questi pazienti la viremia mediana si attesta 65 copi/ml con range interquartile nell'intervallo tra 61 e 148. Di questi 7 pazienti 4 appartengono al sottogruppo con la più alta viremia al basale. Questi dati sono visibili in tabella X e XI.

Tabella X. Descrizione della risposta virologica al 12° mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml.

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA < 20 copie/ml	HIV RNA < 50 copie/ml	HIV RNA $\geq$ 50 copie/ml
Tutti i pazienti (n=61)	13 (21.3)	40 (65.6)	54 (88.5)	7 (11.5)
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=25)	7 (28)	21 (84)	24 (96)	1(4)
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=21)	2 (9.5)	12 (57.1)	19 (90.5)	2 (9.5)
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=15)	4 (26.7)	7 (46.7)	11 (73.3)	4 (26.7)

Tabella XI. Descrizione della risposta virologica al 12° mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml.

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA rilevabile < 20 copie/ml	HIV RNA 21-50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml (mediana e IQR)
Tutti i pazienti (n=61)	13 (21.3)	27 (44.3)	14 (22.9)	7 (11.5)	65 (61-148)
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=25)	7 (28)	14 (56)	3 (12)	1 (4)	65
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=21)	2 (9.5)	10 (47.7)	7 (33.3)	2 (9.5)	171 (61-282)
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=15)	4 (26.7)	3 (20)	4 (26.7)	4 (26.7)	76 (55-129)

La descrizione della risposta immunologica al dodicesimo mese di trattamento dei 61 pazienti, suddivisi in sottogruppi con diversi valori di viremia al tempo T0 sono mostrati è mostrata nella tabella XII e nella tabella XIII.

Tabella XII. Descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 nei pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml a T12.

	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T12	p
Tutti i pazienti (n=54)	198 (63-484)	371 (241-626)	< <b>0.0001</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=24)	213 (160-491)	410 (240-557)	<b>0.0096</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=19)	131 (41-482)	360 (269-699)	<b>0.0002</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=11)	103 (5- 457)	363 (180-629)	<b>0.0020</b>
	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T12	p
Tutti i pazienti (n=54)	15 (6-21.7)	24.9 (13.9-30.8)	< <b>0.0001</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=24)	20 (11.7-24.1)	25 (16.3-28.9)	<b>0.0005</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=19)	8.6 (5.7-15.6)	20.1 (14-30.4)	<b>0.0002</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=11)	19.1 (1.3-22.9)	25.3 (10.1-36.9)	<b>0.0039</b>
	Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T12	
Tutti i pazienti (n=54)	0.29 (0.10-0.47)	0.48 (0.21-0.89)	< <b>0.0001</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=24)	0.35 (0.19-0.47)	0.49 (0.33-0.73)	<b>0.0009</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=19)	0.18 (0.08-0.39)	0.48 (0.25-1.01)	<b>0.0064</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=11)	0.28 (0.08-0.45)	0.47 (0.13-1.25)	<b>0.0117</b>



Tabella XIII. Descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 nei pazienti con HIV RNA  $\geq 50$  copie/ml a T12.

	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T12	p
Tutti i pazienti (n=7)	60 (34-160)	362 (285-728)	<b>0.0313</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=1)			
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=2)			
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=4)			
	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T12	p
Tutti i pazienti (n=7)	9.4 (6-17)	25.2 (13.3-28)	<b>0.031</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=1)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=2)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=4)	-	-	-
	Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T12	
Tutti i pazienti (n=7)	0.20 (0.07-0.22)	0.60 (0.35-0.72)	<b>0.0422</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=1)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=2)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=4)	-	-	-

Nei pazienti con HIV RNA >50 copie/ml data la bassa numerosità del campione è stata eseguita la descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 solo per il totale di questi pazienti senza considerare un'ulteriore suddivisione in sottogruppi in base ai valori della viremia al tempo T0. In questi pazienti il valore assoluto di CD4+ è passato da una mediana di 60 cellule/mm<sup>3</sup> a una di 362 cellule/mm<sup>3</sup> con un range interquartile compreso tra 285 e 728 con p=0.0313, il valore percentuale di CD4 è cambiato passando da una mediana di 9,4 a una di 25,2 con p=0.031 e il rapporto CD4/CD8 da 0.20 a 0.60 con p=0.0422, raggiungendo quindi la significatività statistica per la variazione di tutti questi parametri.

Per quanto riguarda i pazienti con HIV RNA <50 copie/ml data la presenza di un campione più consistente (54 individui) è stata eseguita la descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 considerando anche i sottogruppi divisi in base ai valori della viremia al tempo T0.

Considerando i 54 individui come un gruppo omogeneo, essi hanno avuto un miglioramento della conta assoluta di CD4+ dal tempo T0 al tempo T6 passando da una mediana di 198 cellule/mm<sup>3</sup> a una di 371, con una p <0,0001.

Una valutazione analoga è stata fatta per il valore percentuale di CD4+ e per il rapporto tra cellule CD4+ e CD8+. Analizzando l'insieme di questi pazienti il rapporto CD4/CD8 è passato da 0.29 a 0.48 con p<0.0001 e la percentuale di CD4+ mediana è variata passando da un valore di 15 a uno di 24,9 con p<0.0001.

Suddividendo i pazienti in gruppi con diversa viremia al basale, nei pazienti con HIV RNA plasmatico al tempo T0 inferiore a 100.000 copie/ml la mediana è passata da 213 a 410 cellule/mm<sup>3</sup>, nei pazienti con HIV RNA plasmatico nel range tra 100.001 e 500.000 copie/ml a T0 la mediana è passata da 131 a 360 cellule/mm<sup>3</sup> e nei pazienti con HIV RNA plasmatico maggiore di 500.000 copie/ml è passata da 103 a 363 copi/ml rispettivamente con un valore p=0.0096, p=0.0002 e p=0,0020.

I pazienti con HIV RNA < 100.000 copie/ml hanno subito una variazione del valore mediano della percentuale di linfociti T CD4+ da 20 a 25 e del rapporto CD4/CD8 da 0.35 a 0.49. I pazienti con HIV RNA compreso tra 100.001 e 500.000 copie/ml hanno subito una variazione del valore mediano della percentuale di linfociti T CD4+ da 8,6 a 20,1 e del rapporto CD4/CD8 da 0.18 a 0.48. Anche il gruppo di pazienti con HIV RNA superiore a 500.000 copie/ml ha

avuto un miglioramento di tutti i parametri immunologici considerati. La significatività statistica è stata raggiunta per la variazione di tutti i parametri immunologici considerati in ognuno dei sottogruppi precedentemente descritti. Dei pazienti in trattamento con Biktarvy al tempo T12 due hanno modificato il trattamento: un maschio di 48 anni ha cominciato ad assumere DTG/LAM sulla base dei risultati delle analisi immunovirologiche del dodicesimo mese di trattamento, che mostravano un HIV RNA < 29 copie/ml, ed una paziente di 32 anni ha modificato terapia sospendendo bictegravir e inserendo raltegravir in seguito alla decisione di programmare una gravidanza.

#### 4.2.2 DTG/LAM

I dati a dodici mesi di trattamento sono disponibili per otto pazienti in trattamento con Dovato. I dati sono mostrati in Tabella XIV e Tabella XV,

Tabella XIV. Descrizione della risposta virologica al 6° mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml.

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA < 20 copie/ml	HIV RNA < 50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml
Tutti i pazienti (n=8)	6 (75)	7 (87.5)	8 (100)	0
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=7)	6 (85.7)	7 (100)	7 (100)	0
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=1)	0	0	1 (100)	0
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=0)	0	0	0	0

Tabella XV. Descrizione della risposta virologica al sesto mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml.

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA rilevabile < 20 copie/ml	HIV RNA 21-50 copie/ml	HIV RNA $\geq 50$ copie/ml	HIV RNA $\geq 50$ copie/ml (mediana e IQR)
Tutti i pazienti (n=8)	6 (75)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=7)	6 (85.7)	1 (14.3)	0	0	0
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=1)	0	0	1 (100)	0	0
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=0)	0	0	0	0	0

Dalla lettura di queste tabelle emerge che tutti e 7 i pazienti con viremia al basale inferiore a 100.000 copie/ml risultano viro soppressi a T12, considerando come cut-off un valore di HIV RNA <20 copie/ml, mentre l'unico con un valore superiore a 20 copie/ml risulta essere il paziente con un HIV-RNA a T0 compreso tra 100.001 e 500.000 copie/ml.

Tabella XVI. Descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 nei pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml a T12.

	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T12	p
Tutti i pazienti (n=8)	507 (418-853)	693 (532-954)	0.0781
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=7)	587 (430-915)	753 (505-1002)	0.1563
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=1)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=0)	-	-	-
	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T12	p
Tutti i pazienti (n=8)	31 (24.2-32.9)	37 (34.5-40.9)	<b>0.0178</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=7)	31.5 (28-33.3)	37 (34-41.9)	<b>0.0273</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=1)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=0)	-	-	-
	Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T12	
Tutti i pazienti (n=8)	0.60 (0.52-0.99)	1.18 (0.85-1.34)	<b>0.0156</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=7)	0.66 (0.60-1.08)	1.09 (0.80-1.40)	<b>0.0313</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=1)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=0)	-	-	-

Sotto il profilo immunologico questi pazienti hanno visto un incremento del valore percentuale delle cellule CD4+, passando da un valore mediano del 31% prima dell'inizio del trattamento a un valore mediano del 37% dopo dodici mesi di terapia, con  $p=0,0178$ . La significatività statistica è stata raggiunta anche per l'incremento del rapporto CD4/CD8, il cui valore mediano è passato da 0,60 a 1,18, mentre questo non è successo per la conta assoluta di linfociti T CD4+ che ha visto un incremento non statisticamente significativo in questi pazienti.

#### 4.2.3 DTG/ABC/LAM

I dati riguardanti la risposta immunovirologica a dodici mesi dall'inizio del trattamento con Triumeq sono disponibili per 17 pazienti. La descrizione della risposta virologica al dodicesimo mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml sono mostrati in tabella XIV e tabella XV sono mostrati in tabella XVII e Tabella XVIII

Tabella XVII. Descrizione della risposta virologica al 12° mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml.

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA < 20 copie/ml	HIV RNA < 50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml
Tutti i pazienti (n=17)	6 (35.3)	12 (70.6)	14 (82.4)	3 (17.6)
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=5)	2 (40)	4 (80)	5 (100)	0
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=8)	4 (50)	5 (62.5)	5 (62.5)	3 (37.5)
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=4)	0	3 (75)	4 (100)	0

Tabella XVIII. Descrizione della risposta virologica al 12° mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA rilevabile < 20 copie/ml	HIV RNA 21-50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml (mediana e IQR)
Tutti i pazienti (n=17)	6 (35.3)	6 (35.3)	2 (11.8)	3 (17.6)	69 (64-72)
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=5)	2 (40)	2 (40)	1 (20)	0	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=8)	4 (50)	1 (12.5)	0	3 (37.5)	69 (64-72)
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=4)	0	3	1	0	-

Dalle tabelle si evince che considerando la soppressione della viremia un valore di HIV RNA inferiore a 50 copie/ml l'82,4% dei pazienti risulta virosoppresso a dodici mesi dal trattamento, mentre i tre pazienti che hanno una conta virale superiore a 50 risultano avere una mediana di 69 copie/ml e sono tutti appartenenti tutti al sottogruppo di individui che a T0 avevano un HIV-RNA compreso tra 100.001 e 500.000 copie/ml. Una soppressione della viremia considerando come cut-off una concentrazione inferiore a 20 copie/ml viene raggiunta dal 70,6% dei pazienti.

La valutazione dei parametri immunologici non è stata fatta per i pazienti con HIV RNA > 50 copie/ml poiché essi erano un unico gruppo di 3 persone, mentre i dati dei pazienti con valori di HIV RNA < 50 copie/ml sono visibili in Tabella XIX che mostra il numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e il valore del rapporto CD4/CD8

Tabella XIX. Descrizione del numero assoluto e percentuale di cellule CD4+ e del valore del rapporto CD4/CD8 nei pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml a T12.

	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Numero assoluto cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T12	p
Tutti i pazienti (n=14)	181 (54-323)	386 (226-729)	<b>0.0005</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=5)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=5)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=4)	-	-	-
	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T0	Valore percentuale cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> ) a T12	p
Tutti i pazienti (n=14)	12.8 (8-22.7)	20.6 (12.6-30.5)	<b>0.0108</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=5)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=5)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=4)	-	-	-
	Rapporto CD4/CD8 a T0	Rapporto CD4/CD8 a T12	
Tutti i pazienti (n=14)	0.10 (0.08-0.40)	0.50 (0.18-0.69)	<b>0.0116</b>
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=5)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=5)	-	-	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=4)	-	-	-



Dalla lettura della tabella si può vedere che le analisi mostrano un miglioramento di tutti i parametri immunologici di questi pazienti a dodici mesi dall'inizio del trattamento. Il numero assoluto di linfociti CD4+ è passato da un valore mediano di 181 a 386, la percentuale di CD4+ è aumentata da 12,8 a 20,6 e il rapporto CD4/CD8 ha visto un incremento da 0,10 a 0,50. Tutte queste variazioni sono state statisticamente significative.

Uno dei pazienti considerati, un maschio di 39 anni, ha modificato la terapia antiretrovirale, facendo uno switch a DTG/LAM.

Nei grafici sottostanti sono riportati i valori di viremia a T12 dei diversi gruppi di trattamento suddivisi per i valori di HIV RNA plasmatico (copie/ml) al tempo T0

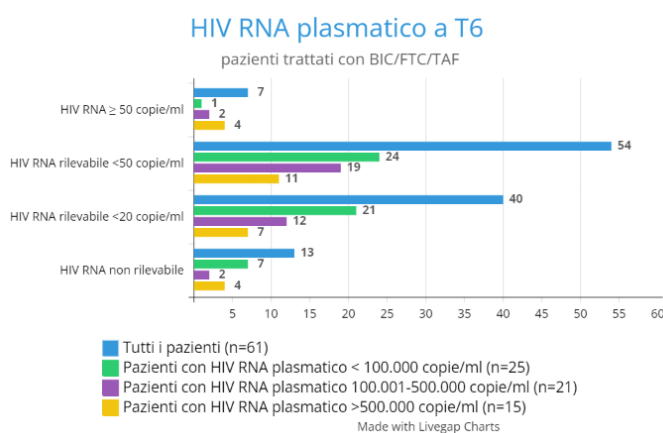


Grafico 7: Grafico riassuntivo dei livelli di viremia a T12 dei pazienti trattati con BIC/FTC/TAF classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml

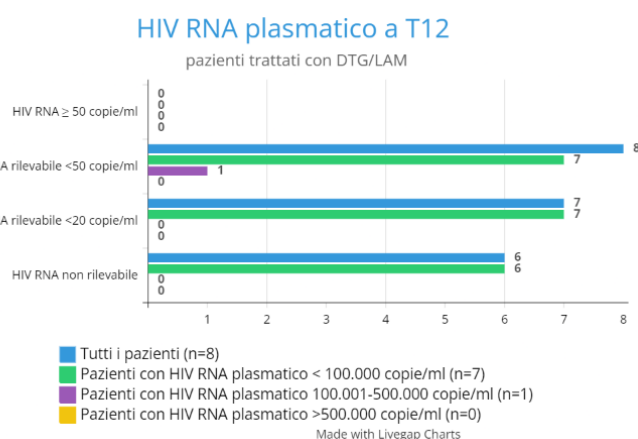


Grafico 8: Grafico riassuntivo dei livelli di viremia a T12 dei pazienti trattati con DTG/LAM classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml

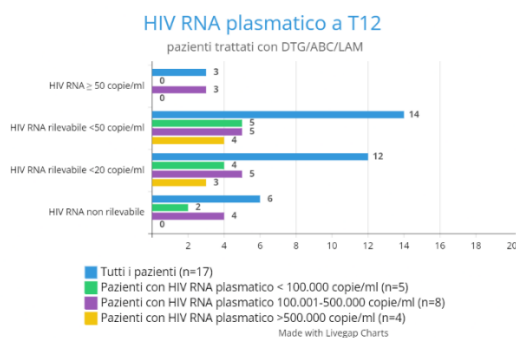


Grafico 9: Grafico riassuntivo dei livelli di viremia a T12 dei pazienti trattati con DTG/ABC/LAM classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml

### 4.3 Risposta a 24 mesi di trattamento

#### 4.3.1 BIC/FTC/TAF

L'analisi della risposta virologica è stata effettuata utilizzando 2 differenti soglie per la soppressione virologica: HIV RNA < 20 copie/ml e HIV RNA < 50 copie/ml. La descrizione della risposta immunovirologica alla terapia prende in considerazione al tempo T24 30 pazienti trattati con BIC/FTC/TAF di cui sono disponibili i dati. Essi sono stati presi in considerazione come popolazione complessiva e come tre gruppi distinti di pazienti, classificati sulla base della viremia al tempo T0.

Tabella XX. Descrizione della risposta virologica al 24° mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml.

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA < 20 copie/ml	HIV RNA < 50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml
Tutti i pazienti (n=30)	8 (26.7)	17 (56.7)	20 (66.7)	10 (33.3)
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=10)	5 (50)	7 (70)	9 (90)	1 (10)
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=11)	3 (27.3)	7 (63.6)	7 (63.6)	4 (36.4)
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=9)	0	3 (33.3)	4 (44.4)	5 (55.6)

Tabella XXI. Descrizione della risposta virologica al 24° mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml.

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA rilevabile < 20 copie/ml	HIV RNA 21-50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml (mediana e IQR)
Tutti i pazienti (n=30)	8 (26.7)	9 (30)	3 (10)	10 (33.3)	113 (87-1101)
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=10)	5 (50)	2 (20)	2 (20)	1 (10)	2670
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=11)	3 (27.2)	4 (36.4)	0	4 (36.4)	98 (80-111)
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=9)	0	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (55.6)	722 (102-2501680)

Analizzando l'andamento dei 30 pazienti in trattamento con Biktarvy i cui dati erano disponibili al ventiquattresimo mese di trattamento, mostrati in tabella XX e tabella XXI è emerso che il 56,7% aveva un HIV RNA inferiore a 20 copie/ml, mentre considerando una soglia di controllo della viremia come un valore <50 copie/ml esso è stato raggiunto da due terzi dei pazienti.

La quota di pazienti che avevano HIV RNA non rilevabile corrispondeva al 50% nel gruppo di pazienti con HIV RNA < 100.000 copie/ml a T0 ovvero 5 individui, risultando maggiore rispetto al gruppo di pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 di cui il 27,3 % aveva la viremia non rilevabile e più elevata del gruppo con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml di cui nessuno aveva una

viremia non rilevabile. La differenza con quest'ultimo gruppo ha raggiunto la significatività statistica con un valore  $p=0.032$

Considerando un cut-off di HIV RNA  $< 50$  A T24 la percentuale di pazienti che hanno raggiunto il controllo della viremia è risultato maggiore nel gruppo di pazienti con viremia al basale inferiore a 100.000 copie/ml rispetto al gruppo con HIV RNA plasmatico compreso tra 100.001 e 500.000 con una percentuale rispettivamente del 90% e del 63.6% dei pazienti presi in esame, e maggiore anche quando confrontata con il gruppo di pazienti con HIV RNA plasmatico  $>500.000$  copie/ml al tempo T0 in cui il 44,4% risultava avere HIV RNA inferiore alle 50 copie/ml, sfiorando la significatività statistica nel confronto con quest'ultimo sottogruppo.

I pazienti che non hanno ottenuto la soppressione della viremia con HIV RNA  $> 500.000$  copie/ml a T0, hanno avuto un valore mediano di HIV RNA pari a 722 copie/ml. In questo gruppo rientra un paziente maschio di 56 anni con viremia al tempo T24 pari a 10 milioni di copie che per scelta autonoma aveva sospeso la terapia dopo sei mesi di trattamento ed è stato successivamente riassunto. Mentre il paziente con il valore mediano di HIV RNA, un maschio di 42 anni, ha modificato la terapia in seguito all'insorgenza di resistenze passando a un trattamento con doravirina, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato

#### **4.3.2 DTG/LAM**

Il dato a 24 mesi dall'inizio del trattamento risulta disponibile per tre pazienti in trattamento con Dovato.

Di questi, due individui avevano un HIV RNA non rilevabile al tempo T24, uno di questi pazienti aveva una viremia maggiore di 500.000 copie/ml al tempo T0, mentre l'altro aveva un HIV RNA plasmatico al basale inferiore 100.000 copie/ml. Il terzo paziente aveva raggiunto il controllo della viremia con HIV RNA  $< 20$  copie/ml, partendo da un valore di HIV RNA plasmatico compreso tra 100.001 e 500.000 copie/ml al tempo T0

### 4.3.3 DTG/ABC/LAM

La descrizione della risposta immunovirologica alla terapia prende in considerazione al tempo T24 undici pazienti trattati con Triumeq di cui sono disponibili i dati.

Le tabelle XXII e XXIII descrivono la risposta virologica al 24° mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml.

Tabella XXII. Descrizione della risposta virologica al 24° mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml.

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA < 20 copie/ml	HIV RNA < 50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml
Tutti i pazienti (n=11)	6 (54.5)	10 (90.9)	11 (100)	0
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=3)	2 (66.7)	3 (100)	3 (100)	0
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=5)	3 (60)	5 (100)	5 (100)	0
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=3)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100)	0

Tabella XXIII. Descrizione della risposta virologica al 24° mese di terapia nella popolazione complessiva e nei tre gruppi di pazienti classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml

	HIV RNA non rilevabile	HIV RNA rilevabile < 20 copie/ml	HIV RNA 21-50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml	HIV RNA ≥ 50 copie/ml (mediana e IQR)
Tutti i pazienti (n=11)	6 (54.5)	4 (36.4)	1 (9.1)	0	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml (n=3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml (n=5)	3 (60)	2 (40)	0	0	-
Pazienti con HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml (n=3)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	-

Dalla lettura delle tabelle soprastanti si nota che il 54,5 degli individui trattati ha una viremia non rilevabile e la totalità dei pazienti trattati con DTG/ABC/LAM ha raggiunto il controllo della viremia intesa come valore di HIV-RNA inferiore a 50 copie/ml. Facendo una considerazione più restrittiva, considerando una viremia inferiore a 20 copie/ml come cut-off, emerge che su undici pazienti un solo individuo non raggiunge la virosoppressione, questo paziente risulta appartenere al gruppo con HIV RNA a T0 maggiore di 500.000 copie/ml.

Un paziente maschio di 37 anni ha semplificato il trattamento passando a una terapia antiretrovirale con Dovato.

Nei grafici sottostanti sono riportati i valori di viremia a T24 dei diversi gruppi di trattamento suddivisi per i valori di HIV RNA plasmatico (copie/ml) al tempo T0. Il gruppo in trattamento con DTG/LAM non è stato graficamente rappresentato in quanto composto solamente da 3 pazienti.

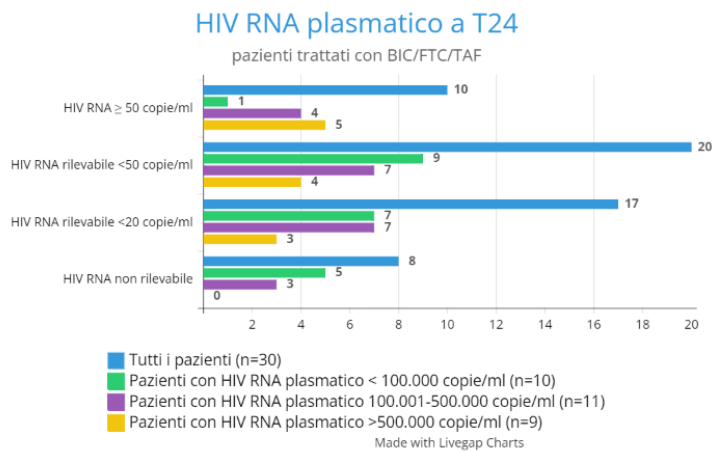


Grafico 10: Grafico riassuntivo dei livelli di viremia a T24 dei pazienti trattati con BIC/FTC/TAF classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml

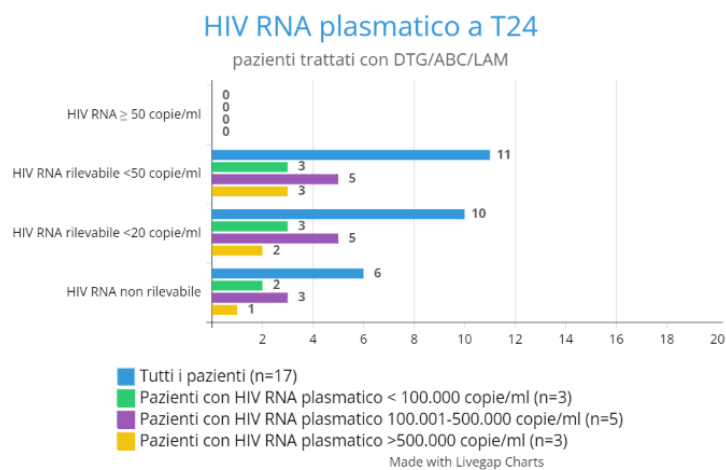


Grafico 11: Grafico riassuntivo dei livelli di viremia a T24 dei pazienti trattati con DTG/ABC/LAM classificati sulla base di HIV RNA a T0: HIV RNA plasmatico < 100.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico 100.001-500.000 copie/ml, HIV RNA plasmatico >500.000 copie/ml

## 5 Discussione

I progressi nel campo clinico e farmacologico hanno reso possibile lo sviluppo di nuove classi di farmaci per il trattamento di pazienti con infezione da HIV. Questi farmaci risultano sempre più tollerabili, efficaci e con un'alta barriera genetica allo sviluppo di resistenze. Una delle classi più recenti sono gli inibitori delle integrasi (INSTI).

Questo studio si è posto l'obiettivo di verificare l'efficacia del trattamento di pazienti naïve con tre diverse terapie antiretrovirali, ognuna delle quali comprendeva un inibitore di integrasi: Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato (BIC/FTC/TAF), dolutegravi/lamivudina (DTG/LAM) e dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/LAM). L'efficacia e la tollerabilità di queste combinazioni di farmaci sono poi state confrontate tra loro.

Tutte queste combinazioni di farmaci sono presenti sul mercato come STR, single tablet regimen, ossia una formulazione che permette al paziente di assumere la terapia tramite una singola pillola per il trattamento dell'infezione da HIV.

Una differenza che va sottolineata tra questi differenti regimi antiretrovirali è che mentre la somministrazione di BIC/FTC/TAF risulta efficace anche nel trattamento delle coinfezioni da HIV-HBV poiché i principi attivi emtricitabina e tenofovir alafenamide presentano un'attività farmacologica anche contro HBV, il trattamento con DTG/LAM o con DTG/ABC/LAM richiede l'aggiunta di un altro farmaco per il trattamento del virus dell'epatite poiché lamivudina è un farmaco con un'attività contro HBV ma il trattamento di pazienti co-infettati comporta un elevato rischio di sviluppo di resistenze a lamivudina.

I trattamenti a base di BIC/FTC/TAF e di DTG/LAM si presentano come particolarmente maneggevoli non necessitando di aggiustamenti di dose in pazienti affetti da insufficienza epatica e/o renale lieve e/o moderata, mentre per i pazienti con compromissione moderata o severa della funzionalità epatica, non ci sono dati di sicurezza disponibili per il trattamento con DTG/ABC/LAM; quindi, questo trattamento non risulta raccomandato in queste classi di pazienti.

Inoltre, prima di cominciare un eventuale trattamento con DTG/ABC/LAM è necessario lo svolgimento di uno screening per valutare la presenza di HLA-B\*5701. Una considerazione da fare è che DTG/LAM essendo una terapia a due farmaci risulta un medicinale raramente prescritto come prima linea di terapia, ma



è più spesso impiegato come switch in pazienti che hanno ottenuto il controllo della viremia, per ridurre gli effetti indesiderati del trattamento.

I 150 pazienti reclutati sono stati seguiti presso l'UOC Malattie Infettive dell'Ospedale di Treviso, l'UOC Malattie Infettive dell'Ospedale di Mestre oppure l'UOC Malattie Infettive dell'Ospedale di Vicenza.

I risultati emersi da questo studio mostrano come tutti e tre i trattamenti presi in considerazione hanno portato a miglioramenti generali dei livelli di viremia plasmatica e dei parametri immunologici considerati, ovvero la conta assoluta e percentuale dei linfociti CD4+ e del rapporto CD4/CD8. I pazienti reclutati sono stati analizzati tramite una valutazione longitudinale e il confronto tra T0 e T6 / T12 / T24.

Il trattamento con Biktarvy è stato efficace nell'ottenere il controllo della viremia della maggioranza dei pazienti, soprattutto in coloro che avevano bassi livelli di HIV RNA plasmatico al tempo T0. A T12 il 21% dei pazienti aveva viremia non rilevabile, il 65% viremia inferiore a 20 copie/ml e l'88,5% aveva una viremia inferiore a 50 copie/ml. A T24 il 27% dei pazienti aveva viremia non rilevabile, il 57% viremia inferiore a 20 copie/ml e il 67% aveva una viremia inferiore a 50 copie/ml.

BIC/FTC/TAF e si è rivelato efficace nell'ottenere un miglioramento dei livelli assoluti e percentuali delle cellule CD4+ in tutti i pazienti al tempo T6, T12 e T24.

Per quanto riguarda il rapporto CD4/CD8 il miglioramento è stato significativo per tutti i sottogruppi di pazienti considerati al tempo T12 e T24, mentre al tempo T6 non si è raggiunta la significatività statistica per i pazienti con alta viremia al tempo T0 e per i pazienti con un HIV RNA superiore a 50 copie/ml al tempo T6.

Dai dati analizzati risulta che il trattamento con DTG/LAM ha raggiunto risultati considerevoli nel controllo della viremia per ogni sottogruppo di pazienti considerati, rivelandosi in particolare più efficace nel controllo dei livelli di HIV RNA al tempo T6 nei pazienti con viremia al basale inferiore a 100.000 copie/ml. Il 55.6% di questi pazienti aveva una viremia non rilevabile, mentre il 78% aveva una quantità di HIV RNA plasmatico inferiore a 20 copie/ml.

Al tempo T12 il 75% dei pazienti in trattamento con DTG/LAM aveva una viremia non rilevabile, mentre la totalità dei pazienti aveva una quantità di HIV RNA plasmatico inferiore a 50 copie/ml. Due dei tre pazienti i cui dati sono stati

analizzati a T24 avevano un livello di HIV RNA plasmatico non rilevabile, il terzo aveva un valore inferiore a 20 copie/ml.

Nessuno dei sottogruppi trattati con DTG/LAM ha ottenuto un miglioramento significativo dei parametri immunologici al tempo T6 e il miglioramento dei livelli assoluti di cellule CD4+ non è risultato significativo al tempo T12, mentre tutti i parametri sono migliorati a 24 mesi dall'inizio del trattamento.

Va considerato che la valutazione dell'andamento dei pazienti trattati con DTG/LAM è stata resa più difficile dalla bassa numerosità del campione poiché Dovato risulta un farmaco raramente prescritto come prima linea di terapia.

Il trattamento con DTG/ABC/LAM è stato efficace nell'ottenimento del controllo della viremia della maggior parte dei pazienti, soprattutto coloro che avevano un livello di HIV RNA plasmatico al tempo T0 basso o intermedio e si è rivelato efficace nel conseguire un miglioramento significativo di tutti i parametri immunologici in tutti i sottogruppi di pazienti considerati.

Fra i vantaggi degli inibitori di integrasi rispetto alla terapia antiretrovirale classica si sono evidenziate la tollerabilità, l'efficacia e un'alta barriera genetica allo sviluppo di resistenze.

Un confronto tra DTG/LAM e una terapia a tre farmaci composta da dolutegravir più tenofovir disoproxil/emtricitabina è stato fatto dagli studi GEMINI-1 e GEMINI-2 che ne hanno confermato la non inferiorità.<sup>42</sup>

Un confronto tra BIC/FTC/TAF e DTG/ABC/LAM è stato fatto dallo studio GS-US-380-1489. La soppressione della viremia a 144 settimane è stata ottenuta dall'82% dei pazienti trattati con BIC/FTC/TAF e dall'84% dei pazienti trattati con DTG/ABC/LAM.<sup>43</sup>

Uno studio multicentrico ha confrontato l'andamento clinico di 1088 pazienti sottoposti a regimi di trattamento con due farmaci con l'andamento clinico di 8703 pazienti sottoposti a terapie che utilizzavano tre farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV. Tra i 1088 pazienti sottoposti a regimi di trattamento con due farmaci il 22,8% assumeva DTG/LAM e il 3% era naïve al trattamento antiretrovirale. Il 46,9% dei pazienti in triplice terapia assumeva DTG associato a due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.

Questo studio ha evidenziato che la risposta immunologica e il controllo della viremia a sei mesi e a dodici mesi dall'inizio del trattamento risultavano simili nei diversi gruppi di trattamento e ha concluso che i trattamenti con i regimi a due

farmaci sono una valida opzione terapeutica per il trattamento dell'infezione da HIV.<sup>44</sup>

Una revisione sistematica della letteratura scientifica ha confrontato i 4 studi clinici randomizzati GEMINI-1, GEMINI-2, GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, per valutare se il trattamento di pazienti naïve con DTG/LAM e con BIC/FTC/TAF fossero indirettamente comparabili, concludendo che questa comparazione non fosse possibile a causa delle diverse terapie dei gruppi di controllo, di tempi di follow up differenti e a causa delle differenze degli individui reclutati in questi studi.<sup>45</sup>

Confrontando i risultati di questa tesi con quelli emersi da altri studi, emerge che l'efficacia del trattamento con DTG/ABC/LAM nel conseguimento di una viremia inferiore a 50 copie/ml rilevata a T12 risulta comparabile a quella emersa nello studio SPRING-2 a 48 settimane di trattamento, in particolare l'82,4% dei pazienti reclutati da questo studio e l'88% dei pazienti reclutati nello studio SPRING-2 ha ottenuto tale risultato.<sup>46</sup>

Dai dati raccolti in questa tesi è emerso che il trattamento con DTG/LAM ha permesso il raggiungimento di una viremia inferiore a 50 copie/ml nel 100% dei pazienti valutati a 12 e 24 mesi dall'inizio della terapia. Nonostante questo risultato essere un dato più promettente rispetto a quello emerso dallo studio GEMINI-1, in cui il 90% dei pazienti ha ottenuto la soppressione nella viremia a 48 settimane,<sup>42</sup> deve essere valutato prendendo in considerazione la scarsa numerosità del campione. In questa tesi sono stati raccolti i dati di otto pazienti in trattamento con DTG/LAM al tempo T12 e tre pazienti al tempo T24.

Osservando gli effetti del trattamento con Biktarvy risulta che l'88,5 % dei pazienti analizzati a T12 e il 66,7% dei pazienti analizzati a T24 da questo studio hanno riportato valori di HIV-RNA inferiori a 50 copie/ml, risultati leggermente inferiori rispetto a quelli emersi alla settimana 144 da due studi randomizzati in cui l'82% pazienti trattati con BIC/FTC/TAF hanno raggiunto questo target.<sup>44</sup>

I principali limiti di questo studio sono stati la scarsità del campione analizzabile, la mancanza di dati sulle motivazioni dello switch terapeutico di alcuni pazienti e la perdita di alcuni individui durante il follow up a causa di trasferimenti o altre motivazioni non specificate.

Un ulteriore fattore limitante, che ha diminuito la quantità di dati analizzabili è stata la mancanza di compliance alla terapia e al follow up di alcuni pazienti.

Una possibile interpretazione sui motivi della scarsa compliance è data dalla lettura delle cartelle cliniche. Gli individui che non assumevano la terapia in maniera continuativa erano spesso pazienti seguiti dai Servizi per le Tossicodipendenze o pazienti di origine straniera che non risultavano adeguatamente educati sull'importanza del trattamento.

Un ulteriore fattore da considerare è che nel 2020 e nel 2021 l'epidemia da SARS-CoV-2 può aver rivestito un ruolo importante nella perdita di pazienti al follow up.

L'ampliamento della popolazione di studio, correlato ad un allungamento del periodo di osservazione e a un più attento follow up dei pazienti potrebbero portare a dei risultati più precisi sull'efficacia e la tollerabilità dei trattamenti con inibitori di integrasi come prima linea di terapia per pazienti con infezione da HIV e permettere un confronto più accurato tra le terapie.

## 6 Conclusioni

Questa tesi ha confrontato l'efficacia della terapia con inibitori di integrasi in pazienti con infezione da HIV che non avessero assunto terapie antiretrovirali precedenti.

I trattamenti esaminati sono stati bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato, dolutegravir/abacavir/lamivudina e dolutegravir/lamivudina.

I risultati ottenuti hanno mostrato un miglioramento dei parametri immunologici ed un abbassamento dei livelli di viremia in tutti i gruppi di trattamento.

I trattamenti con DTG/ABC/LAM e BIC/FTC/TAF hanno permesso il conseguimento di una viremia inferiore a 50 copie/ml nell' 82,4% e 88,5% dei pazienti a dodici mesi dall'inizio della terapia, risultati comparabili con quelli degli studi già presenti in letteratura.

A 24 mesi dall'inizio della terapia il controllo della viremia è stato ottenuto dal 66,7% dei trenta pazienti trattati con Biktarvy e dal 100% degli otto pazienti trattati con DTG/ABC/LAM. Questi risultati differiscono da quelli degli studi più importanti presenti in letteratura scientifica. Questa differenza può essere in parte spiegata dal basso numero di pazienti in trattamento con DTG/ABC/LAM e dalla presenza nel gruppo in trattamento con BIC/FTC/TAF di un paziente che aveva sospeso la terapia in autonomia. Inoltre, deve essere considerato che al tempo T0 i pazienti trattati con Biktarvy avevano una viremia mediana più alta rispetto ai pazienti in trattamento con DTG/ABC/LAM e che i pazienti con viremia superiore a 500.000 copie/ml corrispondevano al 32,4% del totale degli individui trattati con BIC/FTC/TAF, mentre nel gruppo in trattamento con DTG/ABC/LAM essi corrispondevano al 25,8%. Al tempo T24 i pazienti con un'elevata viremia di partenza erano nove nel gruppo in trattamento con Biktarvy e tre nel gruppo in trattamento con DTG/ABC/LAM.

Per l'analisi dell'efficacia di DTG/LAM, sono stati reclutati 17 pazienti, di cui 8 avevano dati disponibili a 12 mesi, mentre a 24 mesi dall'inizio della terapia risultano disponibili i dati per solamente tre pazienti. Il 100% dei pazienti che sono stati analizzati in questi periodi di follow up hanno raggiunto un livello di viremia inferiore a 50 copie/ml.

Lo studio è stato limitato dallo scarso numero di pazienti reclutati, la perdita di alcuni pazienti durante il follow up e la mancanza di compliance alla terapia di una porzione degli individui reclutati. Queste limitazioni sono emerse soprattutto

nell'analisi del gruppo in trattamento con DTG/LAM, poiché nella pratica clinica esso risulta un farmaco raramente prescritto per il trattamento di pazienti naïve.

Inoltre, questa limitazione ha reso difficile il confronto con altri studi.

Nonostante queste limitazioni i risultati mostrano che i trattamenti con

bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato,

dolutegravir/abacavir/lamivudina e dolutegravir/lamivudina risultano efficaci

come trattamenti di prima linea nei pazienti con infezione da HIV.

## Bibliografia

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20;220(4599):868-71. doi: 10.1126/science.6189183. PMID: 6189183.
2. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 1984 May 4;224(4648):500-3. doi: 10.1126/science.6200936. PMID: 6200936.
3. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981 Jul 3;30(25):305-8. PMID: 6789108.
4. AIDS/WHO estimates, 2023. Epidemiological fact sheet. HIV statistics, globally and by WHO region, 2023.
5. Nyamweya, S., Hegedus, A., Jaye, A., Rowland-Jones, S., Flanagan, K.L. and Macallan, D.C. (2013), Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev. Med. Virol.*, 23: 221-240.
6. Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Nov 1;2(11): a006965. doi: 10.1101/cshperspect. a006965. PMID: 23043157; PMCID: PMC3543106.
7. Alexandra M. Levine, AIDS-Related Malignancies: the Emerging Epidemic, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 85, Issue 17, 1 September 1993, Pages 1382–1397
8. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006 Aug 05;368(9534):489-504.

9. Günthard HF, Calvez V, Paredes R, Pillay D, Shafer RW, Wensing AM, Jacobsen DM, Richman DD. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 7;68(2):177-187. doi: 10.1093/cid/ciy463. PMID: 30052811; PMCID: PMC6321850.
10. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023. Pages 160-163 Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Notiziario dell'ISS (volume 35 - numero 11 2022) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2021
12. Notiziario dell'ISS (volume 35 - numero 11 2022) - Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2021
13. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a006841. doi: 10.1101/cshperspect.a006841. PMID: 22229120; PMCID: PMC3234451.
14. Ferguson MR, Rojo DR, von Lindern JJ, O'Brien WA. HIV-1 replication cycle. *Clin Lab Med*. 2002 Sep;22(3):611-35. doi: 10.1016/s0272-2712(02)00015-x. PMID: 12244589.
15. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemother*. 2016 May;43(3):203-22. doi: 10.1159/000445852. Epub 2016 May 9. PMID: 27403093; PMCID: PMC4924471.
16. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: cell binding and entry. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Aug 1;2(8):a006866. doi: 10.1101/cshperspect.a006866. PMID: 22908191; PMCID: PMC3405824.



17. Laguette N, Brégnard C, Hue P, Basbous J, Yatim A, Larroque M, Kirchhoff F, Constantinou A, Sobhian B, Benkirane M. Premature activation of the SLX4 complex by Vpr promotes G2/M arrest and escape from innate immune sensing. *Cell*. 2014 Jan 16;156(1-2):134-45. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.011. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24412650.
18. Craigie R, Bushman FD. HIV DNA integration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Jul;2(7):a006890. doi: 10.1101/cshperspect.a006890. PMID: 22762018; PMCID: PMC3385939.
19. Li G, De Clercq E. HIV Genome-Wide Protein Associations: a Review of 30 Years of Research. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016 Jun 29;80(3):679-731. doi: 10.1128/MMBR.00065-15. PMID: 27357278; PMCID: PMC4981665.
20. Yilmaz G. Diagnosis of HIV infection and laboratory monitoring of its therapy. *J Clin Virol*. 2001 Jun;21(3):187-96. doi: 10.1016/s1386-6532(01)00165-2. PMID: 11397655.
21. Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 p7 Edizione 2017
22. Georg Behrens, Juan Ambrosioni, EACS Guidelines version 11.1 October 2022.
23. Zeller JM, McCain NL, Swanson B. Immunological and virological markers of HIV-disease progression. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 1996 Jan-Feb;7(1):15-27. doi: 10.1016/S1055-3290(96)80034-3. PMID: 8825177.
24. Kemnic TR, Gulick PG. HIV Antiretroviral Therapy. 2022 Sep 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30020680.
25. Gilani B, Vaqar S. HLA B 5701 Testing. [Updated 2023 Jan 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.

26. Anstett K, Brenner B, Mesplede T, Wainberg MA. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology*. 2017 Jun 5;14(1):36. doi: 10.1186/s12977-017-0360-7. PMID: 28583191; PMCID: PMC5460515.
27. Blassel L, Zhukova A, Villabona-Arenas CJ, Atkins KE, Hué S, Gascuel O. Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges. *Curr Opin Virol*. 2021 Dec;51:56-64. doi: 10.1016/j.coviro.2021.09.009. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34597873.
28. Scarsi KK, Havens JP, Podany AT, Avedissian SN, Fletcher CV. HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2020 Nov;80(16):1649-1676. doi: 10.1007/s40265-020-01379-9. PMID: 32860583; PMCID: PMC7572875.
29. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, Oka S, Walmsley S, Bettacchi C, Brinson C, Philibert P, Lombaard J, St Clair M, Crauwels H, Ford SL, Patel P, Chounta V, D'Amico R, Vanveggel S, Dorey D, Cutrell A, Griffith S, Margolis DA, Williams PE, Parys W, Smith KY, Spreen WR. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1124-1135. doi: 10.1056/NEJMoa1909512. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32130806.
30. Zhao, A. V., Crutchley, R. D., Guduru, R. C., Ton, K., Lam, T., & Min, A. C. (2022, December 1). A clinical review of HIV integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) for the prevention and treatment of HIV-1 infection. *Retrovirology*. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12977-022-00608-1>
31. 28/04/2023 Biktarvy - EMEA/H/C/004449 - IB/0053 Biktarvy : EPAR - Product Information
32. Di Perri G. Clinical pharmacology of the single tablet regimen bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF). *Infez Med*. 2019 Dec 1;27(4):365-373. PMID: 31846985

33. 20/07/2023 Tivicay - EMEA/H/C/002753 - II/0089 Tivicay : EPAR - Product Information
34. Markham, A. Bictegravir: First Global Approval. *Drugs* 78, 601–606 (2018)
35. 20/07/2022 Dovato - EMEA/H/C/004909 - II/0040 Dovato : EPAR - Product Information
36. 20/02/2023 Triumeq - EMEA/H/C/002754 - X/0101/ Triumeq : EPAR-Product Information
37. Fernardino JI, Antela A. Eficacia de dolutegravir en pacientes naïve. Estudios SPRING-1, SPRING-2, SINGLE y FLAMINGO [Efficacy of dolutegravir in treatment-naïve patients. The SPRING-1, SPRING-2, SINGLE and FLAMINGO trials]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Mar;33 Suppl 1:14-9. Spanish. doi: 10.1016/S0213-005X(15)30004-5. PMID: 25858607.
38. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, Hung CC, Rockstroh JK, Girard PM, Sievers J, Man CY, Urbaityte R, Brandon DJ, Underwood M, Pappa KA, Curtis L, Smith KY, Gartland M, Aboud M, van Wyk J, Wynne B. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy - naive adults with HIV-1 infection. *AIDS*. 2022 Jan 1;36(1):39-48. doi: 10.1097/QAD.0000000000003070. PMID: 34534138; PMCID: PMC8654248.
39. Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R, Mills A, Brinson C, Peloquin J, Wei X, White K, Cheng A, Martin H, Quirk E. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet HIV*. 2017 Apr;4(4):e154-e160. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30016-4. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28219610.

40. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, Girard PM, Brar I, Daar ES, Wohl D, Rockstroh J, Wei X, Custodio J, White K, Martin H, Cheng A, Quirk E. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2063-2072. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32299-7. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28867497.
41. Clinical Review Report: Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/FTC/TAF) (Biktarvy): (Gilead Sciences Canada, Inc.): Indication: A complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults with no known substitution associated with resistance to the individual components of Biktarvy [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Oct. Executive Summary.
42. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, Hung CC, Rockstroh JK, Girard PM, Sievers J, Man C, Currie A, Underwood M, Tenorio AR, Pappa K, Wynne B, Fettiplace A, Gartland M, Aboud M, Smith K; Team di studio GEMINI. Dolutegravir più lamivudina versus dolutegravir più tenofovir disoproxil fumarato ed emtricitabina in adulti naïve agli antiretrovirali con infezione da HIV-1 (GEMINI-1 e GEMINI-2): risultati alla settimana 48 di due studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, di non inferiorità, di fase 3. *Bisturi*. 2019 Gennaio 12;393(10167):143-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32462-0. EPUB 2018 Novembre 9. Erratum in: *Lancet*. 2018 novembre 28;: PMID: 30420123.
43. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, Stephens JL, Stellbrink HJ, Wohl D, Maggiolo F, Thompson MA, Podzamczar D, Hagins D, Flamm JA, Brinson C, Clarke A, Huang H, Acosta R, Brainard DM, Collins SE, Martin H; GS-US-380-1489; GS-US-380-1490 study investigators. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV*. 2020 Jun;7(6):e389-e400. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30099-0. PMID: 32504574.

44. Greenberg L, Ryom L, Neesgaard B, Wandeler G, Staub T, Gisinger M, Skoll M, Günthard HF, Scherrer A, Mussini C, Smith C, Johnson M, De Wit S, Necsoi C, Pradier C, Wit F, Lehmann C, d'Arminio Monforte A, Miró JM, Castagna A, Spagnuolo V, Sönnnerborg A, Law M, Hutchinson J, Chkhartishvili N, Bolokadze N, Wasmuth JC, Stephan C, Vannappagari V, Rogatto F, Llibre JM, Duvivier C, Hoy J, Bloch M, Bucher HC, Calmy A, Volny Anne A, Pelchen-Matthews A, Lundgren JD, Peters L, Bansi-Matharu L, Mocroft A; RESPOND (International Cohort Consortium of Infectious Diseases) Study Group. Clinical Outcomes of 2-Drug Regimens vs 3-Drug Regimens in Antiretroviral Treatment-Experienced People Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e2323-e2333. doi: 10.1093/cid/ciaa1878. PMID: 33354721; PMCID: PMC9431658.
46. Grau S, Miró JM, Olalla J, Alcalá JC, Castro A, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Comparison of the design and methodology of Phase 3 clinical trials of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) and dolutegravir-based dual therapy (DTG) in HIV: a systematic review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023 Jan;21(1):65-76. doi: 10.1080/14787210.2023.2149490. Epub 2022 Nov 27. PMID: 36399521.
45. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczar D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):735-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61853-4. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23306000.