

ART. When to start

Commento...

- Tutte le linee guida nazionali ed internazionali concordano sul fatto che la terapia antiretrovirale dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti HIV positivi **indipendentemente dal quadro clinico virologico e dalla conta dei linfociti T CD4+**

Ma

- Alcune linee guida internazionali (WHO ed EACS) mantengono una differenza di forza e grading o di urgenza delle raccomandazioni in base alla conta dei CD4+.

Invece

Le linee guida DHHS e Italiane indicano AI l'inizio immediato e incondizionato della ART anche con CD4+ >500/ml (AI).

What to start with?



World Health
Organization

First-line regimens

In 2016 WHO maintains the 2013 recommendation of TDF + 3TC (or FTC) + EFV at standard doses (600 mg/day) as the preferred first-line regimen for treatment initiation in antiretroviral therapy (ART) – naive adults and adolescents.

FDC and **OD** regimens are preferred (es. generico di ATRIPLA)

WHAT TO USE IN FIRST-LINE THERAPY IN ADULTS	ARV REGIMEN ^{1,2}
Preferred Option	TDF+XTC ³ +EFV ₆₀₀
Alternative Options	AZT+3TC+EFV ₆₀₀ AZT+3TC+NVP TDF+XTC ³ +NVP TDF+XTC ³ +DTG ⁴ NEW →

1 FDCs are the preferred approach

2 Countries should discontinue d4T use in first-line regimens due to well-recognized metabolic toxicities.

3 XTC=3TC or FTC

4 Safety data for pregnant women and people living with HIV and active TB pending.

Evidenze da trial clinici randomizzati (RCT), vantaggi e svantaggi dei componenti della terapia antiretrovirale

Classe di ARV	Farmaco	Vantaggi	Svantaggi
NNRTI	EFV	<ul style="list-style-type: none">• Assunzione QD.• Co-formulato con TDF/FTC.• Esperienza clinica prolungata.• Disponibile in formulazione generica.	<ul style="list-style-type: none">• Effetti neurologici e psichiatrici (vertigini e disturbi del sonno) prevalentemente nei primi mesi di trattamento.• Maggior rischio di dislipidemia rispetto a RPV e INI.

Le linee guida WHO inducono a una riflessione.

Farmaci divenuti generici a basso costo possono tuttora essere “raccomandati”.

EFV non è safe per una quota di pazienti, ma lo stesso vale ad es. per **DRV/r**

Escludendo, su base clinica, questa quota di pazienti, **EFV** può essere ancora “raccomandato” **per es. in un PDTA nazionale?**

Questo risparmio agevolerebbe **l’introduzione meno restrittiva** di **INSTI**, di farmaci innovativi a maggior costo.

July 2016 Updates on Recommended Regimens for First-line ART

Regimen	DHHS ^[1]	IAS-USA ^[2]
DTG/ABC/3TC *	Preferred/recommended	Preferred/recommended
DTG + TAF/FTC	Preferred/recommended	Preferred/recommended
DTG + TDF/FTC	Preferred/recommended	Alternative
EVG/COBI/TAF/FTC	Preferred/recommended	Preferred/recommended
EVG/COBI/TDF/FTC	Preferred/recommended	Alternative
RAL + TAF/FTC	Preferred/recommended	Preferred/recommended
RAL + TDF/FTC	Preferred/recommended	Alternative
<hr/>		
DRV + RTV + TAF/FTC	Preferred/recommended	Alternative
DRV + RTV + TDF/FTC	Preferred/recommended	Alternative

■ Preferred/recommended ■ Alternative




* Only for patients HLA-B*5701 negative

- DHHS^[1]
 - Recommended regimens include 3 INSTIs and 1 boosted PI
 - Primary change since Jan 2016 update is addition of TAF/FTC
- IAS-USA^[2]
 - All recommended regimens include INSTI + TAF/FTC or ABC/3TC
 - Major changes since 2014 update include removal of NNRTIs, boosted PIs, and TDF
- NNRTIs and ATV/RTV are now “alternative regimens”
- Recommendations may differ based on HIV-RNA, CD4 count, eGFR, HLA-B*5701, HBsAg status

1. DHHS Guidelines. July 2016.

2. Günthard HF, et al. JAMA. 2016;316:191-210.

Recommended ART Regimens for first-line ART 2016 in EACS and Italian vs DHHS guidelines

Regimen	EACS	ITALY
DTG/ABC*/3TC *		
DTG/TAF/FTC		
TDF/FTC		
EVG/c/TAF/FTC		
TDF/FTC		
RAL+TAF/FTC		
TDF/FTC		
RPV**+TAF/FTC		
TDF/FTC		
DRV/r/c + TAF/FTC†		
TDF/FTC		
ATZ/r/c + TAF/FTC†		
TDF/FTC		

* Only in patients HLA-B*5701 negative

** Only in patients with HIVRNA \leq 100.000 c/ml e /o CD4 <200 cell/ml

† for subgroups of patients

Note: DRV/rtv or DTG recommended in absence of drug resistance testing and in non adherent patients

ART. What to start with

Le linee guida WHO si rivolgono a una panoramica globale; soprattutto tengono conto delle peculiarità dei paesi a risorse limitate dove risiedono il 70-80% dei PLWHIV:

- epidemiologiche: elevata numerosità, MTCT, co-infezione TB etc.
- popolazione: età giovanile, promiscuità eterosex, denutrizione etc.
- presentazione: bassa mediana CD4, RAM (?), basso reddito
- raccomandazioni: mantenimento in preferenza di EFV, NVP (non RPV) e DGT alternativi

Le linee guida DHHS, rivolte agli USA, paese ad alto reddito, con elevata prevalenza di MSM e rimborsabilità prevalentemente da assicurazioni private

- raccomandano solo i farmaci più innovativi delle varie classi, selezionati sulla base di EBM

Le linee guida EACS, rivolte all'Europa, pur confrontate con realtà comunque eterogenee per reddito e rimborsabilità

- raccomandano analogamente i farmaci più innovativi delle varie classi, selezionati sulla base di EBM
- raccomandano anche RPV, per pazienti con HIV RNA $\leq 100,000$ c/ml e /o CD4 < 200 cell/ml

Le linee guida italiane si sforzano di allargare ulteriormente la platea di farmaci

- raccomandano anche l'impiego di ATV/r e ATV/c (sia pure in circostanze particolari).

Nel confronto fra le varie linee guida si rileva quindi una sostanziale uniformità nei regimi e farmaci raccomandati.

▶ In tutte si afferma il **privilegio di OD, delle FDC e di STR** e si riscontra **l'indicazione preferenziale per la classe INSTI**.

▶ Ma, salvo che per le **linee guida WHO**, non si riscontra un riferimento alle realtà cui si rivolgono.

Nelle **linee guida nazionali** emerge un ulteriore ampliamento della platea dei farmaci rispetto alle **linee guida EACS**.

▶ **Si evidenzia comunque il riflesso del modo stesso in cui le linee guida sono costruite:**

essenzialmente rappresentano una rassegna della letteratura e una selezione sulla base di EBM.

Come nascono le linee guida

Big Pharma → RCT internazionali → Indicazioni (FDA, EMA)

→ Panel di specialisti → Linee guida

Correttivi RCT istituzionali indipendenti (NIH, ACTG, NEAT, ANRS etc.)

Studi Osservazionali indipendenti (V.A., D.A.D., Cohere etc.)

Le “linee guida” non hanno pretesa di dettare rigide regole per la pratica medica

- non dovrebbero essere viste come punto di arrivo, ma punto di partenza per la costruzione di un PDTA nazionale redatto da un panel che includa farmacoeconomisti, epidemiologi, scientifici non prescrittori e specialisti in veste di consulenti
- dovrebbero dare origine a “raccomandazioni” in cui si prospetta

il dibattito

la soluzione di problemi reali: ad es. per l'Italia

il ritardo diagnostico (iniziare a CD4 >500 riguarda forse il 20% degli HIV naive) l'elevata
quota di pazienti coinfecti HIV/HCV (attenzione a DDI con ARVs) etc

Big Pharma fa il suo mestiere preparando nuovi farmaci/formulazioni in prossimità della scadenza del brevetto ma il **panel PDTA fa il suo mestiere** salvando e posizionando i farmaci che mantengono una loro validità e/o divenuti generici