

# Terapia antiretrovirale : focus on

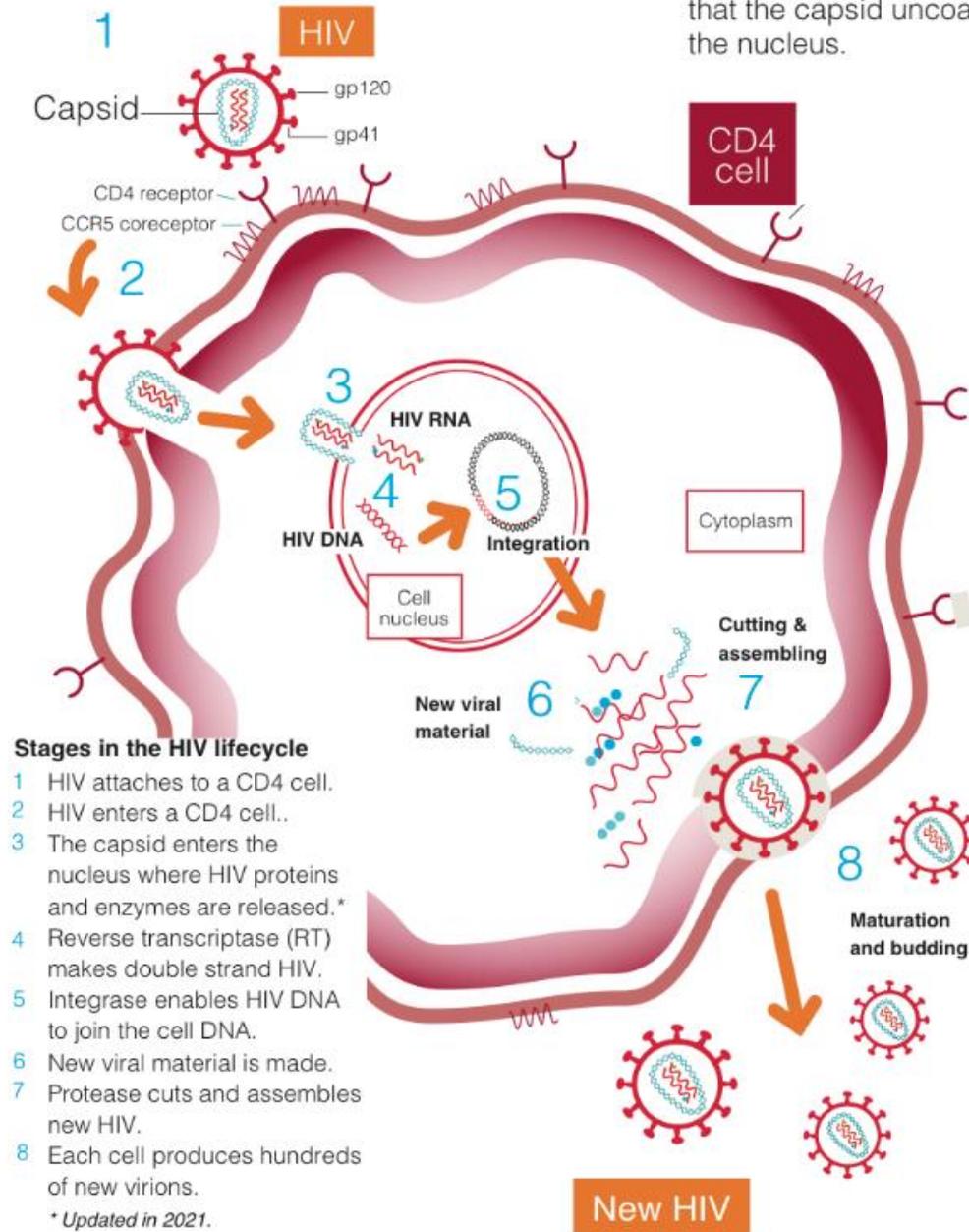
Giancarlo Orofino

*AIDS e dintorni, 10.a edizione*

*9 novembre 2024*

# HIV lifecycle (2021)

Note: In March 2021, researchers accepted that the capsid uncoats in the nucleus.



## Stages in the HIV lifecycle

- 1 HIV attaches to a CD4 cell.
- 2 HIV enters a CD4 cell.
- 3 The capsid enters the nucleus where HIV proteins and enzymes are released.\*
- 4 Reverse transcriptase (RT) makes double strand HIV.
- 5 Integrase enables HIV DNA to join the cell DNA.
- 6 New viral material is made.
- 7 Protease cuts and assembles new HIV.
- 8 Each cell produces hundreds of new virions.

\* Updated in 2021.

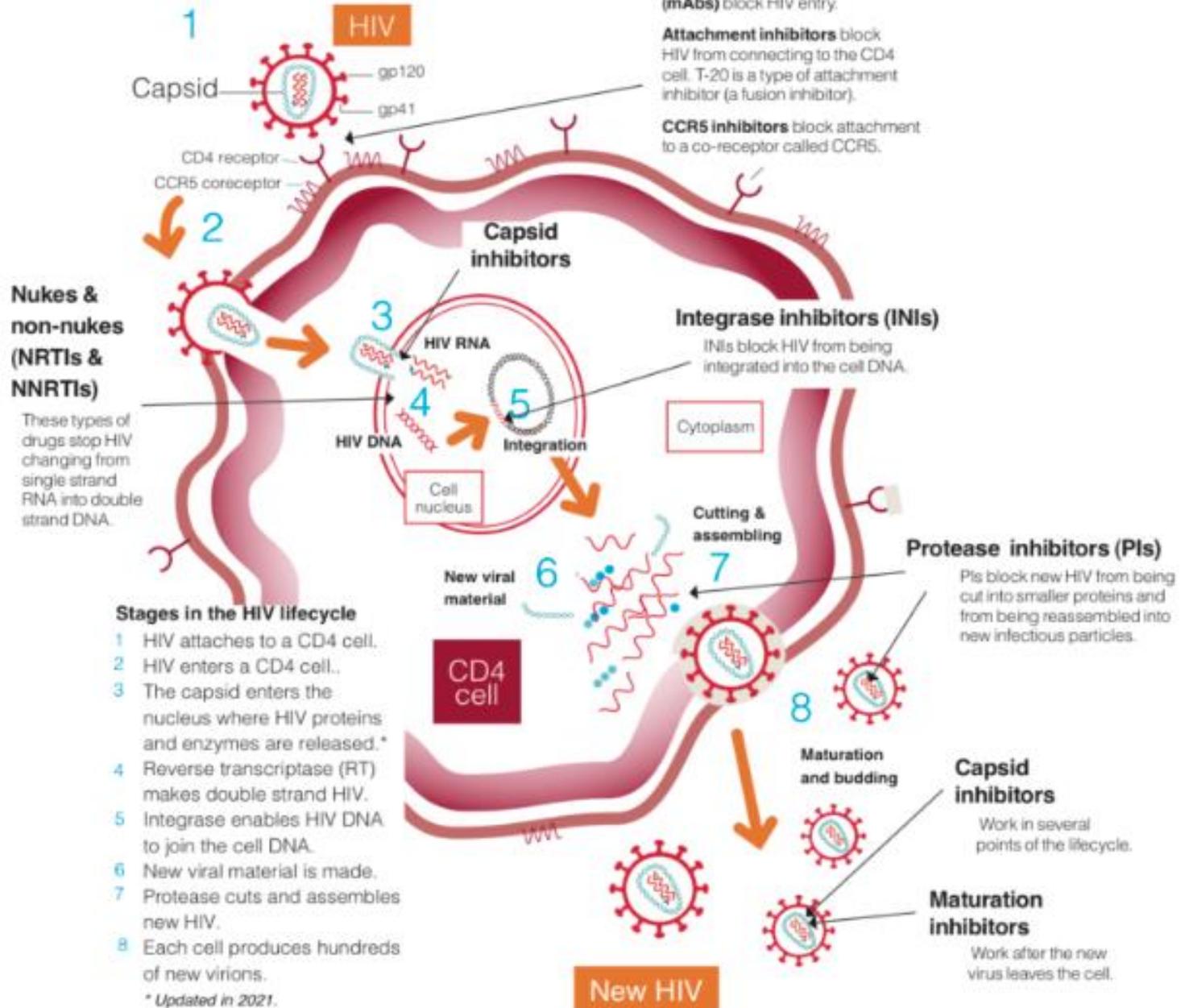
# HIV lifecycle (2021)

## Attachment and entry inhibitors

**monoclonal antibodies (mAbs)** block HIV entry.

**Attachment inhibitors** block HIV from connecting to the CD4 cell. T-20 is a type of attachment inhibitor (a fusion inhibitor).

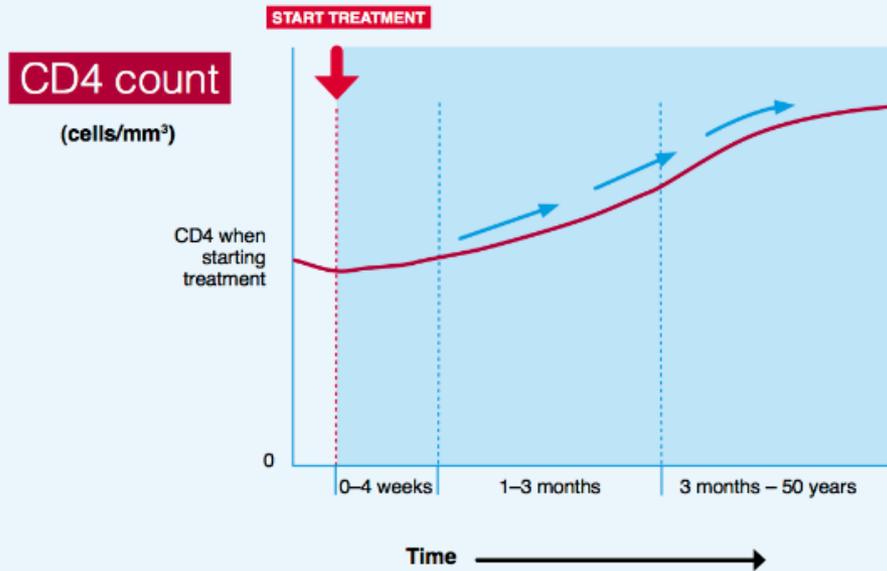
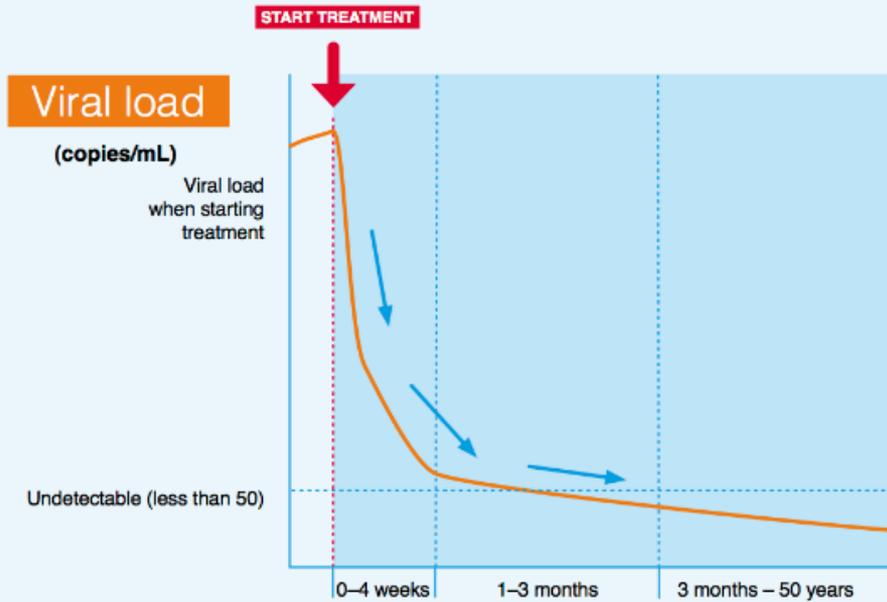
**CCR5 inhibitors** block attachment to a co-receptor called CCR5.



**Si può curare la infezione da  
HIV/AIDS ?**

**SI**

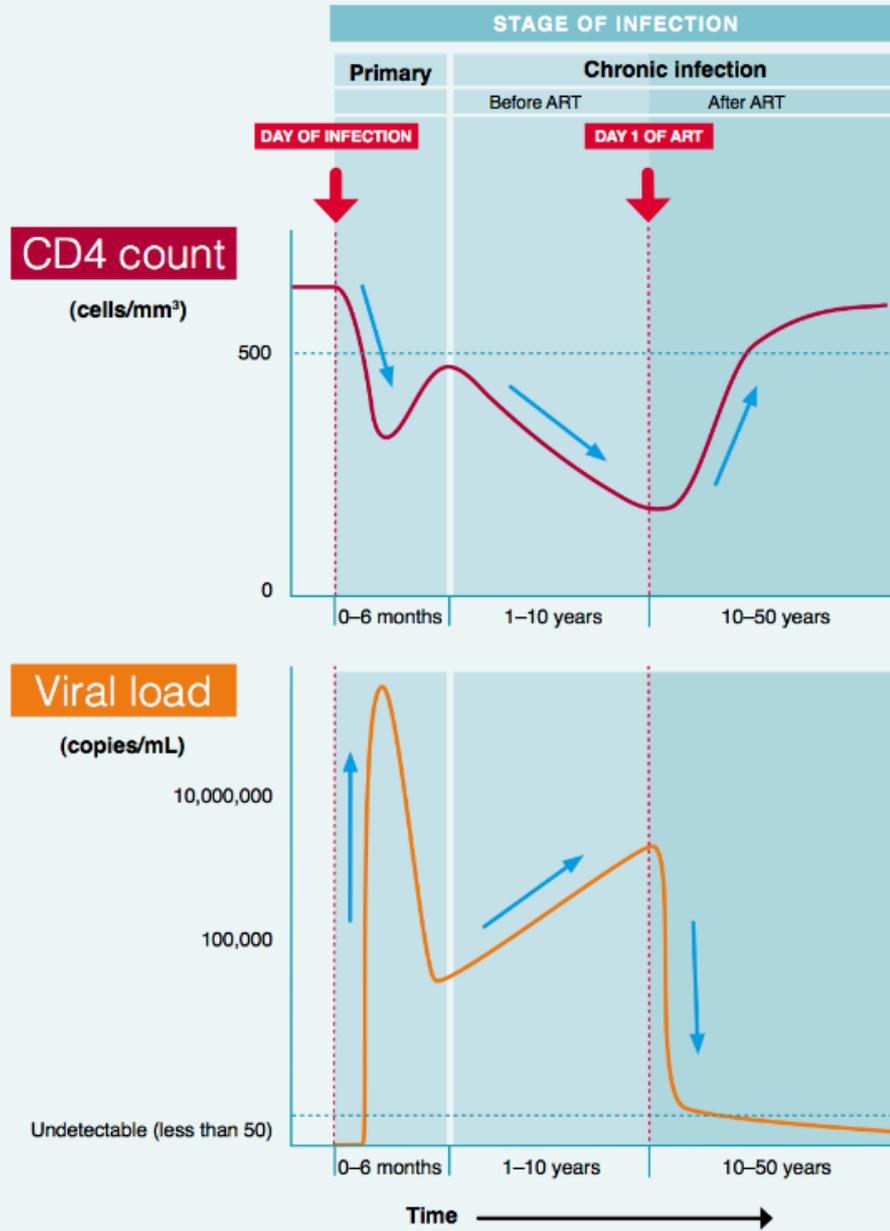
# HIV after starting ART



**Si può guarire la infezione da  
HIV/AIDS ? = si interrompono i  
farmaci e la malattia non  
progredisce perché la viremia  
HIV rimane non rilevabile ?**

**NO**

# The natural history of HIV without ART



# Terapia orale

- Il 90 – 92 % delle persone con HIV assumono terapie orali

# Una sola compressa al giorno

- Numerosi studi evidenziano come la aderenza alla terapia migliora se si diminuisce il numero di compresse da assumere
- Se possibile, si predilige la monopillola quotidiana , considerando anche che molte PLWHA sono in cura farmacologica per altre comorbidità

# **Composizione con 2 o 3 principi attivi ?**

- **Uno dei principi attivi deve essere un farmaco “àncora” , ossia Dolutegravir o Bictegravir o Darunavir/c o Doravirina**

# Cosa orienta verso una terapia con 2 o 3 principi attivi ?

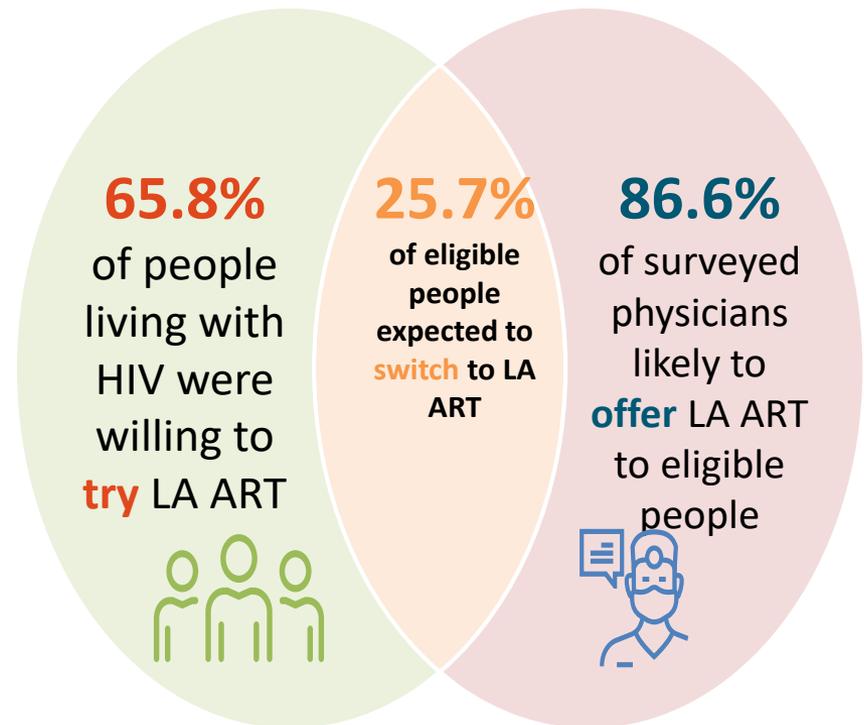
- Caratteristiche del virus ( es. se presenta o meno delle farmacoresistenze)
- Caratteristiche del sistema immunitario ( numero, nadir dei linfociti CD4 )
- Altre patologie presenti nel paziente ( es. epatite B)
- Lo stadio clinico della malattia HIV
- Altre terapie assunte per altre patologie presenti
- etc ( donne in gravidanza o con desiderio di ...)

# Principio terapeutico abbastanza condiviso

- Si inizia ( paziente naive) con una combinazione di 3 farmaci
- Se “ conveniente “ si passa poi ad una terapia con 2 farmaci
- Sulla “ convenienza “ intervengono molteplici fattori e considerazioni ( ad es. coesistenza di epatite B cronica o rischio di infettarsi con HBV, preferenze della persona nel caso dei Long acting, etc. )

# Factors Associated With Interest in Long-acting ART

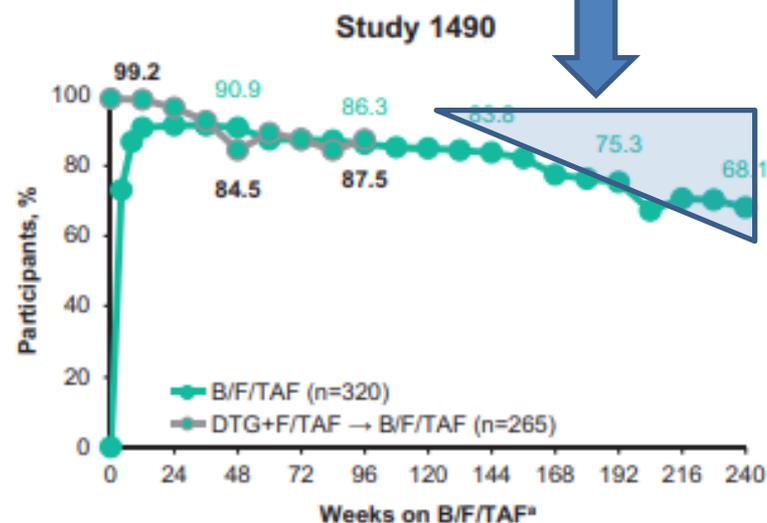
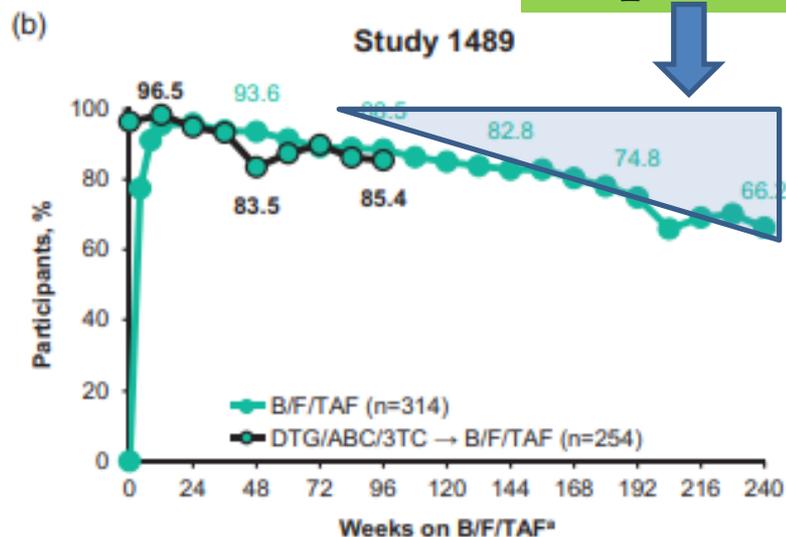
- Interest in trying a long-acting HIV regimen was **highest** among:
  - People with perceived **stigma** from their daily oral ART (83.3%)
  - People **stressed by daily dosing** schedule with oral ART (78.0%)
  - Younger people living with HIV (<50 yr; 69.8%)
  - People recently diagnosed with HIV during 2017-2019 (84.1%)





# Analisi M = F , missing = failure

Qui dentro c'è anche non aderenza importante



da Triumeq a Biktarvy

da Descovy + Tivicay  
a Biktarvy

**Con queste performance, ha ancora  
senso parlare di aderenza ?**

**La non aderenza  
terapeutica è lo scotto che  
bisogna pagare  
all'ingresso della  
infezione da HIV tra le  
patologie croniche**

# Alta aderenza, farmaci antiipertensivi e scompenso cardiaco, Rapporto Osmed 2023

Tabella 3.2.1e - continua

|                         | Alta aderenza* |             |             |             |              |                       | Alta aderenza* |             |             |             |              |              |
|-------------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-----------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
|                         | 2019           | 2020        | 2021        | 2022        | Δ %<br>22-21 | Δ %<br>22-19          | 2019           | 2020        | 2021        | 2022        | Δ %<br>22-21 | Δ %<br>22-19 |
| <b>Totale N=273.179</b> |                |             |             |             |              | <b>Nord N=127.331</b> |                |             |             |             |              |              |
| 45-54 anni              | 54,8           | 54,9        | 54,0        | 54,0        | -1           | -1                    | 56,7           | 56,8        | 55,6        | 55,1        | -3           | -1           |
| 55-64 anni              | 55,4           | 54,6        | 54,7        | 54,1        | -2           | -2                    | 56,5           | 56,0        | 55,9        | 55,2        | -2           | -1           |
| 65-74 anni              | 53,9           | 53,0        | 53,9        | 53,0        | -2           | -2                    | 54,6           | 54,3        | 54,5        | 54,0        | -1           | -1           |
| 75-84 anni              | 49,5           | 48,2        | 49,7        | 49,1        | -1           | -1                    | 50,6           | 49,5        | 51,1        | 50,4        | 0            | -1           |
| ≥85 anni                | 41,0           | 40,9        | 42,7        | 40,9        | 0            | 0                     | 42,1           | 43,0        | 44,6        | 43,8        | 4            | -2           |
| Femmine                 | 48,7           | 48,1        | 48,6        | 47,9        | -2           | -2                    | 49,9           | 49,5        | 49,9        | 49,4        | -1           | -1           |
| Maschi                  | 58,0           | 57,3        | 57,8        | 57,3        | -1           | -1                    | 58,7           | 58,5        | 58,6        | 58,0        | -1           | -1           |
| <b>Totale</b>           | <b>53,1</b>    | <b>52,5</b> | <b>53,0</b> | <b>52,4</b> | <b>-1</b>    | <b>-1</b>             | <b>54,1</b>    | <b>53,8</b> | <b>54,0</b> | <b>53,5</b> | <b>-1</b>    | <b>-1</b>    |
| <b>Centro N=56.128</b>  |                |             |             |             |              | <b>Sud N=89.720</b>   |                |             |             |             |              |              |
| 45-54 anni              | 55,8           | 55,9        | 55,8        | 55,8        | 1            | 1                     | 52,3           | 52,2        | 51,3        | 51,4        | -2           | -2           |
| 55-64 anni              | 56,7           | 55,7        | 55,8        | 55,8        | -2           | -2                    | 53,5           | 52,2        | 52,1        | 51,6        | -3           | -3           |
| 65-74 anni              | 55,9           | 53,5        | 55,0        | 55,0        | -2           | -2                    | 51,8           | 51,1        | 52,2        | 50,1        | -3           | -3           |
| 75-84 anni              | 50,0           | 48,7        | 50,0        | 50,0        | 0            | 0                     | 47,3           | 45,6        | 46,5        | 46,1        | -2           | -2           |
| ≥85 anni                | 41,2           | 39,5        | 41,2        | 41,2        | -2           | -2                    | 39,0           | 38,8        | 39,6        | 36,2        | -7           | -7           |
| Femmine                 | 49,5           | 48,4        | 49,5        | 49,5        | 0            | 0                     | 46,7           | 46,1        | 46,3        | 45,0        | -4           | -4           |
| Maschi                  | 59,5           | 58,2        | 59,5        | 59,5        | -1           | -1                    | 56,2           | 55,2        | 55,6        | 55,2        | -2           | -2           |
| <b>Totale</b>           | <b>54,1</b>    | <b>53,0</b> | <b>53,0</b> | <b>52,9</b> | <b>0</b>     | <b>0</b>              | <b>51,2</b>    | <b>50,5</b> | <b>50,8</b> | <b>49,9</b> | <b>-3</b>    | <b>-3</b>    |

\* L'aderenza al trattamento è stata valutata nei 360 giorni successivi alla data della prima prescrizione (data indice) solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) < 40% del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica ≥ 80% del periodo di osservazione. Per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici).

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto la prima prescrizione nel periodo 01/10/2021-31/12/2021, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2021. Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza rispetto alla categoria specificata.

Tempo mediano (IQR) di follow-up: 327 (277-348).

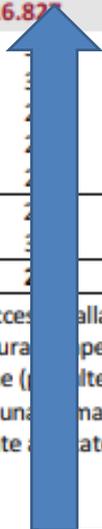
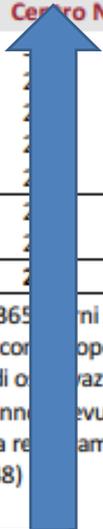
53,0 %

52,4 %

# Alta aderenza, farmaci antidiabetici, Rapporto Osmed 2023

Tabella 3.3.1e - continua

| Alta aderenza*         |             |             |             |             |              |              |                      |             |             |              |             |              |              |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|----------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
|                        | 2019        | 2020        | 2021        | 2022        | Δ %<br>22-21 | Δ %<br>22-19 |                      | 2019        | 2020        | 2021         | 2022        | Δ %<br>22-21 | Δ %<br>22-19 |
| <b>Totale N=72.469</b> |             |             |             |             |              |              | <b>Nord N=27.460</b> |             |             |              |             |              |              |
| 45-54 anni             | 37,8        | 36,8        | 37,1        | 38,1        | 3            | 1            |                      | 45,5        | 42,8        | 45,0         | 46,1        | 2            | 1            |
| 55-64 anni             | 32,6        | 32,4        | 33,5        | 35,3        | 5            | 8            |                      | 40,0        | 38,9        | 41,3         | 42,3        | 3            | 6            |
| 65-74 anni             | 27,1        | 26,3        | 26,5        | 28,1        | 6            | 4            |                      | 31,7        | 31,0        | 32,4         | 33,6        | 4            | 6            |
| 75-84 anni             | 23,5        | 24,1        | 23,8        | 24,9        | 5            | 6            |                      | 27,2        | 27,2        | 27,0         | 28,7        | 6            | 5            |
| ≥85 anni               | 23,6        | 23,9        | 21,5        | 24,0        | 11           | 2            |                      | 27,5        | 26,7        | 25,2         | 27,9        | 11           | 1            |
| Femmine                | 26,3        | 25,9        | 25,7        | 27,1        | 6            | 3            |                      | 31,7        | 30,3        | 31,1         | 32,8        | 5            | 3            |
| Maschi                 | 31,7        | 31,6        | 32,8        | 34,2        | 4            | 8            |                      | 36,3        | 35,8        | 38,3         | 39,1        | 2            | 8            |
| <b>Totale</b>          | <b>29,2</b> | <b>28,9</b> | <b>29,5</b> | <b>30,9</b> | <b>5</b>     | <b>6</b>     |                      | <b>34,3</b> | <b>33,4</b> | <b>35,15</b> | <b>36,3</b> | <b>3</b>     | <b>6</b>     |
| <b>Centro N=16.827</b> |             |             |             |             |              |              | <b>Sud N=28.182</b>  |             |             |              |             |              |              |
| 45-54 anni             | 32,7        | 33,4        | 33,4        | 33,4        | 7            | 5            |                      | 35,0        | 33,9        | 33,7         | 33,5        | -1           | -4           |
| 55-64 anni             | 27,7        | 28,7        | 28,7        | 28,7        | 10           | 14           |                      | 29,3        | 29,3        | 30,4         | 31,2        | 3            | 6            |
| 65-74 anni             | 22,9        | 24,3        | 24,3        | 24,3        | 13           | 8            |                      | 25,3        | 23,2        | 24,3         | 24,7        | 2            | -2           |
| 75-84 anni             | 20,2        | 22,4        | 22,4        | 22,4        | 6            | 6            |                      | 21,3        | 21,5        | 22,8         | 22,4        | -2           | 5            |
| ≥85 anni               | 19,7        | 27,1        | 27,1        | 27,1        | 2            | 6            |                      | 22,1        | 18,8        | 18,3         | 21,7        | 18           | -2           |
| Femmine                | 22,2        | 24,2        | 24,2        | 24,2        | 7            | 5            |                      | 24,0        | 23,0        | 23,7         | 24,2        | 2            | 1            |
| Maschi                 | 27,4        | 29,2        | 29,2        | 29,2        | 12           | 14           |                      | 29,8        | 28,9        | 30,6         | 30,7        | 0            | 3            |
| <b>Totale</b>          | <b>24,9</b> | <b>26,7</b> | <b>26,7</b> | <b>26,7</b> | <b>9</b>     | <b>10</b>    |                      | <b>27,1</b> | <b>26,1</b> | <b>27,4</b>  | <b>27,7</b> | <b>1</b>     | <b>2</b>     |



29,5 %

30,9 %

\*L'aderenza al trattamento è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione (data indice) solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) <40% del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici)

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2021-31/12/2021, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2021.

Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata

Tempo mediano (IQR) di follow-up: 328 (281-348)

‡ Esclusa Emilia Romagna

# Alta aderenza, farmaci ipolipemizzanti, Rapporto Osmed 2023

Tabella 3.2.2e - continua

|               | Alta aderenza*          |             |             |             |              |              | Alta aderenza*        |             |             |             |              |              |
|---------------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
|               | 2019                    | 2020        | 2021        | 2022        | Δ %<br>22-21 | Δ %<br>22-19 | 2019                  | 2020        | 2021        | 2022        | Δ %<br>22-21 | Δ %<br>22-19 |
|               | <b>Totale N=290.263</b> |             |             |             |              |              | <b>Nord N=127.468</b> |             |             |             |              |              |
| 45-54 anni    | 40,2                    | 41,7        | 42,7        | 42,3        | -1           | 5            | 43,1                  | 45,9        | 46,2        | 45,3        | -2           | 5            |
| 55-64 anni    | 41,5                    | 42,2        | 43,8        | 43,7        | 0            | 5            | 44,6                  | 45,1        | 46,8        | 46,5        | -1           | 4            |
| 65-74 anni    | 40,3                    | 41,8        | 42,6        | 43,4        | 2            | 8            | 42,7                  | 44,7        | 45,3        | 45,8        | 1            | 7            |
| 75-84 anni    | 40,6                    | 41,9        | 42,2        | 43,7        | 4            | 8            | 43,1                  | 43,9        | 44,5        | 46,1        | 4            | 7            |
| ≥85 anni      | 40,7                    | 41,6        | 40,9        | 42,0        | 3            | 3            | 43,0                  | 44,4        | 43,5        | 44,6        | 2            | 4            |
| Femmine       | 35,7                    | 37,2        | 38,1        | 39,1        | 3            | 10           | 38,2                  | 39,5        | 40,5        | 41,6        | 3            | 9            |
| Maschi        | 46,3                    | 47,2        | 48,4        | 48,3        | 0            | 4            | 48,8                  | 50,2        | 51,2        | 50,9        | -1           | 4            |
| <b>Totale</b> | <b>40,7</b>             | <b>41,9</b> | <b>42,8</b> | <b>43,3</b> | <b>1</b>     | <b>6</b>     | <b>43,4</b>           | <b>44,8</b> | <b>45,6</b> | <b>46,0</b> | <b>1</b>     | <b>6</b>     |
|               | <b>Centro N=58.627</b>  |             |             |             |              |              | <b>Sud N=104.168</b>  |             |             |             |              |              |
| 45-54 anni    | 41,7                    | 40,8        |             |             | 0            | 3            | 37,2                  | 38,6        | 39,3        | 38,9        | -1           | 5            |
| 55-64 anni    | 42,1                    | 42,8        |             |             | 0            | 5            | 38,2                  | 39,4        | 40,5        | 40,3        | -1           | 5            |
| 65-74 anni    | 40,9                    | 41,8        |             |             | 5            | 8            | 37,5                  | 38,8        | 39,5        | 40,0        | 1            | 7            |
| 75-84 anni    | 40,9                    | 42,0        |             |             | 3            | 5            | 37,2                  | 39,2        | 39,1        | 40,4        | 3            | 9            |
| ≥85 anni      | 42,5                    | 42,2        |             |             | 6            | 3            | 36,8                  | 38,1        | 37,0        | 37,2        | 1            | 1            |
| Femmine       | 36,4                    | 37,0        |             |             | 4            | 8            | 32,9                  | 35,0        | 35,3        | 35,9        | 2            | 9            |
| Maschi        | 47,1                    | 47,7        |             |             | 1            | 3            | 43,1                  | 43,8        | 45,0        | 44,7        | -1           | 4            |
| <b>Totale</b> | <b>41,4</b>             | <b>42,0</b> |             |             | <b>2</b>     | <b>5</b>     | <b>37,6</b>           | <b>39,0</b> | <b>39,7</b> | <b>39,9</b> | <b>1</b>     | <b>6</b>     |

\*L'aderenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) < 40% del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica ≥ 80% del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici).

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno avuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2021-31/12/2021, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2021. Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza riferite per categoria specificata.

Tempo mediano (IQR) di follow-up: 322 (261-345)

42,8 %

43,3%

# Terapia iniettiva ( long acting )

- Attualmente disponibili 3 farmaci
- 2 hanno frequenza di somministrazione bimestrale e si eseguono assieme , per via IM
- 1 ha frequenza di somministrazione semestrale
- Altri farmaci sono in via di sviluppo

# Terapia iniettiva ( long acting ) bimestrale ( Rilpivirina e Cabotegravir)

- È indicata solo in persone con soppressione virale da “ almeno “ 6 mesi e con alcune caratteristiche “ biologiche “

# Terapia iniettiva ( long acting ) semestrale ( lenacapavir )

- È indicata solo in persone con scarsissime opzioni terapeutiche a causa delle numerose farmacoresistenze selezionate nel tempo e comunque sempre in presenza di almeno 1 altro farmaco attivo