

Roma

Report incontro I-CAB GSK
dell'11 Maggio 2006

Aderiscono a I-CAB:

Arché
<http://www.arche.it>

Arcobaleno AIDS

ASA
Associazione Solidarietà AIDS
<http://www.asamilano.org>

Associazione Amici dell'emofilia
www.emofiliaci.org

LILA
Lega Italiana per la Lotta contro l'AIDS
<http://www.lila.it/>

Nadir ONLUS
<http://www.nadironlus.org>

Presenti all'incontro:

Per I-cab: Susanna Barsotti, Vincenzo Caracciolo (Lila Livorno)\P24) Alessandra Cerioli (Lila Bologna) Annamaria Vatrella, Giancarlo Condoleo (Lila Lazio) Lina Crisopulli (ASA Milano) Simone Marcotullio (Nadir) Stefano Patrucco (Arcobaleno Aids) Marcello Fabiocchi (Aila Teramo)

Per GSK: Ruggero Panebianco , Lorenzo Zanella

Breacanavir -BCV

Nuovo Inibitore delle Proteasi che passa dalla seconda alla terza fase di sviluppo clinico. Buon profilo di resistenza fino alla copertura dell'80 % dei ceppi resistenti. E' sensibile all'azione "booster" di Ritonavir. Lo studio su pazienti pre-trattati ha rilevato un ottimo profilo di resistenza. Agisce con basse concentrazioni. Potente attività antiretrovirale, IC 50 basso, concentrazione target 28ng/ml.

Studi di fase II e III

BCV/RTV Drug interaction

- 5 studi di interazione tra BCV a 300mg , Tenofovir e i 4 IP più in uso Kaletra , Atazanavir, Telzir, Viracept.
- Studi di interazione tra 600mg di BCV e Pantoprazole, Tipranavir/RTV 200mg, Clarithromycina, Efavirenz
- Studi in pazienti con alterazioni della funzionalità epatica

Sono previsti inoltre studi d'interazione con contraccettivi, Rifabutina, Statine, nuovi ART, Ketoconazole, Nevirapina e Metadone.

Breacanavir (640385)

Studio su soggetti experienced

- Fase IIa - HPR 10006 studio di 48 settimane con analisi a 24 per stabilire l'efficacia di Breacanavir. Criteri di Inclusione CD4 >200 cellule, HIV-1 RNA > 1000 copie. Il dosaggio di BCV è di 300mg/RTV 100mg con 2 NTRI tra ZDV , ddI, d4T, 3TC, FTC. Risultati a 24 settimane: Di 31 arruolati 4 interruzioni. Buona attività immunologica con incremento dei CD4 84 cell/mm³ e RNA in 77% <50 copie. Effetti collaterali riscontrati sono affaticamento, dispepsia, nausea, dolori addominali, ansia, depressione. E' stato rilevato un modesto incremento dei lipidi.

Coordinatrice:

Susanna Barsotti
LILA/P24 Livorno
Tel. 0586 211924
Email: i.cab@libero.it

- Fase IIb - HPR 20001 (STRIVE) E' uno studio internazionale, 288 soggetti screenati, 147 arruolati con almeno due fallimenti con IP in passato. Centri: 63 in Europa,(15 in Italia) 77 in US/Canada e 7 in Australia. Studio in doppio cieco, randomizzato dove si sostituisce IP per 2 settimane con diversi dosaggi di RTV da 50 a 600 mg e successivamente si confrontano 3 bracci a 150, 300 e 600 mg (recentemente limitato ai dosaggi di 300 e 600). Si prefigge di identificare il dosaggio più appropriato di IP e booster per la fase III ed esplorare la possibilità d'uso una volta al giorno. Sono previste valutazioni di farmacocinetica a 16 settimane e conferma del dosaggio a 24.

Studi di fase III (ipotesi di Protocolli)

1. HPR 30001. su circa 800 soggetti experienced IP, studio randomizzato di confronto vs altri IPs (+rit) a 48 settimane.
2. HPR 30002. su circa 700 soggetti ART – naive randomizzato di confronto a 96 settimane
3. HPR 101244. su circa 100 soggetti pretrattati in salvage

Commento I-cab: I-cab chiede perché un altro IP. Può la popolazione experienced sottoporsi a ulteriori resistenze a IP. Anche perché gli IP richiedono sempre booster di RTV e questo complica assunzioni e richiede refrigerazione. Inoltre perché le interazioni farmacocinetiche sono comparate con sempre gli stessi vecchi farmaci e non con quelli di nuova generazione?

Commento GSK:

Lo sviluppo di molecole con caratteristiche di cross resistenza quali il Brecanavir viene ritenuto importante proprio per offrire maggiori opzioni terapeutiche alla popolazione di soggetti multiexperienced e con complessi profili di resistenza. Gli studi di interazione con nuove molecole sono previsti ma sono comunque dipendenti dalla disponibilità dei prodotti da parte delle Aziende che li stanno sviluppando

HSR Abacavir

Dopo dieci anni di gestione clinica della reazione di ipersensibilità, a cominciare dal 1999 con Ziagen, 2001 Trizivir, 2005 Kivexa, nel 2006 si arriva alla validazione di un test genetico che riduce l'incidenza dell'HSR, che è stata la maggior causa d'interruzione dell'Abacavir con un'incidenza del 5% dei pazienti totali che hanno assunto questo farmaco .

La sindrome comprende due o più dei seguenti sintomi: Febbre – Rash – Problemi gastrointestinali (nausea, vomito ,diarrea) – Malessere, affaticamento – Problemi respiratori. Alla comparsa dei seguenti sintomi il paziente deve interrompere immediatamente l'assunzione.

Il test di screening su base genetica può ridurre la reazione HSR in pazienti sensibili. Lo screening genetico può evitare di esporre il paziente risultato positivo ad un alto rischio di reazione HSR, ma non garantisce di evitare tale reazione anche nel caso il test risultasse negativo, va usato o suggerito per l'utilità che ne può derivare ma non può sostituirsi al giudizio clinico. E' già in uso nel Regno Unito e in Australia.

Lo studio di Mallal dell'esperienza Australiana dell'impiego di questo test ha evidenziato nei risultati portati nell'ultima conferenza di Dublino, una sensibile riduzione dell'incidenza della reazione HSR dall'8 al <2% (delle ipersensibilità riconosciute dal medico).

Il patch test, che si e' recentemente evidenziato strettamente correlato alla insorgenza di HSR, viene applicato sulla schiena, come un test allergologico, per 24 ore, dopodichè viene stabilito il grado di sensibilità in base alla locale reazione cutanea.

Studio di fase IV

CNA106030 Predict 1 study

Su 1800 pazienti, 1200 caucasici, 23 Paesi coinvolti, 69 centri in Italia, vuole determinare l'utilità dello screening sull'incidenza dell'HSR anche avvalendosi della conferma immunologica mediante patch test. Tra gli obiettivi secondari, stabilire se lo screening HLA-B*5701, prima dell'inizio del trattamento con ABC, porta a un'incidenza più bassa di HSR nei caucasici o nei diversi sottogruppi etnici. I soggetti arruolati devono essere ABC naive (possono essere ART experienced), devono avere indicazione terapeutica per il trattamento ABC, devono essere in grado di aderire alle procedure del protocollo. Ha la durata di 6 settimane e prevede una randomizzazione centralizzata. Dopo lo screening verranno esclusi i soggetti HLA-B*5701 positivi. Per la conferma immunologica dei casi di HSR verranno usati 3 patches ipoallergenici contenenti:

1. Control patch
2. 1% ABC
3. 10% ABC

Fine degli arruolamenti novembre 2006.

Nuove molecole in sviluppo

Sono in atto di sperimentazione 2 vaccini, uno a DNA e uno TAT NEF, inoltre quest'anno un inibitore dell'integrasi verrà sperimentato per la prima volta sull'uomo (first time in man).

Nell'area epatiti sono previste future sperimentazioni di inibitori della fibrosi, della trombocitopenia (in soggetti cirrotici) e di un inibitore delle proteasi per hcv. Sono in corso studi di preclinica su una nuova classe di NNRTI. Continueranno gli studi sui CCR5 inibitori per identificare e sviluppare nuove molecole non inficiate dagli effetti collaterali ad oggi riscontrati.

Commento I-cab: I-cab fuori agenda, chiede informazioni sul Tucaresol e sul progetto Icona (L. Zanella)

Tucaresol: La sperimentazione è finita e si stanno analizzando i dati al momento "in cieco". Se i risultati al momento della apertura del cieco saranno soddisfacenti verrà stabilito se la molecola verrà sviluppata come coadiuvante per un vaccino o per la terapia antiretrovirale.

Icona: Il progetto è iniziato nel 1997 ed è sempre stato sostenuto dalla GSK. Ovviamente importanti risultati si avranno dalla lettura dei dati che verranno messi a disposizione della Comunità, ma dopo 10 anni, gli aspetti più interessanti si possono acquisire soprattutto dal materiale biologico, si potrebbero cercare le aree riservate, i famosi santuari dove si annida il virus. Dal 2007 Icona verrà gestito direttamente dalla comunità scientifica una Fondazione probabilmente, che si avvarrà del supporto oltre che di GSK anche di altri partners pubblici e privati. E' previsto all'interno della nuova struttura anche la rappresentanza della comunità dei pazienti.

Nel corso del progetto ci sono stati problemi organizzativi e difficoltà nell'aggiornamento dei dati, dovuto in parte alla lentezza nel riceverli dai centri, in parte alla difficoltà dell'uso del programma database. Con la futura organizzazione si cercherà di ovviare a questi inconvenienti e di rinnovare le modalità di struttura e funzionamento dello studio.

Corso IRSES: E' previsto per ottobre un corso finanziato da GSK sulla progettazione sociale e fund raising rivolto al terzo settore per far reperire fondi pubblici e soprattutto fondi dei bandi europei. Il corso sarà gestito da IRSES società di consulenza specializzata e avrà la durata di 3 o 5 giorni, si vuole far partecipare anche 2 rappresentanti dei pazienti.