

# Quaderni

della SIF

Anno I n.1 - Dicembre 2017

NUMERO SPECIALE

---

## *Nuovi scenari farmacologici nell'infezione da HIV*

---

3 L'innovazione farmacologica (in HIV) — 7 Nuovi scenari farmacologici nell'infezione da HIV: l'esito clinico della differenza farmacologica — 12 Come è cambiata la popolazione delle persone con HIV — 15 Il paziente e l'approccio all'innovazione — 19 Ricezione dell'innovazione nelle Linee Guida



**Società Italiana di Farmacologia**

Riconosciuta con D.M. del MURST del  
02/01/1996 Iscritta nel registro delle Persone  
Giuridiche della Prefettura di Milano n. 467  
pag. 722 vol. 2°

**SEDE LEGALE**

Viale Abruzzi 32, 20131 Milano

**SEDE OPERATIVA**

Via Giovanni Pascoli 3, 20129 Milano

sif.informazione@sif.it

www.sifweb.org

**Consiglio Direttivo**

**PRESIDENTE**

Alessandro Mugelli

**PRESIDENTE ELETTO**

Giorgio Racagni

**PAST PRESIDENT**

Giorgio Cantelli Forti

**SEGRETARIO**

Carla Ghelardini

**CONSIGLIERI**

Corrado Blandizzi, Annamaria De Luca, Marco  
Pistis, Gianni Sava, Maria Angela Sortino,  
Luigia Trabace

**Quaderni della SIF**

**DIRETTORE RESPONSABILE**

Francesco Scaglione

**COMITATO DI REDAZIONE**

Andrea Ballerini

Milo Gatti

Davide Grisafi

Pietro Nunnari

Arianna Pani

Maria Elena Scamoni (Segreteria)

**COORDINAMENTO EDITORIALE**

EDRA S.p.a.

**CHIEF OPERATIONS OFFICER**

Ludovico Baldessin

**RESPONSABILE EDITORIALE**

Susanna Garofalo



Pubblicazione iscritta nel Registro della  
Stampa, Tribunale di Milano in data 20  
settembre 1997, n. 528

**STAMPA**

Prontostampa S.r.l.

**DESIGN**

pupilla grafik

# SOMMARIO

---

<b>Editoriale</b>	<b>1</b>
-------------------	----------

---

<b>L'innovazione farmacologica (in HIV)</b>	<b>3</b>
---	----------

*A. D'Avolio*

---

<b>Nuovi scenari farmacologici nell'infezione da HIV: l'esito clinico della differenza farmacologica</b>	<b>7</b>
--	----------

---

*G. Di Perri*

---

<b>Come è cambiata la popolazione delle persone con HIV</b>	<b>12</b>
---	-----------

---

*E. Girardi*

---

<b>Il paziente e l'approccio all'innovazione</b>	<b>15</b>
--	-----------

---

*G. Corbelli*

---

<b>Ricezione dell'innovazione nelle Linee Guida</b>	<b>19</b>
---	-----------

---

*P. Iannone*

*Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori  
e non necessariamente riflettono la posizione di SIF.*

*Il presente numero speciale di Quaderni della SIF può essere diffuso  
solo nella sua interezza.*

Pubblicazione realizzata grazie al contributo incondizionato di



**GILEAD**

# EDITORIALE

## **AIDS, una vittoria del sinergismo tra ricerca virologica, farmacologica e clinica**

Era il 3 luglio del 1981, giorno in cui il New York Times, primo quotidiano, riporta al grande pubblico la comparsa di una nuova sindrome, rilevata nelle comunità omosessuali di San Francisco e New York.

Si osservò che i pazienti presentavano gravi deficienze a livello del sistema immunitario, particolarmente per i linfociti T, ma non erano stati rilevati casi al di fuori della comunità omosessuale e non vi era chiara evidenza della contagiosità della sindrome. Nella seconda metà dell'anno 1981, i casi cominciavano ad emergere anche negli eterosessuali, comprese le donne, e nei tossicodipendenti che facevano uso di siringhe per iniettarsi la droga per endovena, ed apparve evidente che i primi pochi casi non erano incidenti isolati.

Nel 1982 il Center for Disease Control di Atlanta denominò la nuova malattia "Sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS)" e nello stesso anno divenne evidente che l'AIDS poteva essere trasmessa attraverso le trasfusioni di sangue. Nel 1983 apparve chiaro che tutti i gruppi sociali erano a rischio di contrarre la malattia e ciò contribuì a diffondere panico, poiché non si sapeva niente della malattia e neppure come venisse trasmessa. Nel 1984 apparve chiaro che l'AIDS poteva essere trasmessa per via sessuale. La ricerca sull'agente causale iniziò immediatamente e nel maggio del 1983 un gruppo presso l'Istituto Pasteur di Parigi, guidato da Luc Montagnier, pubblicò un articolo sulla scoperta di un virus che loro ritenevano essere la causa dell'AIDS. Il virus era un retrovirus detto virus associato a linfadenopatia (LAV). Nel maggio del 1984 Robert Gallo del National Cancer Institute negli Stati Uniti pubblicò di aver isolato il virus responsabile dell'AIDS e che si chiamava HTLV-III. Nel gennaio del 1985 dopo ulteriori ricerche apparve chiaro che LAV e HTLV-III erano lo stesso virus, ciò permise alla Food and Drug Administration (FDA) di autorizzare i primi test del sangue per l'AIDS - un saggio degli anticorpi al virus LAV/HTLV-III. Nel 1986 il virus fu rinominato Virus di Immunodeficienza Umana HIV (Human Immunodeficiency Virus HIV) dal Comitato di tassonomia dei virus "International Committee on the Taxonomy of Viruses".

La rapidità con cui tutto questo è avvenuto ha pochi esempi nella storia della medicina. In soli tre anni si caratterizzarono la malattia ed il virus responsabile e cominciarono i primi trattamenti.

Una volta scoperto che l'AIDS era causata da un retrovirus umano, cominciò una delle pagine più affascinanti della ricerca farmacologica anti virale. Furono scoperti tutti i passaggi che dall'ingresso del virus nella cellula portano alla replicazione, alla sua integrazione nel genoma ed alla sua successiva diffusione. Oggi disponiamo di farmaci che inibiscono l'ingresso, la transcriptasi inversa, le proteasi e le integrasi. Praticamente esistono uno o più farmaci per ogni passaggio di



**Francesco Scaglione**  
*Direttore Responsabile*

replicazione, e oggi è possibile scegliere tra quasi 30 farmaci diversi in opportune combinazioni.

La sinergia tra ricerca farmacologica e ricerca clinica ha permesso di studiare l'uso simultaneo di due o più farmaci a diverso meccanismo di azione che è oggi la base della terapia anti-retrovirale combinata ad alta efficacia (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART). Questo approccio terapeutico ha consentito di ottenere un efficace effetto antivirale e di ridurre gli effetti collaterali dei farmaci che vengono usati a dosi relativamente più basse, cambiando profondamente la sopravvivenza e la qualità della vita delle persone sieropositive.

I notevoli progressi della ricerca medico-scientifica nel campo dell'HIV/AIDS non solo hanno consentito lo sviluppo e la disponibilità di numerosi farmaci efficaci contro l'infezione da HIV, ma hanno messo le basi per la scoperta di farmaci antivirali per altre patologie. Un esempio è il notevole sviluppo dei farmaci contro l'epatite C.



# L'INNOVAZIONE FARMACOLOGICA (IN HIV)

Antonio D'Avolio

Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, Ospedale Amedeo di Savoia

Si dicono farmaci “innovativi” quelli costituiti da molecole mai usate prima; questi farmaci devono essere in grado di apportare un nuovo contributo in termini terapeutici che si esplica o nella possibilità di guarire patologie fino ad allora non curabili, o nel ridurre drasticamente gli effetti collaterali rispetto ai farmaci esistenti nella stessa area terapeutica, oppure nell'espletare la sua funzione secondo un diverso e più efficace meccanismo di azione farmacologico [1, 2].

Nell'ambito della terapia anti-HIV sono diverse le “novità” introdotte negli ultimi anni, ma ancor più interessanti sono le “novità” che potranno arrivare nel prossimo futuro.

Nonostante ci sia stato un enorme successo nello sviluppo di farmaci molto potenti e specifici in grado di sopprimere il virus dell'HIV sino a livelli non rilevabili nel sangue dei pazienti infetti, non si intravede nel breve la possibilità di eradicare l'HIV/AIDS. Inoltre, sappiamo bene che non è possibile ridurre eccessivamente la potenza del trattamento farmacologico (terapia di combinazione con diversi farmaci su più target virali) e, soprattutto, non si possono avere interruzioni della terapia in quanto si possono facilmente causare dei “rebound” virologici con la conseguente possibile progressione verso l'AIDS dei pazienti.

Pertanto, vi è la necessità di ben definire le fonti dei virus residui, capire quali sono i meccanismi fisiologici e farmacologici che permettono la persistenza virale e sviluppare strategie mirate di “drug delivery” per eliminare i virus residui nei pazienti HIV.

In questi termini l'innovazione farmacologica ha portato a dei primi risultati e ci presenterà l'opportunità di avere nuove strategie farmacologiche. Le aziende farmaceutiche ed i farmacisti coinvolti stanno lavorando infatti a diversi approcci: si stanno mettendo in commercio nuove molecole; si stanno approntando delle nano-formulazioni; si stanno sperimentando farmaci “modificati” a rilascio prolungato; si sono modificate “vecchie” molecole permettendo loro di avere dei nuovi profili farmacocinetici più favorevoli; e si stanno valutando persino dei dispositivi impiantabili per migliorare la *compliance* al trattamento anti-HIV.

Per i trattamenti cronici, come lo è quello contro l'HIV, il passaggio da molteplici dosi giornaliere a dosaggi *once-a-day* (nel prossimo futuro anche dosaggi settimanali o mensili), con forme farmaceutiche a lento rilascio, ha migliorato la *compliance* dei pazienti [3]. L'applicazione delle nanoformulazioni è un'area importante nell'ambito dello sviluppo e della ricerca farmaceutica e farmacologica.

Queste forme farmaceutiche di piccole dimensioni includono nanocristalli, colloidali, nanoparticelle, vescicole lipidiche o liposomi, biopolimeri, aggregati proteici o proteine [4]. Le nanoformulazioni sono sviluppate per migliorare le proprietà del farmaco e la risposta alla terapia perfezionando, dove necessario, il profilo di solubilità, stabilità, biodistribuzione, farmacocinetica, sicurezza ed efficacia (Figura 1).

Varie nanoformulazioni, sia per la prevenzione che per la terapia dell'HIV,

sono state sviluppate in particolare per migliorare la farmacocinetica e la biodisponibilità dei farmaci antiretrovirali [4, 6]. Tra quelle più studiate vi sono, per esempio, le formulazioni con liposomi, che sono state prodotte per incrementare la solubilità dei farmaci poco solubili, per proteggere le molecole dalla degradazione enzimatica, per aumentare l'*uptake* intracellulare ed incapsulare sia i farmaci idrofobici che idrofili.

Quando un farmaco anti-HIV è incapsulato in un nanosistema, il suo assorbimento, metabolismo ed escrezione non sono esclusivamente disciplinati dalle proprietà del farmaco; piuttosto, le proprietà fisico-chimiche del nanosistema, in particolare le molecole esposte sulla superficie e la carica elettrica, e la sua dimensione, modificano significativamente il tempo residuo e la velocità di metabolismo e di eliminazione [7, 8]. Per ciò che sappiamo, la maggior parte delle attuali piattaforme di nanomedicina per il trattamento HIV si concentrano sul raggiungimento dei farmaci nel sangue e sul miglioramento dei profili farmacocinetici. Al momento, sono stati indirizzati anche sforzi sulla ricerca e sviluppo di sistemi in grado di far raggiungere e penetrare i farmaci in siti importanti per l'HIV residuo, come ad esempio i tessuti linfoidi nella mucosa come il tessuto linfoidale associato all'intestino (GALT) e come i linfonodi periferici e viscerali nel sistema linfatico [5].

È importante anche considerare il contesto generale del sistema e le prospettive pratiche per la traduzione clinica, poiché molte di quelle che sono

considerate formulazioni altamente efficaci (ma complesse) si sono rivelate inutilizzabili e/o instabili *in vitro* o *in vivo* per lo sviluppo clinico. Inoltre, la maggior parte dei lavori finora svolti nel campo dei sistemi di somministrazione di farmaci antiretrovirali con nanocarrier ha comportato generalmente l'impiego solo di un singolo farmaco, e ben sappiamo come è importante la terapia invece di combinazione (HAART) per contenere l'HIV.

Al di fuori delle nanoformulazioni, ma da annoverare tra le innovazioni farmacologiche più recenti nell'ambito HIV, sono le "nuove" molecole introdotte recentemente o di prossimo utilizzo. Tra queste vi è il TAF (tenofovir alafenamide), il nuovo profarmaco di tenofovir (TFV), un principio attivo già presente in molti trattamenti consolidati per l'HIV.

Il TAF, al posto del tenofovir disoproxil fumarato (TDF), consente, grazie ad un passaggio idrolitico enzimatico intracellulare (Figura 2), l'accumulo di TFV all'interno delle cellule (concentrazioni 4 volte più elevate) limitandone la presenza nel flusso sanguigno (90% in meno di farmaco nel sangue) [9]. Questo aspetto farmacocinetico si traduce in un provato miglioramento clinico, soprattutto per quei parametri associati alla densità minerale ossea ed ai *marker* di funzionalità renale.

È questo il motivo per cui le combinazioni di farmaci contenenti TAF possono permettere una sostanziale riduzione della tossicità a livello dei reni e delle ossa nei pazienti con HIV. Esso rappresenta un importante rinnovamento nella classe degli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI), e rappresenta un significativo passo in avanti per terapie più tollerabili, più facili da assumere, più efficaci e durature in una logica di esposizione alla terapia "long-life".

Approccio altamente innovativo è quello invece di sfruttare la

somministrazione parenterale dei farmaci ogni 4, 8 o più settimane. Questa possibilità è stata confermata nell'ambito della terapia HIV dallo studio LATTE (Long-Acting Antiretroviral Treatment Enabling) che ha valutato la somministrazione per via parenterale della combinazione di cabotegravir (nuovo inibitore dell'integrasi a lunga durata di azione) in associazione con la rilpivirina in una formulazione a lunga durata.

I risultati di questo studio dimostrano che nel mantenere i tassi di soppressione virale le formulazioni iniettabili di cabotegravir e rilpivirina sono paragonabili a un regime orale a base di tre farmaci: cabotegravir e due NRTI. Cabotegravir è un inibitore dell'integrasi di seconda generazione, con caratteristiche simili al dolutegravir, in particolare con un'elevata barriera genetica che fa sì che il virus più difficilmente vada incontro a mutazioni e dia poi luogo a resistenze. Rispetto al dolutegravir, però cabotegravir ha delle diversità di ordine chimico fisico che ne permettono la lunga durata d'azione quando è formulato in nano-cristalli in sospensione: infatti il farmaco ha una emivita plasmatica di circa 40 ore, più lunga di dolutegravir.

La possibilità di recarsi dal medico per una iniezione ogni 4, 8 o 12 settimane è una opzione particolarmente interessante per persone che devono convivere tutta la vita (almeno allo stato attuale delle cose) coi trattamenti antiretrovirali. Un potenziale problema è che al momento tali farmaci iniettati non possono essere rimossi dal corpo se incorrono dei fenomeni di tossicità e/o interazioni (con altri farmaci). In altre parole, se ci sono effetti collaterali, bisogna aspettare che il corpo metabolizzi le molecole completamente. Pertanto sono da valutare bene i rischi/benefici di un approccio di questo tipo.

Negli ultimi anni, anche l'immunoterapia con anticorpi specifici verso l'HIV ha attirato sempre più

l'attenzione degli scienziati, ed i nuovi anticorpi neutralizzanti (bNAbs) hanno contribuito ad ideare molte nuove strategie anti-HIV, sia come potenziali vaccini che come possibili nuove terapie immunitarie [10-12].

Si possono considerare innovazione farmacologica (oltre che tecnologica) anche i nuovi dispositivi impiantabili (solitamente sottocute) capaci di erogare in maniera automatica una dose quotidiana di farmaco. Nell'ambito dell'HIV questi sistemi potrebbero essere utilizzati per la terapia, ma soprattutto per prevenire le infezioni tra le popolazioni a rischio che possono venire a "contatto" con il virus dell'HIV.

Questi dispositivi medici potrebbero cambiare l'approccio alla cura e alla prevenzione dell'HIV: sappiamo che l'efficacia viene progressivamente persa se la regolarità viene abbandonata o non rispettata in modo ortodosso, e rispettare un regime di assunzione quotidiano a volte risulta complicato, soprattutto in quei paesi dove l'accesso alle cure è più limitato. Alcuni di questi dispositivi sono già in fase di sperimentazione, potrebbero arrivare sul mercato già nei prossimi anni. In conclusione, come ha già ricordato recentemente il Prof. Berrino, all'innovazione farmacologica e/o tecnologica è stato attribuito il grado di innovazione terapeutica potenziale. Questa diventerà innovazione terapeutica "reale" solo se saranno fornite evidenze di vantaggi terapeutici aggiuntivi rispetto ai trattamenti già disponibili dovuti al nuovo meccanismo d'azione o al nuovo metodo di produzione e/o rilascio del farmaco [2]. Questo valore terapeutico aggiuntivo può essere correlato ad una sola caratteristica o ad un insieme di esse, come l'efficacia, la sicurezza, l'applicabilità, la facilità di somministrazione. Tra queste, efficacia e sicurezza sono considerate le più importanti, quindi il nuovo farmaco dovrebbe essere più efficace e/o più sicuro [2]. Nell'ambito dell'HIV le



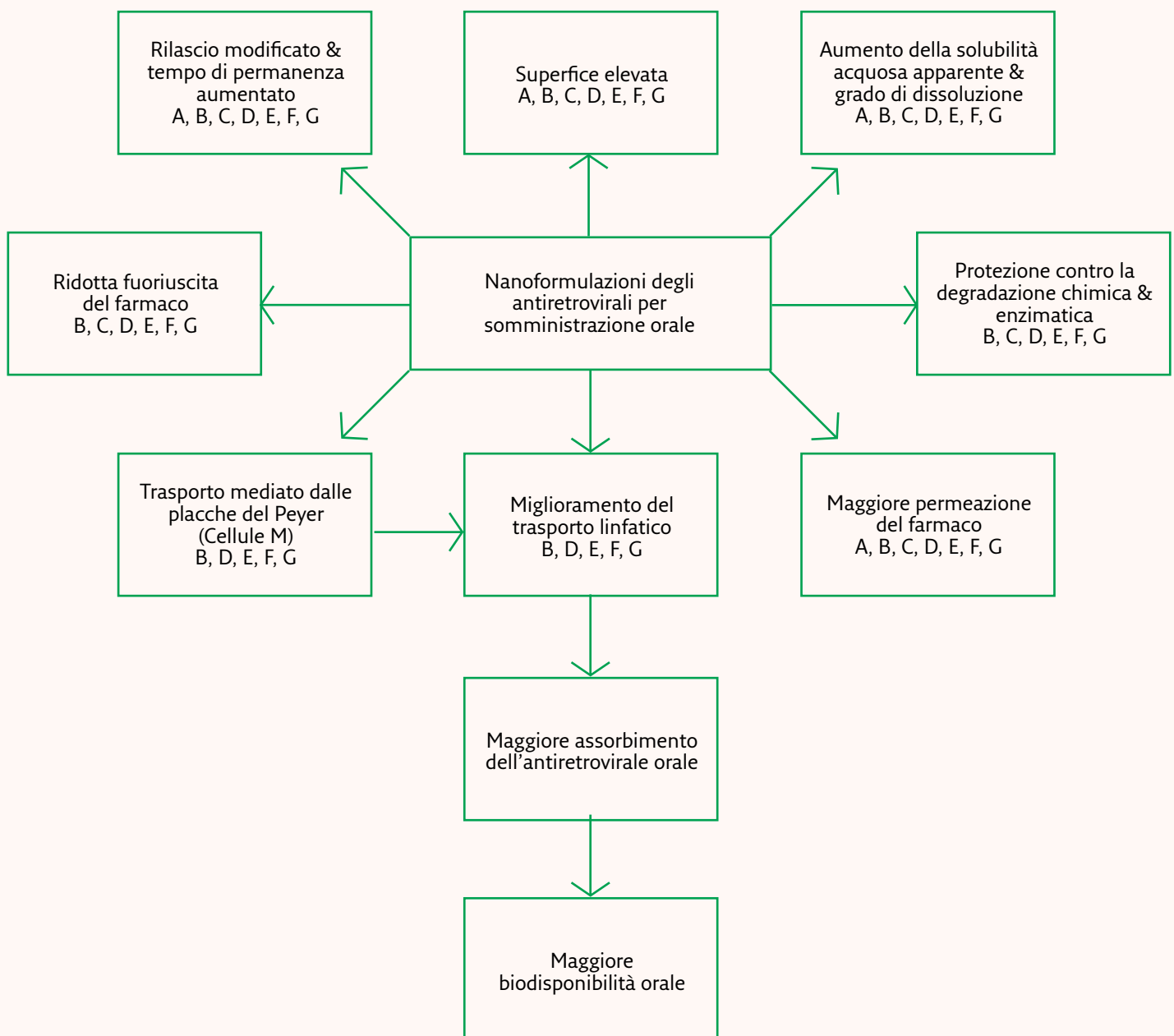
innovazioni farmacologiche che si stanno introducendo sono numerose; la speranza di tutti gli operatori del settore è che queste si dimostrino anche efficaci dal punto di vista terapeutico e/o preventivo. ■

Figura 1

Meccanismi che portano ad una maggiore biodisponibilità orale degli antiretrovirali usando varie strategie di nanoformulazione.

- A Nanosospensioni
- B Nanoparticelle polimeriche
- C Micelle polimeriche
- D Nanoparticelle lipidiche solide
- E Nanoemulsioni
- F Vettori lipidici nanostrutturati
- G Dendrimeri.

Modificata da Tatham, Rannard & Owen; Ther Deliv. (2015) 6 (4).



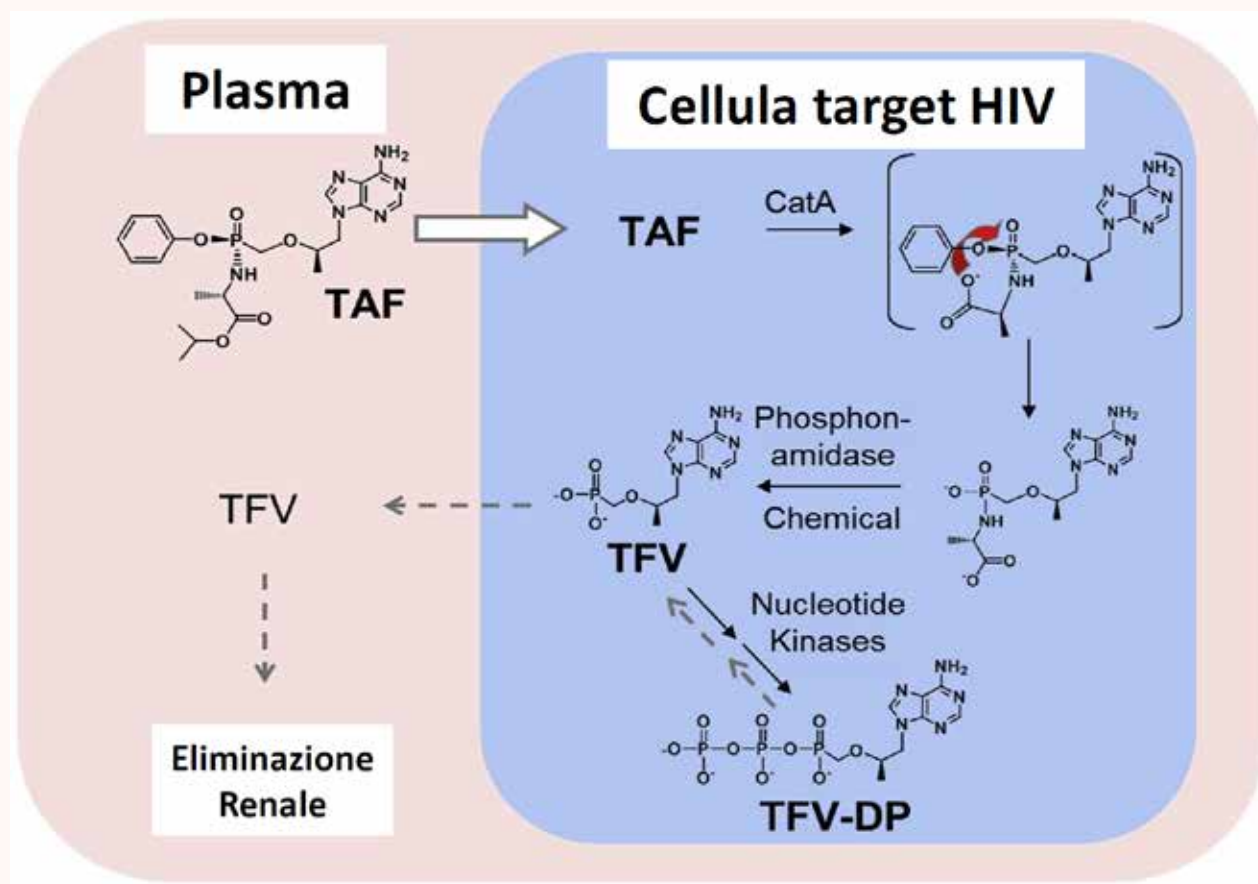


Figura 2

Meccanismo di accumulo di TAF all'interno delle cellule bersaglio dell'HIV. Il TAF entra nelle cellule passivamente ed è quindi idrolizzato ad estere dalla carbossipeptidasi cathepsina A (CatA) lisosomica. In seguito al rilascio chimico di fenolo da un metabolita instabile, si forma un metabolita chiave intermedio con l'alanina coniugata a TFV. L'alanina viene rilasciata attraverso una degradazione enzimatica o chimica per rilasciare il TFV che è successivamente fosforilato al metabolita farmacologicamente attivo TFV-DP. TFV viene pertanto rilasciato lentamente dalle cellule nel plasma dove viene eliminato dall'organismo attraverso l'escrezione renale.

Modificata da Ray AS *et al.*; Antiviral Research 125 (2016) 63-70.

Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori e non necessariamente riflettono la posizione di SIF.

## Bibliografia

- van Lujn JC, Gribnau FW, Leufkens HG. Superior efficacy of new medicines? Eur J Clin Pharmacol 2010; 66: 445-8.
- Berrino L. Innovazione farmacologica: il più nuovo è sempre il migliore? . <<http://www.mdc-net.org/it/convegni/congresso-2013/369-innovazione-farmacologica-il-piu-nuovo-e-sempre-il-migliore.html>> (30/08/2017).
- Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr 2010; 2: 16.
- Shao J, Kraft JC, Li B *et al.* Nanodrug formulations to enhance HIV drug exposure in lymphoid tissues and cells: clinical significance and potential impact on treatment and eradication of HIV/AIDS. Nanomedicine (Lond) 2016; 11: 545-64.
- Edagwa BJ, Zhou T, McMillan JM *et al.* Development of HIV reservoir targeted long acting nanoformulated antiretroviral therapies. Curr Med Chem 2014; 21: 4186-98.
- Sagar V, Pilakka-Kanthikeel S, Pottathil R *et al.* Towards nanomedicines for neuroAIDS. Rev Med Virol 2014; 24: 103-24.
- LaVan DA, Lynn DM, Langer R. Moving smaller in drug discovery and delivery. Nat Rev Drug Discov 2002; 1: 77-84.
- Li SD, Huang L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. Mol Pharm 2008; 5: 496-504.
- Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. Antiviral Res 2016; 125: 63-70.
- Liu ZJ, Bai J, Liu FL *et al.* Focus on the therapeutic efficacy of 3BNC117 against HIV-1: *In vitro* studies, *in vivo* studies, clinical trials and challenges. Int Immunopharmacol 2017; 52:44-50.
- Zang Y, Du D, Li N *et al.* Eliciting neutralizing antibodies against the membrane proximal external region of HIV-1 Env by chimeric live attenuated influenza A virus vaccines. Vaccine 2015; 33: 3859-64.
- Zhang H, Fu H, Luallen RJ *et al.* Antibodies elicited by yeast glycoproteins recognize HIV-1 virions and potentially neutralize virions with high mannose N-glycans. Vaccine 2015; 33: 5140-7.



# NUOVI SCENARI FARMACOLOGICI NELL'INFEZIONE DA HIV: L'ESITO CLINICO DELLA DIFFERENZA FARMACOLOGICA

Giovanni Di Perri

*Clinica di Malattie Infettive, Università degli Studi di Torino*

## Introduzione

L'evoluzione della terapia antiretrovirale ha ormai una storia che data da più di 20 anni, ovvero a partire dalla prima validazione della combinazione di tre farmaci quale “telaio” strutturale da opporre alle rivoluzioni replicative del virus HIV [1]. La sinergia d'azione e la barriera genetica, a cui in grado variabile partecipano le tre componenti molecolari attive di un regime antiretrovirale, costituiscono il razionale principale intorno al quale ha avuto inizio e si è poi sviluppata un'intensa ricerca farmaceutica. In questo ambito hanno trovato spazio cinque classi di antiretrovirali, separate in tal senso dal meccanismo d'azione. Si tratta degli inibitori nucleosidici/nucleotidici della transcriptasi inversa (N/NtRTIs), degli inibitori non-nucleosidici dello stesso enzima (NNRTIs), degli inibitori della polimerasi virale (PIs), degli inibitori dell'ingresso virale (EIs, *entry inhibitors*) e degli inibitori dell'integrasi (*Integrase Strand Transfer Inhibitors*, INSTIs). Lo sviluppo di queste classi e dei più o meno numerosi farmaci rispettivamente classificabili all'interno di esse ha riconosciuto priorità motivazionali diverse nel corso degli ultimi 20 anni. Partendo dalla necessità di sopprimere la replicazione virale e potendo quest'ultima finalmente essere misurata a partire dal 1996

(HIV-RNA plasmatico), i farmaci sono stati studiati e sperimentati facendo principalmente riferimento alla capacità di determinare e mantenere la soppressione virale, ottenendo in tal modo la ricrescita ed il mantenimento di un profilo immunitario in grado di ripristinare e/o garantire per quanto possibile la protezione spontanea da quei fenomeni a carattere opportunistico (infezioni, neoplasie) che altrimenti caratterizzano il pernicioso corso spontaneo dell'infezione da HIV. In ciò va iscritto un lungo periodo (fino al 2007-2008) nel quale la maggior parte dei farmaci veniva innanzitutto sviluppata per far fronte alle resistenze virali geneticamente determinate [2], ed in seconda istanza le stesse molecole diventavano oggetto di studi clinici orientati a valutarne le proprietà in caso di pazienti naive, ovvero mai esposti a precedenti terapie e quindi, nella stragrande maggioranza dei casi, portatori di un'infezione da HIV sostanzialmente sensibile a tutti i farmaci antiretrovirali. Fanno parte di questo periodo alcuni passaggi farmacologici essenziali, come l'adozione del *booster* farmacocinetico (allora Ritonavir, RTV, oggi affiancato dal Cobicistat, COBI) per gli inibitori della proteasi (PI), in grado di ripristinare la sensibilità agli stessi farmaci già somministrati senza *booster*, in virtù di un'esposizione farmacocinetica molto più generosa.

Nello stesso periodo sono stati resi disponibili anche farmaci il cui unico teatro d'intervento era rappresentato dalle resistenze plurifarmacologiche (e.g. l'inibitore d'ingresso enfuvirtide, T-20, il PI Tipranavir, TPV), in quanto altre opzioni erano già preferibili per la più agevole gestione delle infezioni farmaco-sensibili. Nel frattempo, e grazie anche all'adozione del *booster* per i PIs, e dello sviluppo di diversi NNRTIs, tipicamente caratterizzati da una prolungata emivita di eliminazione, la frequenza di somministrazione quotidiana è diventata nella maggior parte dei casi singola, venendo incontro in tal modo anche ad esigenze di aderenza terapeutica. Se rimane evidentemente ed ineludibilmente prioritaria la permanente soppressione virale ed il consensuale sostegno immunitario che ne deriva, questo traguardo non è più considerato eroico come nei primi anni [3]. Grazie alla disponibilità delle diverse classi di farmaci e ad una loro relativa indipendenza per ciò che concerne la sensibilità virale (nel senso che resistenze selezionate verso una classe tendono a lasciare intatta la sensibilità verso classi diverse), i problemi legati alla resistenza virale ai farmaci si sono drasticamente ridotti, e le risorse per affrontarli sono più che soddisfacenti. Da ciò ne consegue che la soppressione virale permanente è un traguardo agevolmente acquisibile e mantenibile. La prospettiva principale odierna è quindi cambiata

rispetto ai primi anni pionieristici, e si rivolge oggi a tutte quelle variabili, compresi gli stessi antiretrovirali in uso, che possono incidere in qualche modo e misura sulla gestione a lungo termine dell'infezione da HIV. Il riferimento è a quei rischi di accezione più generale che comprendono la salute cardiovascolare e metabolica, la fisiologia di vari organi e sistemi ed altre comorbidità infettive e non, in un perimetro medico che vede l'attesa di vita del paziente con infezione da HIV sempre più approssimarsi a quella della popolazione generale. Il comun denominatore a queste varie ed integrate istanze è quindi l'invecchiamento, al quale l'infezione da HIV aggiunge un rumore flogistico/immunitario di fondo che sembra persistere anche nelle migliori circostanze di soppressione virale permanente, e come premesso anche l'uso continuativo di farmaci antiretrovirali, secondo una prospettiva a medio termine che non prevede al momento procedure terapeutiche diverse o complementari che possano portare all'eradicazione del virus HIV dall'organismo umano [4]. Non sorprende quindi come la ricerca farmacologica nell'area antiretrovirale negli ultimi anni si sia orientata a sviluppare soluzioni che tenessero particolare conto della tollerabilità soggettiva e della tossicità, specie a lungo termine, trattandosi di un esercizio terapeutico permanente. In questo contesto un importante e recente risultato innovativo ci viene dallo sviluppo del nuovo sale alfenamidico di un pro-farmaco, il Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), già opportunamente studiato per la sua efficacia immunovirologica, ma progressivamente sempre più scrutinato per la sua associazione a disfunzioni della fisiologia renale e ad impoverimento strutturale osseo.

### Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF)

Occorre precisare che la quasi totalità dei dati clinici relativi alla tossicità renale associata all'uso di TDF si riferisce a valori di *clearance* e di filtrato glomerulare definiti in funzione della semplice misurazione della creatinemia. Solo negli ultimi due anni, grazie soprattutto agli studi effettuati in seno allo sviluppo del nuovo profarmaco di tenofovir (TFV), ovvero tenofovir alafenamide (TAF), è stato dato maggior spazio ad un approfondimento fisiopatologico per quanto concerne la tipologia di danno attribuibile a TDF.

Al fine di comprendere il meccanismo ipotizzato per spiegare la tossicità renale ascritta al TDF e la mutevole lettura che ne è stata data nel corso degli anni, è importante ricordare alcuni elementi caratterizzanti il metabolismo e l'eliminazione dello stesso farmaco.

Il TDF rappresenta un profarmaco, ovvero una sostanza il cui ruolo in terapia viene giocato non dal farmaco nella sua struttura farmaceutica originale, ma bensì da un metabolita [5]. In questo caso si tratta di un metabolita fosforilato a livello intracellulare, il quale si propone come substrato della transcriptasi inversa mimando l'adenina trifosfato. In termini farmaceutici TDF di fatto rende assorbibile il TFV a livello intestinale (altrimenti non biodisponibile) e quest'ultimo si distribuisce nell'organismo umano una volta superato il filtro epatico (metabolismo di primo passaggio). In realtà la maggior parte del TFV rimane in sede extracellulare e come tale viene eliminata a livello renale. Come la stessa creatinina, anche il TFV viene eliminato dall'emuntorio renale attraverso l'effetto della filtrazione glomerulare associata alla secrezione da parte delle cellule dell'epitelio del tubulo renale prossimale [5]. Le percentuali di rispettiva partecipazione

della funzione tubulare secretiva nell'eliminazione di creatinina (85% e 15% rispettivamente) e TFV (2/3 ed 1/3 rispettivamente) sono indicative e si riferiscono ad un profilo ideale di funzione renale. Per quanto concerne l'eliminazione della creatinina, con l'avanzare dell'età e con il fisiologico ridursi del filtrato glomerulare la percentuale di *clearance* di pertinenza secretiva tende ad aumentare [6]. Al fine di partecipare alla *clearance* del TFV le cellule del tubulo renale prossimale devono permettere il passaggio del farmaco al loro interno, processo che avviene con relativa facilità ed il cui profilo molecolare è abbastanza ben caratterizzato. Si tratta dell'azione dei trasportatori di membrana denominati OAT (organic anion transporters) che determinano appunto il passaggio del TFV dal plasma al citoplasma delle cellule epiteliali del tubulo distale [7]. Per ragioni di completezza interpretativa, ed ai fini di non trascurare una precisa inferenza documentale, è importante considerare come gli stessi trasportatori mediano il passaggio di altre due molecole antivirali comprese fra gli analoghi nucleotidici fosfonati, e vale a dire del cidofovir e dell'adefovir dipivoxil, che condividono appunto con TDF un'importante analogia strutturale. Questi stessi due farmaci, che hanno preceduto il TDF nel mercato, si sono distinti per una significativa tendenza a produrre tossicità renale; a testimonianza di ciò vale il fatto che nel caso del cidofovir l'impiego in terapia (per le infezioni da *cytomegalovirus*, CMV) va associato a probenecid (inibitore dell'OAT) al fine di minimizzarne il passaggio tubulare [8]. Per analoghi motivi di tossicità da accumulo tubulare, nel caso di adefovir, dopo un iniziale sviluppo nell'area HIV al dosaggio di 120 mg/die, il farmaco è stato più opportunamente orientato alla sola terapia dell'infezione da HBV ad un dosaggio 12 volte inferiore (10 mg/die) [9]. TFV una volta penetrato nelle cellule tubulari è destinato ad essere secreto nelle urine e ad essere eliminato

insieme alla preponderante frazione del farmaco stesso ivi giunta attraverso la filtrazione glomerulare. In realtà una serie di conferme sperimentali indica come l'estruzione del farmaco in direzione urinaria sia meno fluida rispetto al primo passaggio dal plasma alle cellule tubulari, e che a ciò consegua la tendenza all'accumulo intratubulare del farmaco con possibile esito in tossicità mitocondriale. Lo studio di una serie di trasportatori ad efflusso presenti sul versante urinario della cellula tubulare individua nell'MRP4 e forse nell'MRP7 le strutture dalle quali il TFV verrebbe appunto estruso dalla cellula, e negli stessi trasportatori in oggetto la sede di possibili interazioni con altri farmaci (e.g. PIs) in grado di ridurre il passaggio di TFV dall'epitelio al lume tubulare[7,10]. Si consideri come un danno funzionale ai mitocondri impoverisca sostanzialmente le cellule della possibilità di usufruire di metabolismo aerobio e che la stessa attività dei trasportatori di membrana sia condizionata dalla necessità di consumo di energia.

Un insulto al tubulo renale prossimale non è una novità in terapia medica, in quanto è a livello tubulare che si genera, ad esempio, il primo passaggio fisiopatologico relativo alla tossicità renale da aminoglicosidi [11]. Ciò che sembra di fatto distinguere la nefrotossicità tubulare da TDF rispetto a quanto descritto per gli aminoglicosidi è la mancata evoluzione nei confronti del profilo morfo-funzionale del glomerulo. Se infatti l'iniziale tossicità tubulare da aminoglicosidi è seguita in tempi relativamente brevi dal coinvolgimento glomerulare (con riduzione del filtrato e variabili modificazioni strutturali a carico delle componenti stromali, interstiziali e vascolari), nel caso del TDF il fenomeno sembra circoscriversi nella maggior parte dei casi ad una ridotta funzionalità tubulare apparentemente non evolutiva. Se così non fosse non censiremmo oggi

una percentuale di pazienti prossima al 70% che, a livello planetario, è in terapia cronica con TDF da molti anni[12]. Sul versante squisitamente tubulare, la stessa Sindrome di Fanconi, spesso citata come possibile anomalia prototipica estrema della funzionalità tubulare, rappresenta un evento certamente raro nei pazienti in terapia con TDF [13]. In un'ottica classificativa il danno da TDF non ha sostanzialmente specifici parallelismi con altri fenomeni di tossicità renale da farmaci, ed in questo senso siamo quindi privi di un modello a cui far riferimento.

A titolo di plausibile ipotesi esplicativa possiamo ritenere che l'aumento variabile dei valori di creatininemia plasmatica (e la consensuale riduzione delle stime di *clearance* e filtrato glomerulare il cui calcolo comprende appunto la creatininemia) associato all'uso di TDF possa rappresentare una ridotta capacità del tubulo prossimale renale di secernere creatinina nelle urine in funzione della tossicità mitocondriale determinatasi per accumulo intracellulare di TFV. La stessa *magnitudo* della maggior parte delle alterazioni misurate a carico della creatininemia riflette la percentuale minoritaria del contributo che il tubulo apporta all'eliminazione della creatinina (15% circa) ed allo stesso tempo comprova anche il fatto che la funzione glomerulare viene generalmente risparmiata dalla tossicità secondaria all'uso di TDF. È importante notare in questo contesto come la frequenza e l'intensità di alterazioni renali in pazienti in terapia con TDF tenda ad associarsi a concentrazioni più elevate di TFV nel plasma [14]. Concorre in tal senso anche la tipologia di "terzo farmaco" assunto in associazione, ed in particolare il già citato ruolo dei PI/r [15]. Quest'ultimi determinano una più elevata esposizione farmacocinetica di TFV probabilmente attraverso sia un incremento dell'assorbimento intestinale, sia esercitando un'azione

inibitrice sull'attività delle pompe ad efflusso (MRP). È altresì importante notare come anche alcuni polimorfismi genetici nella regione genomica codificante per i trasportatori tubulari contribuiscono a variazioni sensibili delle concentrazioni plasmatiche di TFV [16].

Recentemente è stato documentato come in una casistica di pazienti in terapia cronica con TDF e con valori stabilmente normali di creatininemia e *clearance* della stessa, nel 54% dei casi la funzionalità tubulare risultava deficitaria (secondo il rapporto fra *retinol-binding protein* e creatinina urinaria - RBPu/Cru). Nella stessa casistica è stata misurata l'eliminazione urinaria di TFV ed in misura proporzionale al deficit funzionale tubulare è stato riscontrato come la *clearance* del TFV tenda a ridursi in questi pazienti, dando quindi ulteriore credito all'ipotesi patogenetica che prevede appunto una variabile tendenza all'accumulo del TFV all'interno delle cellule tubulari [17]. Il fatto che una ridotta *clearance* di TFV sia operante in soggetti con valori normali di creatinina, ovvero in pazienti che non presentavano indicazioni convenzionali all'interruzione della terapia con TDF, sembra indicarci una sorta di "sommerso" per quanto concerne la tossicità cronica da TDF.

## Lo sviluppo di TAF

Decisivi elementi di chiarificazione ci vengono dalle risultanze clinico-tossicologiche documentate negli studi di sviluppo di TAF, nuovo profarmaco di TFV.

TAF si differenzia da TDF per la maggiore stabilità in circolo del composto originale, la cui scissione (con liberazione del TFV) avviene per lo più a livello cellulare. TDF, al contrario, determina la liberazione di TFV direttamente in circolo, ed il ruolo del disoproxil fumarato si limita

quindi a permettere l'assorbimento del TFV altrimenti non biodisponibile per via orale [18]. Una proprietà peculiare di TAF è rappresentata dalla distribuzione preferenziale in cellule ricche di catepsina A (e.g. linfociti) e/o di carbossiesterasi 1 (e.g. epatociti), ovvero il sale alafenamide a cui è legato TFV tende a veicolare la componente antivirale (TFV) soprattutto su cellule dotate dell'una o dell'altra proprietà enzimatica. Ciò si traduce nel caso di TAF in una ridottissima quota di TFV presente in circolo ed in un'elevata concentrazione dello stesso TFV nelle cellule bersaglio. La stessa constatazione relativa al fatto che il dosaggio di TFV presente in TAF sia da 11 a 24 volte inferiore rispetto a quanto presente nella formulazione TDF riflette la misura dell'utile distribuzione preferenziale di TFV che TAF permette rispetto a TDF. Lo spettro quantitativo descritto corrisponde alle due diverse formulazioni di TAF, vale a dire con 10 mg di TFV allorché è operante l'azione addizionale di un *booster* (cobicistat o ritonavir) che ne aumenta logaritmicamente l'assorbimento intestinale, oppure con 25 mg nel caso il *booster* non sia presente. Il successivo destino di TFV a livello cellulare è quello già noto della duplice fosforilazione che permette a TFV di raggiungere la forma molecolare attiva nei confronti della transcriptasi inversa; è importante rilevare come le concentrazioni intracellulari della molecola attiva risultano almeno 6-7 volte superiori nel caso dell'assunzione di TAF rispetto a quanto misurato in caso di TDF [18]. Non sorprende quindi come in uno studio preliminare in monoterapia della durata di 10 giorni il calo della viremia sia risultato significativamente superiore nel caso di TAF rispetto a TDF, creando le premesse per il successo degli studi registrativi di fase III [19]. TAF ha subito uno scrutinio sperimentale sostanzialmente orientato al confronto con TDF, in

particolare nella forma di regime a compressa unica (STR, *single tablet regimen*), il cui principale elemento di riferimento è stato l'ancor giovane co-formulazione costituita da elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina (ELV/COBI/TDF/FTC). Il primo studio in proposito ha quindi confrontato ELV/COBI/TDF/FTC con ELV/COBI/TAF/FTC, secondo un disegno di non inferiorità pienamente confortato dagli esiti sperimentali (1733 pazienti) [20]. D'altra parte a nessun titolo lo sviluppo di TAF era inteso a dimostrare un'eventuale efficacia superiore rispetto a TDF, in funzione del fatto che si trattava innanzitutto di un profarmaco della stessa molecola attiva e che il blasonato predecessore si attestava già ai vertici di rendimento virologico in tutte le combinazioni in cui era stato già declinato nei diversi studi sperimentali ed in clinica. L'intento era quindi quello di verificare una minore tossicità a carico di rene ed osso rispetto a TDF, in modo da proporre un'alternativa che, a prescindere dai dubbi e dalle diverse percezioni che potevano caratterizzare la proiezione longitudinale dell'uso di TDF nel tempo in una popolazione comunque in corso di invecchiamento e caratterizzata da variabili comorbidità, si connotasse per una minore interferenza con la funzione renale e con la stabilità strutturale ossea. A tale scopo, come già in passato effettuato in uno studio di confronto fra TDF/FTC ed abacavir/lamivudina (ABC/3TC) con comune "terzo farmaco" rappresentato da efavirenz (EFV), lo studio ASSERT, sono stati presi in considerazione in particolare due parametri di funzionalità tubulare [21]. Si tratta della *retinol-binding protein* (RBP) e della  $\beta_2$ microglobulina ( $\beta_2$ M), ovvero due proteine a basso peso molecolare che passano agevolmente il filtro glomerulare e che vengono pressoché completamente riassorbite a livello del tubulo prossimale. Il reperimento di queste due proteine a basso peso

molecolare a livello urinario testimonia una ridotta funzione tubulare prossimale e permette di ipotizzare che il deficit di riassorbimento non si limiti a questi due indicatori ma che vada evidentemente a comprendere altre sostanze, ed in particolare i fosfati. I risultati relativi alla funzione tubulare hanno mostrato una differenza oltremodo significativa a favore di TAF, i cui connotati quantitativi non si discostano da una simile proporzionalità registrata per quanto riguarda il ridotto impatto di TAF rispetto a TDF per ciò che concerne la riduzione della BMD nelle due braccia di studio (descritta e discussa in altro paragrafo di questo numero). I risultati sono privi di qualsiasi ambiguità in quanto le differenze di impatto sulla funzione tubulare non sono solo di dimensioni inequivocabili, ma presentano una chiara dicotomia di direzione. Lo stesso ordine di misura e la stessa proporzione di concordanza fra funzione tubulare e BMD è stato registrato in uno studio di "switch" ovvero di modifica terapeutica in pazienti virologicamente soppressi in terapia con TDF e nei quali è stato effettuato un cambio di regime terapeutico a favore della nuova STR composta da EVG/COBI/TAF/FTC (1436 pazienti), mantenendo un braccio di controllo costituito dai regimi iniziali, ovvero EFV/TDF/FTC (26%), ATV/r o COBI/TDF/FTC (42%) ed EVG/COBI/TDF/FTC (32%) [22]. In quest'ultimo studio, la sospensione del TDF a favore di TAF è valsa un rapido recupero della funzione tubulare ed un precoce recupero di densità minerale ossea, fenomeni entrambi caratterizzati da una dignità statistica oltremodo significativa. In continuità con le certezze già determinatesi da questi due primi studi di dimensioni registrative, al CROI 2016 sono stati presentati nuovi dati di *switch* ottenuti secondo un disegno diverso, ovvero la modifica terapeutica ha riguardato solo TDF in favore di TAF, mantenendo tutte le altre componenti del regime (663



pazienti) [23]. Rispetto ai dati registrati in seno al braccio di controllo sia la funzione tubulare così come i valori di BMD hanno mostrato la stessa precoce favorevole modifica già evidenziata in precedenza, ed i soli risultati non ancora disponibili riguardano la verifica di un'eventuale differenza di *magnitudo* attribuibile ai diversi "terzi farmaci" impiegati nello studio. Benché non sia nota la misura in cui la cronica disfunzione tubulare da TDF, che non pare evolvere in un quadro più articolato di deficit della funzione renale, incida su indicatori di sopravvivenza e morbilità, occorre, credo, considerare il ruolo del progressivo invecchiamento della popolazione da curare (ed una crescente complessità del profilo medio del paziente in termini di patologie associate ed interventi farmacologici preventivi o terapeutici da associare alla stessa terapia antiretrovirale), il che orienta sensibilmente verso opzioni di alleggerimento terapeutico. TAF è certamente un'opzione importante in questo senso, il cui effetto è significativo, confermato in diverse circostanze clinico-sperimentali e plausibilmente supportato da un profilo farmacocinetico/farmacodinamico e fisiopatologico pienamente confermatosi in clinica. Considerando come allo stato attuale delle conoscenze e delle disponibilità terapeutiche l'uso degli antiretrovirali è da prevedersi per l'intera durata della vita, possiamo attribuire a TAF un importante ruolo in prospettiva, nella volontà di ridurre l'impatto della tossicità da farmaci nel tempo. In attesa di soluzioni che modifichino l'attuale approccio di chemiosoppressione permanente dell'infezione, credo che quanto ottenuto nel passaggio in atto da TDF a TAF rappresenti uno dei migliori risultati attualmente perseguibili. ■

*Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori e non necessariamente riflettono la posizione di SIF.*

## Bibliografia

- 1 Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res.* 2010 Jan; 85(1): 1-18.
- 2 Tang MW, Shafer RW. HIV-1 Antiretroviral Resistance. *Scientific Principles and Clinical Applications.* *Drugs.* 2012; 72(9): e1-e25.
- 3 Dharan NJ, Cooper DA. Long-term durability of HIV viral load suppression. *The Lancet HIV* 2017; 4: e279-e280.
- 4 Sabin CA, Reiss P. Epidemiology of ageing with HIV: what can we learn from cohorts? *AIDS.* 2017 Jun 1;31 Suppl 2:S121-S128.
- 5 Cundy KC, Sueoka C, Lynch GR, *et al.* Pharmacokinetics and Bioavailability of the Anti-Human Immunodeficiency Virus Nucleotide Analog 9-[(R)-2 (Phosphonomethoxy) Propyl] Adenine (PMPA) in Dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, 42(3):687.
- 6 Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985 Nov;28(5):830-8.
- 7 Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, *et al.* Mechanism of Active Renal Tubular Efflux of Tenofovir. *Antimicrob Ag Chemoter* 2006; 50: 3297-3304.
- 8 Ho ES, Lin DC, Mendel DB, Cihlar T. Cytotoxicity of Antiviral Nucleotides Adefovir and Cidofovir is Induced by the Expression of Human Renal Organic Anion Transporter 1. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 383-393.
- 9 Gara N, Zhao X, Collins MT, *et al.* Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jun;35(11):1317-25.
- 10 Kohler JJ, Hosseini SH, Green E, *et al.* Tenofovir renal proximal tubular toxicity is regulated by OAT1 and MRP4 transporters. *Laboratory Investigation* (2011) 91, 852-858.
- 11 Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nature clinical Practice Nephrol* 2006; 2: 80-91.
- 12 Ustianowsky A, Arends JE. Tenofovir: What We Have Learnt After 7.5 Million Person-Years of Use. *Infect Dis Ther* (2015) 4:145-157.
- 13 Gupta SK, Anderson AM, Ebrahimi R, *et al.* Fanconi Syndrome Accompanied by Renal Function Decline with Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Prospective, Case-Control Study of Predictors and Resolution in HIV-Infected Patients. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e92717. doi:10.1371/journal.pone.0092717.
- 14 Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, *et al.* Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS.* 2010 Apr 24; 24(7): 1064-6.
- 15 Calcagno A, Gonzalez de Requena D, Simiele M, *et al.* Tenofovir plasma concentrations according to companion drugs: a cross-sectional study of HIV-positive patients with normal renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Apr; 57(4): 1840-3.
- 16 Calcagno A, Cusato J, Marinaro L, *et al.* Clinical pharmacology of tenofovir clearance: a pharmacokinetic/pharmacogenetic study on plasma and urines. *Pharmacogenomics J.* 2015 Oct 6. doi: 10.1038/tpj. 2015.71. [Epub ahead of print].
- 17 Calcagno A, Cusato J, Marinaro L, *et al.* Tenofovir clearance is reduced in HIV-positive patients with subclinical tubular impairment. *AIDS* 2016; 30(6): 915-20.
- 18 Ray AS, Fordyce WM, Hitchcock MJM. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Research* 2016; 125: 63-70.
- 19 Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, *et al.* Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Aug 1; 63(4): 449-55.
- 20 Sax PE, Wohl D, Yin MT, *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* 2015 Jun 27; 385(9987): 2606-15.
- 21 Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, *et al.* Randomized comparison of renal effects, and safety with once-daily Abacavir/Lamivudine versus Tenofovir/Emtricitabine, administered with Efavirenz in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2010; 55: 49-57.
- 22 Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, *et al.* Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically

suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jan; 16(1): 43-52.

23 Gallant J, Daar E, Raffi F, *et al.* Switching to F/TAF (Tenofovir Alafenamide) from F/TDF (Tenofovir DF) based Regimen. Study 311-1089: 48-Week Data. CROI 2016, Boston, Abstr. 29.

## COME È CAMBIATA LA POPOLAZIONE DELLE PERSONE CON HIV

Enrico Girardi

*UOC Epidemiologia Clinica*

*Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – IRCCS, Roma*

Per un giovane medico che inizia oggi ad occuparsi di malattia da HIV è forse difficile immaginare quale fosse il quadro clinico di questa condizione fino alla metà degli anni '90 del XX secolo. La storia naturale della malattia, delineata sulla base degli studi condotti nei primi quindici anni dell'epidemia, è caratterizzata da una lunga fase di latenza clinica o di disturbi minori come la linfadenopatia generalizzata persistente (*persistent generalized lymphadenopathy* PGL o *lymphadenopathy syndrome* LAS) o il cosiddetto complesso correlato all'AIDS (*AIDS - related complex* - ARC). Dopo un tempo variabile dal contagio, stimato come valore mediano intorno ai 10 anni, si presentano le infezioni opportunistiche e/o i tumori caratteristici della grave immunodeficienza e cioè l'AIDS propriamente detto. Le terapie antiretrovirali avevano una scarsissima capacità di influenzare questo andamento clinico che portava alla morte in media 2 anni dopo la comparsa dell'AIDS, così che a distanza di 18 anni dal contagio solo il 20% delle persone che avevano acquisito l'infezione era ancora in vita [1]. Esistono anche persone che, a una notevole distanza di tempo dal contagio, non mostrano segni di malattia e conservano un sistema immunitario apparentemente integro. Si era inizialmente pensato che queste persone (definite anche *long term non progressor* - persone senza progressione clinica a lungo termine) fossero circa il 10% dei contagiati, ma studi successivi hanno dimostrato che

sono meno dell'1% [2]. In definitiva, in assenza di trattamenti efficaci, la malattia da HIV si caratterizzava come una malattia lentamente ma invariabilmente progressiva, con una fase terminale caratterizzata da eventi clinici gravi e ripetuti e sempre letale. Questo quadro è radicalmente cambiato con l'introduzione nella pratica clinica della terapia antiretrovirale di combinazione. I primi studi pubblicati a partire dal 1996 e basati inizialmente sulla combinazione di inibitore della trascrittasi inversa ed inibitori della proteasi di HIV, dimostravano chiaramente la possibilità di ottenere una soppressione stabile della replicazione virale, di bloccare o anche di far regredire l'immunodepressione indotta dal virus e di prevenire lo sviluppo di patologie caratteristiche dell'AIDS [3-5]. E questo nei paesi industrializzati si è rapidamente tradotto in una drammatica riduzione della morbilità e della mortalità correlata all'AIDS [6]. Negli ultimi vent'anni il quadro è ulteriormente evoluto con la disponibilità di farmaci sempre più efficaci e meglio tollerati che ormai vengono impiegati appena possibile in tutte le persone nelle quali venga posta una diagnosi di infezione da HIV [7]. Grazie a queste terapie l'attesa di vita per le persone con HIV è andata progressivamente migliorando e, anche se in generale resta inferiore a quella delle persone non contagiate, per le persone che hanno iniziato la terapia negli anni più recenti ed hanno un buon recupero immunologico tende ad



avvicinarsi a quella della popolazione generale [8].

Il quadro clinico della malattia da HIV è in definitiva diventato quello di una condizione cronica trattabile, con una drastica diminuzione del rischio di infezioni opportunistiche e di tumori tipici dell'AIDS, ma anche con l'emergere in questa popolazione di patologie cronico-degenerative come principale problema di salute. A questo fenomeno ha senz'altro contribuito l'aumento della sopravvivenza delle persone con HIV, insieme all'incremento dell'età media del contagio, ma altri fattori sono verosimilmente in gioco nel determinare un'aumentata vulnerabilità di queste persone ad alcune patologie degenerative inclusi fattori comportamentali, effetti collaterali delle terapie e gli effetti di uno stato infiammatorio cronico [9]. L'elevato rischio di sviluppare patologie cronico-degenerative per le persone con HIV è stato documentato in numerosi studi. Ad esempio, uno studio condotto in Olanda [10] ha dimostrato tra le persone con HIV una prevalenza del 69% di patologie croniche (in particolare ipertensione, infarto del miocardio e insufficienza renale cronica) rispetto al 61% delle persone HIV-negative. Tra le persone con HIV, la probabilità di avere più comorbidità è risultata associata con l'età, con l'uso di tabacco, con avere avuto per un lungo periodo immunodepressione avanzata con alti livelli di proteina C reattiva, e con un uso prolungato di farmaci appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi. Simili i dati di Guaraldi e colleghi della Clinica di Malattie Infettive di Modena che mostrano una prevalenza di comorbidità (in particolare malattie cardiovascolari, ipertensione, diabete mellito, osteoporosi e insufficienza renale) significativamente più frequente nei pazienti con HIV rispetto alla popolazione generale in tutte le fasce di età, ma soprattutto nelle fasce di età più anziane e nelle

persone che hanno avuto più grave immunodepressione [11].

Oltre alle patologie citate, un problema rilevante è rappresentato dai disordini neurocognitivi che sono notoriamente una manifestazione dell'infezione da HIV, e la cui prevalenza e gravità potrebbe aumentare con il crescere dell'età media di questa popolazione. Infatti è stato stimato che le persone con HIV più anziane hanno una probabilità tre volte più alta di sviluppare demenza rispetto alle persone con HIV più giovani [12]. Infine, i dati disponibili suggeriscono come le persone con HIV, anche nell'era delle terapie antiretrovirali di combinazione, hanno un rischio nettamente più elevato rispetto alla popolazione generale di sviluppare neoplasie AIDS correlate (Sarcoma di Kaposi, alcuni linfomi), ma hanno anche un aumento di rischio di ammalarsi di alcune neoplasie non-AIDS correlate (cancro del polmone, epatocarcinoma, carcinomi della testa-collo, melanoma) e di presentare un decorso particolarmente aggressivo di queste patologie. Questo aumento di rischio è solo in parte spiegato dalla più alta prevalenza di fattori comportamentali (fumo) o di coinfezioni (come quelle da virus dell'epatite B e C) [13].

Alcune simulazioni suggeriscono come il problema dell'associazione tra infezione da HIV e patologie cronico-degenerative sia destinato ad aggravarsi ulteriormente nel prossimo futuro. Un modello basato sui dati della coorte olandese ATHENA [14] ha mostrato che l'età media dei pazienti con infezione da HIV aumenterà da 43,9 anni del 2010 a 56,6 nel 2030, e la proporzione di pazienti con infezione da HIV con più di 50 anni passerà dal 28% del 2010 al 73% nel 2030. Nel 2030, si prevede che l'84% dei pazienti con HIV più anziani avrà almeno una patologia cronica e il 28% avrà tre o più patologie, soprattutto neoplasie, diabete e malattie cardiovascolari, rispetto al 19% delle persone HIV-

negative. A conclusioni simili giunge un modello costruito sui dati della coorte Italiana ICONA [15]. Si stima che l'età media passi da 46 anni nel 2015 a 59 nel 2030, anno in cui la proporzione di pazienti ultra sessantacinquenni si avvicinerà al 30%. Nel 2030 si stima che l'89% dei pazienti presenterà una malattia cronica non infettiva ed il 65% tre, principalmente malattie cardiovascolari, diabete e neoplasie. Ciò determinerà il fatto che i costi assistenziali non legati al trattamento dell'infezione da HIV saliranno in questa popolazione dall'11% al 23% dei costi totali.

L'aggregarsi nello stesso individuo di più patologie croniche determina l'insorgere di complessi quadri di *multimorbidità* che hanno un impatto significativo sul rischio di disabilità e mortalità, e causano un declino accelerato della funzione fisica, condizione necessaria a sua volta per lo sviluppo di una condizione di fragilità [16]. Questa condizione (definita secondo il modello fenotipico dalla presenza di tre o più delle seguenti cinque caratteristiche: lentezza, perdita di peso, resistenza ridotta, stanchezza e bassa attività fisica/energia [17]) è stata rilevata nelle persone con HIV con una prevalenza che va dal 7 al 29%, decisamente più alta di quanto atteso in coorti di pari sesso ed età [18]. Abbiamo detto che diversi fattori contribuiscono a determinare l'insorgenza di patologie cronico-degenerative in persone con HIV ed il rischio conseguente di sviluppare una condizione di fragilità, ma recentemente un interesse particolare si è concentrato sul ruolo che può svolgere in questo ambito l'infiammazione cronica. È noto che uno stato infiammatorio cronico è implicato nella patogenesi di numerose patologie croniche tipiche dell'anziano [19] e uno stato infiammatorio cronico persiste nelle persone con HIV anche quando la replicazione virale è soppressa per lungo tempo dalla terapia [20]. L'immunoattivazione

cronica contribuirebbe quindi a determinare nelle persone con HIV una sorta di immunosenescenza precoce ed a favorire lo sviluppo di patologie croniche e di fragilità [20-21]. Il mutato quadro della malattia da HIV richiede anche di cambiare la prospettiva con la quale guardiamo al trattamento di questa condizione. La soppressione della replicazione virale, definita da una viremia plasmatica inferiore ai limiti di rilevazione dei test disponibili per uso clinico, non può più essere infatti il solo parametro con cui si valuta una terapia antiretrovirale [22]. Appare infatti necessario considerare le terapie anche in relazione al rischio di sviluppare patologie che non sono più, come abbiamo visto, principalmente quelle legate alla immunodeficienza indotta da HIV, ma anche patologie cronico degenerative nel cui sviluppo l'infiammazione cronica causata da HIV svolge verosimilmente un ruolo centrale. E bisogna infine imparare a gestire condizioni di fragilità che, nelle persone con HIV, andranno via via a diventare sempre più comuni [23]. ■

## Bibliografia

- 1 Koblin BA, van Benthem BH, Buchbinder SP, *et al.* Long-Term Survival after Infection with Human Immunodeficiency Virus Type1 (HIV-1) among Homosexual Men in Hepatitis B Vaccine Trial Cohorts in Amsterdam, New York City, and San Francisco, 1978–1995. *Am J Epidemiol* . 1999; 150: 1026-30.
- 2 Walker BD, Yu XG. Unravelling the mechanisms of durable control of HIV-1. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13: 487-98.
- 3 Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, *et al.* A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter, AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1081-1090.
- 4 Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997; 337: 725-733.
- 5 Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997; 337: 734-739.
- 6 Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998; 338: 853-60.
- 7 Antinori A, Marcotullio S, Andreoni M, *et al.* Italian HIV Guidelines Working Group. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update 2015. *New Microbiol*. 2016; 39: 93-109.
- 8 The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017; 4: e349-356.
- 9 Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013; 382: 1525-33.
- 10 J Schouten, FW Wit, IG Stolte, *et al.* Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV Cohort Study *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 1787-1797.
- 11 Guaraldi G, Orlando G, Zona S, *et al.* Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1120-1126.
- 12 Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, *et al.* Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: The Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004; 63(5): 822-827.
- 13 Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: From Epidemiology to Therapeutic Challenges. *AIDS*. 2014; 28(4): 453-465.
- 14 Smit M, Brinkman K, Geerlings S, *et al.* Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modeling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 810-8.
- 15 Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A, *et al.* Quantifying the future clinical burden of an ageing HIV-positive population in Italy: a mathematical modelling study. *J Internat AIDS Soc*. 2009; 19 (suppl 7): 199-200.
- 16 Guaraldi G. Frailty: virus, ART or lifestyle? ICAR 2016 - VIII Italian conference on AIDS and Antiviral Research, Milano, 6-8 giugno 2016.
- 17 Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56:M146-56.
- 18 Erlandson KM, Schrack JA, Jankowski CM, *et al.* Functional impairment, disability, and frailty in adults aging with HIV-infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014; 11: 279-90.
- 19 Scivo R, Vasile M, Bartosiewicz I, Valesini G. Inflammation as “common soil” of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev*. 2011; 10: 369-74.
- 20 Deeks SG. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annual review of medicine*. 2011; 62:141-155.
- 21 Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, *et al.* Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV type 1-infected adults receiving effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2013; 208: 249-59.
- 22 Schacker TW. Defining success with antiretroviral therapy. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 99-100.
- 23 Girardi E, d'Arminio Monforte A, Camoni L, *et al.* Curare la malattia da HIV: ritorno al paziente? *Recenti Prog Med*. 2016; 107: 525-550.

# IL PAZIENTE E L'APPROCCIO ALL'INNOVAZIONE

Giulio Maria Corbelli

*Plus onlus, European Community Advisory Board (Ecab) presso lo European AIDS Treatment Group (Eatg)*



Occupazione della sede della *Food and Drug Administration*, avvenuta nei dintorni di Washington l'11 ottobre 1988.

I medicinali usati per trattare una malattia devono essere sviluppati con il contributo delle persone che vivono con quella malattia. Un principio che può sembrare persino ovvio nella sua banale logicità, ma che ancora oggi viene accettato da alcuni con sufficienza e condiscendenza, se non con aperta opposizione. Eppure, in tutti i processi di sviluppo dei farmaci in cui il coinvolgimento dei pazienti è prassi consolidata non c'è nessuno che ne neghi il valore. Per

fare solo un esempio, la Commissione europea difficilmente finanzia progetti di ricerca scientifica sulla salute che non siano pensati e condotti con il contributo sostanziale delle associazioni di pazienti. Mentre le agenzie regolatorie, a partire dall'EMA, da anni implementano meccanismi appositi per raccogliere il parere di pazienti e consumatori e ne tengono conto nei loro processi decisionali. Se poi si parla di innovazione, è sempre più diffusa la consuetudine da parte

delle case farmaceutiche di consultarsi con le organizzazioni di persone che vivono con la patologia per la quale sviluppano farmaci.

## **Non vittime, persone**

Nonostante ciò, il coinvolgimento dei pazienti nei processi di sviluppo dei farmaci non è stato ottenuto spontaneamente. E in questo hanno avuto un grande ruolo le battaglie

condotte dalle persone con AIDS negli anni Ottanta e Novanta del secolo scorso. Fu quello il momento in cui si affermò il principio di base dell'attivismo dei pazienti: il rifiuto del ruolo passivo di vittime per rivendicare il ruolo attivo, partecipativo in tutte le scelte relative alla propria salute. Questo approccio era presente già in quello che è considerato il primo documento dell'attivismo AIDS, i principi di Denver [1]. Il manifesto, elaborato da una dozzina di persone con AIDS in occasione di uno dei primi congressi medici sulla malattia nel 1983, punta l'accento sull'uso di un linguaggio rispettoso della dignità: «Condanniamo i tentativi di etichettarci come “vittime” – recita il prologo – un termine che implica sconfitta, e siamo solo occasionalmente “pazienti”, un termine che indica passività, disperazione e dipendenza dalle cure altrui. Noi siamo “persone con AIDS”». Si tratta di un concetto fondamentale che intende abbattere la visione paternalistica dei “pazienti” come passivi ricettori di pillole, per affermare una dinamica più collaborativa: le persone che vivono con la malattia partecipano al processo, discutendo le scelte con gli altri attori – siano essi i produttori o i medici prescrittori, come pure i politici, le autorità regolatorie o i ricercatori accademici.

### Esperti e comunicatori

L'evento forse più eclatante legato all'affermazione della volontà delle persone con AIDS di partecipare alle scelte prese sulla loro salute è l'occupazione della sede della *Food and Drug Administration* – l'ente regolatorio statunitense – avvenuta nei dintorni di Washington l'11 ottobre 1988. Al cuore dell'azione organizzata dal gruppo di attivisti di Act Up c'era la necessità di rendere disponibili il più rapidamente possibile le nuove terapie, ma anche di assicurarsi che gli studi fossero svolti

in maniera etica (in questo contesto va letta la strenua opposizione degli attivisti contro gli studi di monoterapia controllati con placebo «in cui alcuni prendono farmaci e altri no [2]»). Si può dire che quell'evento è stato un punto di svolta nel riconoscimento della comunità dei pazienti come interlocutori. Sarebbe tuttavia fuorviante leggerlo come una riuscita azione estemporanea. In realtà il suo successo risiede nella complessa preparazione. Innanzitutto, gli attivisti di Act Up avevano costruito nel tempo una conoscenza approfondita delle tematiche scientifiche e tecniche relative allo sviluppo dei farmaci. Una competenza accumulata soprattutto dai membri del gruppo interno chiamato *Treatment and Data Committee*, che nei mesi precedenti la manifestazione era stata trasferita a tutti gli altri attivisti, anche attraverso la redazione di un manuale (*FDA Action Handbook* [3]). Inoltre, gli attivisti avevano sviluppato una grande abilità nel disegnare campagne per i media e nel coinvolgere gli organi di stampa, cosa che consentì di creare una cassa di risonanza capace di trasformare l'occupazione dell'FDA in un'azione che le autorità non potevano ignorare.

### Al tavolo delle decisioni

E infatti di lì a poco le istituzioni statunitensi cominciarono a coinvolgere i rappresentanti dei pazienti. Sei mesi prima della manifestazione all'FDA, i membri del *Treatment and Data Committee* avevano inviato al *National Institute of Health* (NIH) una dettagliata critica del sistema adottato per gli studi clinici sull'AIDS in cui si chiedeva che le persone escluse dagli studi potessero ricevere i farmaci dopo il completamento della fase I. Act Up continuò a rivendicare questa strategia – definita di “Studi paralleli” – che permettesse di dare un più rapido

accesso alle terapie. Va ricordato che in quegli anni chi riceveva una diagnosi di AIDS aveva pochi mesi di aspettativa di vita e nessuna terapia che permettesse almeno di alleviare le sofferenze. Una condizione priva di qualsiasi soccorso, rispetto alla quale anche la speranza derivante da un farmaco non ancora del tutto conosciuto rappresentava una desiderabile alternativa.

Un anno dopo l'occupazione dell'FDA, l'approccio degli “Studi paralleli” fu adottato da FDA e NIH per il programma di sviluppo della didanosina o ddI, il primo antiretrovirale ad essere reso disponibile dopo l'Azt.

Ma forse il passaggio che meglio esemplifica il valore del contributo degli attivisti si ha con gli studi clinici per la registrazione degli inibitori della proteasi, la classe di farmaci che ha trasformato l'infezione da HIV da condanna a morte a condizione cronica gestibile. Per velocizzare l'approvazione del primo farmaco di questa classe, il ritonavir, l'attivista Spencer Cox propose un disegno a bracci paralleli controllati con placebo (ma in cui entrambi i gruppi prendevano comunque i farmaci già disponibili) in grado di raccogliere evidenze robuste sull'efficacia del farmaco in maniera rapida senza mettere a rischio i partecipanti [4]. Cox non aveva alcuna formazione scientifica: era nato nel 1968 ad Atlanta e aveva studiato da attore nel Vermont prima di trasferirsi a New York dove, nel 1992, aveva avuto una diagnosi di AIDS. Con una conta di cellule CD4 inferiore a 200 nel 1995, Cox sapeva che non aveva tempo da perdere: lui, come tante altre persone nella sua stessa condizione, aveva immediatamente bisogno di una cura che funzionasse. Sarà stata la forza della disperazione o un talento innato, ma di certo fu una fortuna per tutti – persino per la Abbott che commercializzava il ritonavir – se Cox fu in grado di suggerire il *design* che permise lo svolgimento rapido ed efficace degli studi registrativi.



## L'attivismo in Europa

Proprio in quegli anni, anche in Europa si registravano importanti cambiamenti. Era il 1995 quando veniva fondata l'Agenzia Europea del Farmaco e l'anno successivo si formava ufficialmente lo *European AIDS Treatment Group* (Eatg [5]), network di attivisti sul trattamento dell'HIV. L'arrivo degli inibitori della proteasi rendeva ancora più urgente il tema dell'accesso rapido ai farmaci: sulla base di questa rivendicazione, l'interazione tra Eatg e Agenzia del farmaco fu subito intensa. In particolare, fu grazie agli attivisti di Eatg e altre organizzazioni se, dopo l'entusiasmo destato dal successo della triplice terapia antiretrovirale, istituzioni scientifiche ed enti regolatori cominciarono a interessarsi del problema degli effetti collaterali: il fenomeno della lipodistrofia, tristemente collegato alla storia delle terapie per l'HIV tra la fine del secondo e l'inizio del terzo millennio, venne portato all'attenzione della comunità proprio dall'Eatg durante diverse sedute consultive all'EMA e incontri con i rappresentanti delle industrie farmaceutiche ed enti di ricerca accademici e questa pressione portò al lancio dello studio D:A:D per il monitoraggio degli effetti collaterali dei farmaci.

Innovare le strategie terapeutiche significa anche non accontentarsi dei risultati ottenuti: per le persone sieropositive, le terapie che avevano reso gestibile e non più necessariamente mortale la loro infezione rappresentavano certamente una sorta di miracolo. Ma una volta "sopravvissute" a questa condizione, si poneva il problema di "come" vivere: la complessità posologica e gli effetti collaterali rischiavano di ridurre drammaticamente la qualità della vita con le terapie. Ecco allora la necessità di fare pressione perché si trovassero formulazioni più convenienti - fino alla strategia "once a day" che ha

rappresentato la seconda rivoluzione terapeutica in HIV - e farmaci sempre più tollerabili.

## Innovazione vicina ai pazienti

Ancora oggi, gli attivisti si battono perché la qualità della vita delle persone con HIV possa continuamente migliorare anche grazie all'innovazione terapeutica. Includere negli studi misurazioni come la qualità del sonno, la depressione e altri aspetti psicologici così come la soddisfazione con il regime terapeutico sono alcune delle conquiste ottenute dagli attivisti. Lo *European AIDS Treatment Group*, con il suo gruppo di lavoro scientifico Ecab (*European Community Advisory Board*), incontra regolarmente i rappresentanti dell'industria farmaceutica. Gli attivisti di Ecab, ad esempio, hanno ottenuto nel corso degli anni di poter rivedere le bozze dei protocolli degli studi clinici sponsorizzati dall'industria prima della loro approvazione definitiva: in questo modo i suggerimenti dei rappresentanti delle persone sieropositive possono essere inclusi nella versione finale del protocollo per renderlo più etico, più rispondente ai bisogni dei partecipanti, più forte dal punto di vista scientifico e più focalizzato sull'innovazione. L'attività di "protocol reviewing" rappresenta un esempio perfetto di come non si possa dare per scontato che il contributo degli attivisti venga sempre considerato in maniera positiva: con molte case farmaceutiche, sono stati necessari anni di discussione per far sì che accettassero di far rivedere i loro protocolli di studio ai "pazienti esperti", ovviamente sotto vincolo di confidenzialità, e ancora oggi tra le case farmaceutiche ancora attive nel campo dell'HIV, Gilead resiste a non acconsentire a questa procedura, anche se negli ultimi mesi ci sono interessanti segnali di apertura. Eppure, dopo aver avviato questo processo, gli stessi rappresentanti

delle case farmaceutiche sono i primi a riconoscerne l'importanza e il valore. Naturalmente innovazione significa anche formazione: rendere ogni singolo "paziente" capace di rivendicare una qualità della vita migliore significa creare l'impulso verso nuove e migliori strategie terapeutiche. Ne è un esempio lo sforzo che la ricerca sta facendo per trovare una strategia di controllo dell'infezione da HIV che non richieda la continua somministrazione di farmaci. È il campo della cosiddetta "HIV Cure Research" che anche in Europa si sta affermando: nel 2017 ben tre progetti dedicati alla ricerca di un vaccino terapeutico (da usare in combinazione con altri interventi) hanno ricevuto il finanziamento della Commissione europea. Tutti e tre i progetti sono gestiti da consorzi internazionali a cui partecipano a pieno titolo anche associazioni di persone con HIV, come peraltro richiesto dalla stessa Commissione.

## Uno sguardo al futuro

Dal punto di vista delle persone che vivono con una malattia, l'innovazione non ha mai termine. Soprattutto in un campo come quello delle malattie infettive, ci si può ritenere soddisfatti soltanto nel momento in cui si è in grado di eradicare una epidemia. Perciò, anche se la storia dell'HIV è certamente una storia piena di successi, per chi vive con l'infezione c'è ancora molto da fare, sia nelle procedure che nell'offerta terapeutica. Una delle barriere più significative per migliorare i processi di coinvolgimento dei rappresentanti è quella della sostenibilità: sia da parte dei pazienti, che spesso impiegano buona parte del loro tempo in attività per le quali non percepiscono alcun sostentamento, sia da parte degli istituti di ricerca, specialmente quelli accademici che hanno pochi mezzi per creare connessioni con le associazioni di riferimento. Ma

soprattutto le persone con HIV hanno ancora molti bisogni legati alla terapia che restano senza risposta. Ancora oggi ci sono persone che hanno poche o nessuna opzione terapeutica disponibile a causa dell'accumularsi di resistenze. La gestione degli effetti collaterali della terapia non si può considerare affatto risolta. Le comorbidità, particolarmente presenti in una popolazione con HIV che sta - fortunatamente - invecchiando, pongono questioni strutturali e farmaceutiche che necessitano risposte urgenti. Per affrontare questo, servono terapie sempre più convenienti e sicure, con metodi di somministrazione che aiutino chi ha difficoltà con l'aderenza. Non possiamo perdere di vista una caratteristica che è stata cruciale nel successo della terapia antiretrovirale: la personalizzazione.

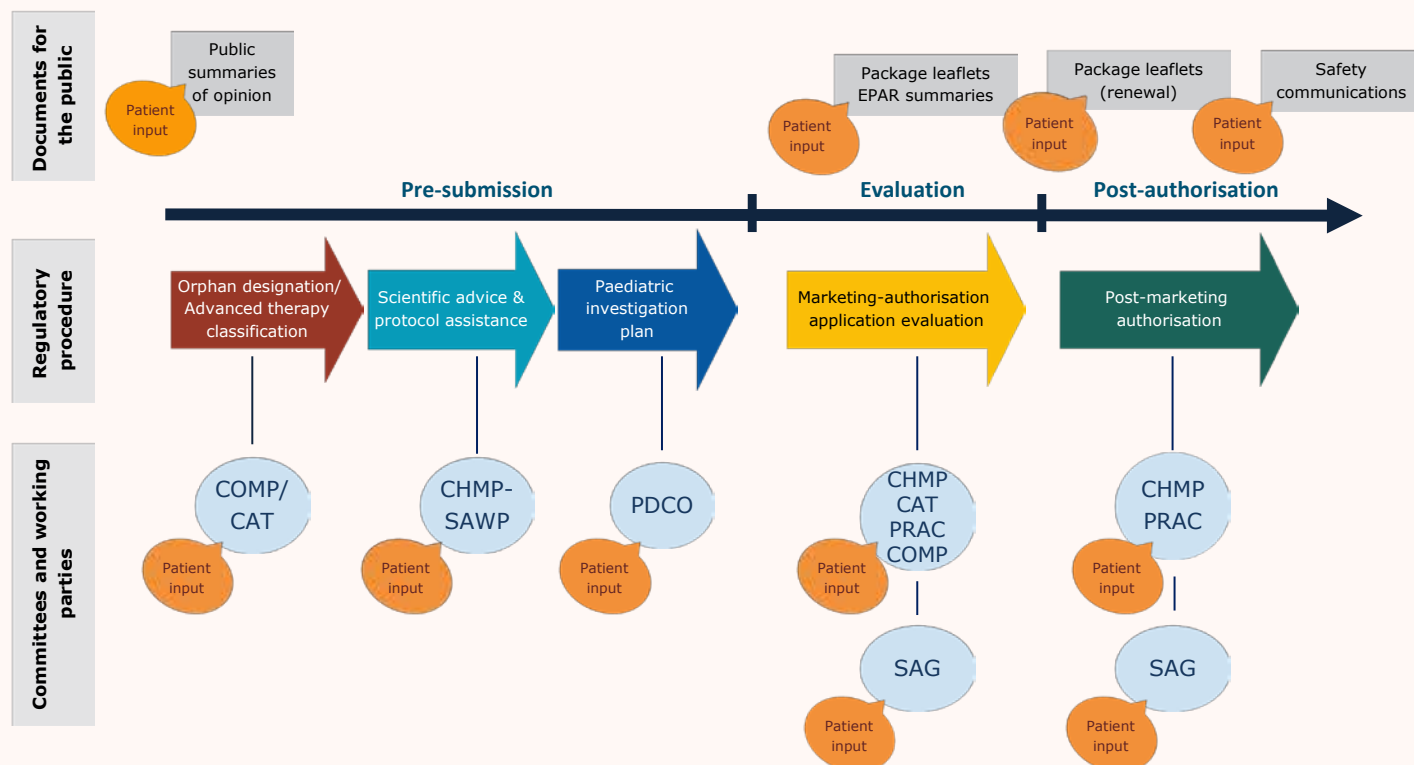
Deve essere stimolata e incoraggiata la possibilità di sviluppare regimi terapeutici che si adattino all'esigenza del singolo paziente. Per questo serve la possibilità di combinare i vari farmaci disponibili in base ai bisogni della persona che li deve assumere e non essere obbligati a mettere insieme quelli con lo stesso marchio. Ogni farmaco deve essere disponibile anche come *stand-alone* e deve essere incoraggiata una ricerca che veda la collaborazione tra industrie farmaceutiche perché si guardi più alle opzioni terapeutiche realmente innovative e meno alla migliore collocazione sul mercato dei prodotti di ciascun *brand*. ■

*Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori e non necessariamente riflettono la posizione di SIF.*

## Bibliografia

- 1 The Denver Principles, 1983. Act Up New York. <http://www.actupny.org/documents/Denver.html>
- 2 Volantino distribuito da Act Up in occasione del sit-in davanti alla Borsa di New York il 24 marzo 1987: <http://www.actupny.org/documents/1stFlyer.html>
- 3 Jim Eigo, Mark Harrington, Margaret McCarthy, Stephen Spinella, Rick Sugden, FDA Action Handbook. 1988. <http://www.actupny.org/documents/FDAhandbook1.html>
- 4 Bruce Weber, Spencer Cox, AIDS Activist, Dies at 44. New York Times, 21 dicembre 2012: <http://www.nytimes.com/2012/12/21/nyregion/spencer-cox-aids-activist-dies-at-44.html>
- 5 <http://www.eatg.org>

## Overview of patient involvement along the medicines lifecycle at EMA





# RICEZIONE DELL'INNOVAZIONE NELLE LINEE GUIDA

Primiano Iannone

Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il 5 febbraio 1995 il Sunday Times titolava: “Hundred of patients killed by doctors relying on outdated manuals”. L'articolo si riferiva alla difficoltà di veicolare tempestivamente l'innovazione in campo medico attraverso i manuali tradizionali, con serie conseguenze negative sulla salute dei pazienti. Un lavoro pubblicato qualche anno prima su JAMA da Antman [1] sottolineava il ritardo di quasi 10 anni con cui rinomati trattati di cardiologia avevano recepito l'efficacia della trombolisi nell'infarto del miocardio (efficacia che numerosi *trials* randomizzati e controllati dimostrarono fin dai primi anni '80). Il problema era, ed è, di carattere generale, visto che non più del 20% delle innovazioni in campo biomedico riescono ad essere trasferite nella pratica clinica corrente in tempi ragionevoli [2]. Le linee guida - molto più “prossime” alle evidenze derivate dagli studi primari e con ampio seguito presso una vasta platea di professionisti della sanità - possono essere vettori efficaci dell'innovazione? In verità le linee guida *evidence-based* sono frutto di un processo deliberativo complesso, che non ha la direzionalità e certezza di un esperimento scientifico (cui il *trial* randomizzato e controllato si può ricondurre), ma neanche la soggettività e idiosincrasie degli autori di capitoli di libri e revisioni tradizionali. Vi concorrono non solo abilità tecniche (come la raccolta e sintesi efficiente delle evidenze pertinenti), ma anche giudizi di valore, eminentemente soggettivi (sulla qualità delle prove raccolte) e fenomeni “sociali”

legati alle dinamiche che portano al raggiungimento del consenso all'interno dei *panel*. Tutti elementi che possono favorire la valutazione appropriata e il recepimento delle “vere” innovazioni, considerando la maturazione della metodologia delle linee guida avvenuta negli ultimi 15 anni, culminata nel metodo GRADE [3], che ha risolto i “difetti di gioventù” delle prime, che conferivano un ruolo egemone alla “piramide delle evidenze”. Secondo il GRADE bisogna valutare difatti anche altri elementi, come la rilevanza degli esiti, l'entità degli effetti dei trattamenti, la consistenza dei risultati fra gli studi, la precisione delle stime, i vizi metodologici intrinseci (a cui non sono immuni neanche i *trials* randomizzati e controllati), il *bias* di pubblicazione, il tipo di confronto fra trattamenti. La qualità complessiva delle prove, a sua volta, va integrata con il bilancio dei benefici e dei rischi, dei valori e preferenze dei pazienti, nonché soppesando le risorse necessarie per la loro attuazione pratica. Non parrebbero esservi pertanto ostacoli “strutturali” affinché le linee guida recepiscano le innovazioni, anzi sembrerebbero estremamente adatte allo scopo, offrendo un *framework* metodologico adeguato alla loro corretta valutazione, avvalendosi laddove necessario dei report di *health technology assessment* quando si tratta di dispositivi e tecnologie.

Alcuni fattori sono tuttavia da considerare. In primo luogo, i tempi per la produzione di una linea guida possono essere lunghi, fino a 12-24 mesi, *gap* temporale e di contenuti

non da poco che rende tecnicamente impossibile l'allineamento con le ultime evidenze disponibili: il ritardo con cui gli studi vengono incorporati nelle meta-analisi è consistente [4] e secondo alcuni occorrono circa 8 anni in media perché le evidenze primarie confluiscono nelle linee guida [5]. Al contempo non è detto che la quota di innovazione “catturata” e proposta dalle linee guida sia credibile. Andando “a caccia di novità” vi è il rischio di sovrastimare gli effetti favorevoli dei nuovi trattamenti, soprattutto se derivati da piccoli studi o da *trials* interrotti in anticipo per evidenza di beneficio precoce (*trials stopped early for benefit*) [6], mentre gli studi con risultati negativi o sfavorevoli possono non essere pubblicati affatto, o in ritardo, o in modo incompleto, su riviste di minore impatto e rintracciabilità. Se pertanto la tempestività ha indotto ad accorciare con *framework* adeguati (come il *GRADE-ad-o-lopment*) i tempi di produzione delle linee guida, per il GRADE occorre tener conto anche del possibile *publication bias*, e delle insidie delle meta-analisi, che agirebbero in senso opposto. La innovatività veicolata dalle linee guida non è tuttavia solo questione di *timeliness* e di controllo dei vari *bias* ma dipende anche - o soprattutto - dalla capacità o meno di saper distinguere appropriatamente le nuove dalle false innovazioni. Non tutte le linee guida lo fanno. La prima ragione è che la metodologia GRADE non è stata ancora recepita da tutti i produttori di linee guida, e molti insistono con metodi diversi dal GRADE, più

opachi e del tutto insufficienti a valutare le prove nel modo esplicito detto sopra. La cattiva gestione del conflitto di interessi (commerciale e non) all'interno dei *panels* e la scarsa rappresentatività negli stessi di tutti i punti di vista degli *stakeholders* (pazienti inclusi) contribuisce poi a produrre raccomandazioni inaffidabili e sbilanciate, quasi sempre a favore dei nuovi interventi, con benefici enfatizzati, rischi sottostimati e conseguenze mal valutate. In altri termini: false innovazioni. Per tutti questi motivi la metà circa delle linee guida attuali non sono credibili per metodologia, contenuti o esiti reali, divergenti da quelli attesi [7], con scarsi progressi compiuti negli ultimi 20 anni [8]. Viceversa metodi rigorosi, inclusi quelli che regolano la gestione del conflitto d'interessi in *panels* bilanciati e rispettosi dei diversi punti di vista servirebbero a favorire una definizione critica, esplicita ed adeguata di cosa si intenda per "innovazione", a partire proprio dalla definizione degli *outcome* critici – meglio se *patient oriented* – che dovrebbero caratterizzarla. In campo farmacologico, ad esempio, vi è sempre più la tendenza a considerare come *proxy* di innovatività il numero di nuove autorizzazioni all'immissione in commercio, il miglioramento di caratteristiche farmacocinetiche irrilevanti dal punto di vista clinico, il numero di brevetti associati a nuovi farmaci o prove di superiorità su *endpoint* surrogati. Il numero di farmaci "realmente" innovativi (in grado cioè di cambiare le prospettive, la prognosi e la qualità di vita dei pazienti e ridurre il *disease burden* per la società nel suo complesso) sta invece diminuendo anno dopo anno, nonostante i tempi di approvazione da parte delle agenzie regolatorie si siano ridotti e i costi globali aumentati [9]. Lo stesso discorso, d'altra parte, può farsi per la innovatività dei dispositivi medici, oggetto tradizionale di *health technology assessment*, le cui valutazioni non sempre vengono correttamente recepite

in ambito regolatorio. Quando vengono soddisfatte *contemporaneamente* le condizioni che abbiamo indicato, ovvero chiarezza di intenti e definizioni, rigore metodologico preferibilmente *GRADE-based*, *panel* multidisciplinare, gestione conflitto d'interessi, tempestività e celerità di *uptake* delle evidenze primarie, vi sono ragionevoli possibilità che le linee guida siano capaci di svolgere questo compito. Oppure, di decidere giudiziosamente che l'innovazione è ancora "immatura" per poter essere raccomandata come nuovo standard, mentre potrebbe avere necessità di studi ulteriori, posto che i vantaggi attesi siano consistenti e i costi della ricerca siano sostenibili. In conclusione, al netto dei problemi di *timeliness*, per i quali una soluzione tutto sommato è stata trovata, le linee guida *possono* essere lo strumento cruciale e più appropriato per discernere e recepire l'innovazione. L'innovazione proposta dalle linee guida è credibile tuttavia solo ad alcune condizioni. Innanzitutto il *panel* deve interrogarsi adeguatamente e preliminarmente sul significato che vuole attribuire al concetto di innovazione nel caso specifico (guardando non solo alle promesse della tecnologia sanitaria/intervento ma alle potenziali ricadute sui pazienti, sull'organizzazione sanitaria e sulla società) e stabilire l'altezza dell'asticella per decidere di conseguenza sulla qualità delle prove. I molteplici passaggi che il GRADE prevede vanno rispettati, mettendo così gli utenti di linee guida in condizione di comprendere appieno il *reasoning* retrostante e la fondatezza o meno delle conclusioni raggiunte. I tempi di trasferimento delle conoscenze dagli studi primari alle linee guida vanno minimizzati. La gestione del conflitto d'interessi e la rappresentatività dei *panels* sono d'altra parte necessari per garantire una visione bilanciata e ragionevole dei vantaggi e rischi delle opzioni considerate. La produzione di linee guida a sostegno di interventi innovativi richiede infine

adeguati sforzi per la loro realizzazione, attraverso adeguati strumenti di diffusione ed implementazione. Senza di essi, per quanto l'innovazione venga recepita appropriatamente nelle linee guida, non vi sono garanzie che esse possano raggiungere la pratica clinica corrente e dare i benefici di salute attesi.

■

*Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori e non necessariamente riflettono la posizione di SIF.*

## Bibliografia

- 1 Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Treatments for myocardial infarction*. JAMA. 1992 Jul 8; 268(2): 240-8.
- 2 Balas EA, Boren SA. Yearbook of Medical Informatics: Managing Clinical Knowledge for Health Care Improvement. Stuttgart, Germany: Schattauer Verlagsgesellschaft mbH; 2000.
- 3 <https://www.GRADE.org>
- 4 Elliott JH, Turner T, Clavisi O, Thomas J, Higgins JPT, et al. Living Systematic Reviews: An Emerging Opportunity to Narrow the Evidence-Practice Gap. *PLoS Med* 2014; 11(2): e1001603.
- 5 The Commonwealth Fund. Blueprint for the dissemination of evidence-based practices in health care. 2010.
- 6 Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA 2010; 303: 1180e7.
- 7 P Iannone, N Montano, M Minardi et al. Wrong guidelines. Why and how often they occur. *Evid Based Med* 2017; 22: 1-3.
- 8 J Kung, RR Miller, PA Mac Kowiak. Failure of clinical practice guidelines to meet Institute of Medicine standards. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1628-1633.
- 9 H Nacy, AW Carter. Why the drug development pipeline is not delivering better medicines *BMJ* 2015; 351: h5542.



