

Report dalla Conferenza Virtuale di Glasgow 2020. I nuovi farmaci.

Conference Reports, Virtual Edition Glasgow 2020. New drugs.

Antonio Di Biagio

Clinica Malattie Infettive, Università degli Studi di Genova.

Autore per la corrispondenza:

Antonio Di Biagio
Clinica Malattie Infettive,
Università degli Studi di Genova
Ospedale Policlinico
San Martino di Genova
Padiglione Patologie
Complesse
Piano-2
Largo R. Benzi, 10

antonio.dibiagio@hsanmartino.it

Keywords:
HIV, Antiretroviral Therapy,
Long-Acting

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2020; 5(4): 74-76

DOI: 10.19198/JHA31505

Riassunto

Siamo alle soglie di una nuova era per le persone che vivono con infezione da HIV. I prossimi anni saranno caratterizzati dall'ennesima rivoluzione. I nuovi farmaci avranno come denominatore comune la lunga durata d'azione.

Mentre altre specialità mediche già lavorano con questo tipo di molecole, per noi infettivologi si tratta di una novità. Non si tratta di sogni ma di concrete realtà, dal momento che alcuni sono oramai al vaglio delle autorità deputate alla registrazione, altri più indietro, ma come spesso è accaduto nella storia della terapia antiretrovirale, l'innovazione è veramente dietro l'angolo.

Abstract

We are on the threshold of a new era for people living with HIV infection. The coming years will be characterized by yet another revolution.

The new drugs will have a common denominator: the long duration of action. Whereas other medical specialties already work with this type of molecules, for infectious diseases specialists this is a novelty. These are not dream but reality, considering that some are now being examined by the authorities for registration, others further back, but as has often happened in the history of antiretroviral therapy, innovation is really just around the corner.

Introduzione

L'edizione 2020 della Conferenza internazionale di Glasgow si è svolta in modalità virtuale. La pandemia da SARS-CoV-2 ha determinato il cambio di programma, non solo di questa conferenza, unica nel suo genere, ma di tutte le conferenze nazionali ed internazionali a partire da febbraio 2020. Le previsioni nefaste sulla pandemia, la seconda ondata in corso in Europa, la mancanza di un vaccino e la carenza di terapie efficaci probabilmente costringeranno alla modalità virtuale tutti i *meeting* in presenza almeno fino a giugno 2021. Il sospetto di molti è che, per qualche anno ancora, le conferenze con migliaia di partecipanti saranno bandite. Nessun sindaco e nessuna organizzazione vorrà assumersi la responsabilità di nuovi focolai di SARS-CoV-2, causati dall'aggregazione di migliaia di delegati con provenienza dalle più disparate città del mondo. Il congresso in modalità virtuale offre indiscutibili vantaggi: nessun viaggio, nessun soggiorno, possibilità di assistere alla conferenza dal proprio divano o dal proprio studio. Inoltre, a causa della mancanza di tutte le spese accessorie, l'iscrizione risulta spesso meno costosa e quindi facilita la partecipazione anche dei giovani medici e di chi ha difficoltà a muoversi per differenti motivi.

Gli svantaggi sono però evidenti: nulla diventa scontato e semplice soprattutto quando è ancora in corso una violenta seconda ondata di SARS-COV-2. Il collegamento spesso avviene alla fine di un turno di lavoro oppure, nella migliore delle ipotesi, in orario serale/notturno, tipo un mondiale di calcio in Sud America. Risulta quindi difficile ritagliare il tempo utile all'aggiornamento, si è sempre molto stanchi e con poca capacità di concentrazione. Il Congresso in presenza, oltre a rappresentare un'occasione di socializzazione e di riunioni propedeutiche a lavori scientifici, consente di "staccare la spina" dal lavoro quotidiano e prepararsi adeguatamente ascoltando e discutendo con gli autori dei lavori più importanti. La salute dei nostri pazienti passa anche dall'apprendimento costante e non solo da un modello autoreferenziale e di *tradizione orale* che spesso travalica dogmi scientifici. Il confronto appare necessario soprattutto se questo avviene alla pari con altre nazioni. Fatta questa debita premessa, possiamo focalizzare l'attenzione su alcuni aspetti interessanti emersi quest'anno a Glasgow. Tra questi, a mio avviso, merita attenzione il capitolo dei nuovi farmaci per la cura dell'infezione da HIV.

Quali sono le molecole in fase avanzata di sperimentazione?

A Glasgow sono stati presentati i dati clinici iniziali di MK-8507, così definito al momento, che è un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), somministrato per via orale, ben tollerato e molto efficace. Nello studio presentato con il numero O416 (1), impiegato in associazione con islatravir, ha dimostrato una rapida riduzione di HIV-RNA nei pazienti naïve: a 7 giorni la riduzione media era di 1,5 log. Il secondo studio, P099, è invece uno studio sulla sicurezza, tollerabilità e sulla farmacocinetica di MK-8507, quando co-somministrato con midazolam (2).

La caratteristica principale di questo farmaco è la somministrazione *once-weekly*.

Sono stati presentati inoltre ulteriori dati su islatravir (MK-8591), la prima molecola appartenente alla classe degli inibitori della traslocazione della trascrittasi inversa (NRTTI). Tra le caratteristiche peculiari di questo farmaco spicca l'azione su multipli siti della replicazione virale e la somministrazione *once-weekly*.

A Glasgow è stato presentato uno studio (O415) con differenti dosaggi di farmaco (0,25, 0,75 e 2,25 mg), in associazione con doravirina (NNRTI) e lamivudina (NRTI) nei pazienti HIV naïve senza mutazioni di resistenza al basale (3). Dopo un minimo di 20 settimane di trattamento con DOR/3TC/ISL, i pazienti randomizzati al braccio di trattamento con il nuovo farmaco, che avevano raggiunto HIV-RNA<50 e nessun altro indicatore di fallimento, passavano, sempre in doppio cieco, a una duplice terapia senza lamivudina. Questa combinazione, atipica nel suo genere (NRTTI+NNRTI) ha dimostrato di non essere inferiore alla combinazione a tre farmaci basata su doravirina/tenofovir disoproxilfumarato/lamivudina.

Nello stesso studio, è stata individuata la dose di 0,75 mg come dosaggio ottimale, cui sono passati progressivamente tutti i pazienti del braccio ISL. Dopo 96 settimane, il 90% delle persone con HIV arruolate aveva una carica non rilevabile.

La somministrazione *once-weekly* offre indubbi vantaggi nella gestione della terapia antiretrovirale. Questo tipo di strategia potrebbe essere utile nei pazienti da semplificare nelle linee successive di terapia.

Sono stati anche presentati i nuovi dati su lenacapavir, inibitore del capsido, inclusi i dati

sulla farmacoresistenza. Lenacapavir (GS-6207) è il primo inibitore del capsido attivo in diversi cicli di replicazione virale. È atteso che la singola iniezione sottocutanea di lenacapavir possa provvedere a dosaggi sufficienti di farmaco per 6 mesi. Lo studio di *dose finding* (1b) ha dimostrato la possibilità di superare l'emergenza di resistenze aumentando la dose di farmaco (4). Due pazienti HIV naïve, su 39 arruolati, al decimo giorno hanno dimostrato l'emergenza della mutazione Q67H, quando lenacapavir veniva somministrato al dosaggio di 20 e 50 mg rispettivamente. Nel primo paziente si è assistito ad una riduzione della viremia dopo l'aggiunta di bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (TAF). Nel secondo paziente la mutazione è emersa solo dopo una amplificazione tramite NGS, ed anche in questo caso si riprendeva il controllo viremico dopo l'introduzione del bictegravir/emtricitabina/TAF.

La massima riduzione di HIV-RNA si è ottenuta con dosaggi compresi tra 50-150 mg (4). Gli studi di fase 2/3 prevedono comunque un utilizzo di due differenti dosaggi 300 mg e 600 mg, i quali consentirebbero di raggiungere un range terapeutico compreso tra 24-67 ng/mL, quindi con una bassa probabilità di sviluppare resistenza.

In questo caso la somministrazione semestrale rappresenterebbe un traguardo importante per molti pazienti. Sicuramente potrebbe essere utilizzato nei pazienti in semplificazione, anche se è doveroso ricercare almeno un compagno di viaggio per rendere più sicuro il regime terapeutico.

Infine, un ulteriore aggiornamento sulla coppia capostipite dei *long acting* (LA) in HIV, cabotegravir LA con rilpivirina LA. Gli studi FLAIR ed ATLAS ci accompagnano oramai da diversi convegni, addirittura i risultati sono già stati pubblicati sulle più prestigiose riviste scientifiche. Come è noto si tratta di formulazioni iniettive, con somministrazioni a distanza di 4-8 settimane, con un ottimo successo virologico e scarsi effetti collaterali.

A Glasgow, quest'anno, sono stati presentati i dati di due studi di fase III (5,6). Cabotegravir, inibitore dell'integrasi (INSTI), e rilpivirina LA, inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), confermano un successo virologico in oltre il 93% dei pazienti trattati. I dati presentati a 124 settimane (O414) confermano la strategia di inizio con terapia orale e poi il passaggio ad iniettivo dopo 4 settimane, oppure anche dopo oltre 100 settimane di trattamento (6).

Commento

Gli studi presentati sono incoraggianti e supportano l'ipotesi di lavoro sulle combinazioni *long-acting* anche nelle persone con infezione da HIV. Alcune molecole sono già in avanzata fase di sperimentazione e aspettano, come detto, il via libera ufficiale. Per altri ci sarà ancora da aspettare, ma le premesse sono ottime. Oltre a quelle presentate negli abstract di Glasgow vi sono ulteriori molecole in studio con somministrazione semestrale, ma questo sarà probabilmente oggetto dei prossimi *conference reports*.

Dopo anni di stagnazione, la nuova frontiera dei *long acting*, probabilmente modificherà lo scenario terapeutico dei prossimi anni. Non sappiamo quale sarà l'impatto reale dei farmaci iniettivi, soprattutto nella prima fase, ma quello che ben conosciamo è il desiderio di migliaia di persone con l'infezione da HIV che vorrebbero regimi meno intrusivi sulla loro vita. Compito del bravo terapeuta sarà quello di

selezionare i potenziali beneficiari, senza eccedere in popolazioni che al momento non avrebbero criteri di selezione come richiesto dagli studi di registrazione. Il focus sui farmaci *long acting* rappresenta una forma di resistenza alla pandemia in corso. Pensare a qualcosa di nuovo, a qualcosa di rivoluzionario pensato dall'uomo aiuta, a mio modesto parere, nell'affrontare questa temibile malattia. La ricerca farmaceutica, nel campo delle infezioni virali, ha dimostrato di essere in grado di dare risposte concrete. Pensiamo ai farmaci per l'epatite con eradicazione in oltre il 90% dei soggetti con infezione da HCV, agli antiretrovirali che abbiamo a disposizione per HIV oggi con successi virologici in oltre il 90% nelle prime linee di terapia, ai farmaci in arrivo per l'epatite cronica da HBV.

È opinione di chi scrive che presto avremo farmaci attivi nei confronti di SARS-CoV-2, oltre al remdesivir già disponibile, magari per via orale, per iniziare terapie precoci efficaci in tutti i pazienti. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Ankrom W, Shuermann D, Jackson Rudd D, et al. *Single doses of MK-8507, a novel HIV-1 NNRTI, reduced HIV viral load for at least a week*. HIV Glasgow 2020, abstract O416. JIAS 2020; 23 (S7): 12-13.
2. Ankrom W, Shaeffer A, Panebianco D, et al. *Safety, tolerability, and pharmacokinetics following single- and multiple-dose administration of the novel NNRTI MK-8507 with a midazolam interaction arm*. HIV Glasgow 2020, abstract P099. JIAS 2020; 23 (S7): 88.
3. Molina JM, Yazdanpanah Y, Afani Saud A, et al. *Islatravir in combination with doravirine maintains HIV-1 viral suppression through 96 weeks*. HIV Glasgow 2020, abstract O415. JIAS 2020; 23 (S7): 12.
4. Margot N, Ram R, Parvangada P, et al. *Lenacapavir resistance analysis in a phase 1b clinical proof-of-concept study*. HIV Glasgow 2020, abstract O324. JIAS 2020; 23 (S7): 9-10.
5. Margolis D, Schapiro J, Perno C, et al. *A combination of viral and participant factors influences virologic outcome to long-acting cabotegravir and rilpivirine: multivariable and baseline factor analyses across ATLAS, FLAIR, and ATLAS-2M phase III studies*. HIV Glasgow 2020, abstract O442. JIAS 2020; 23 (S7): 15.
6. D'Amico R, Orkin C, Bernal Morell E, et al. *Safety and efficacy of cabotegravir + rilpivirine long acting with and without oral lead-in: FLAIR Week 124 results*. HIV Glasgow 2020, abstract O414. JIAS 2020; 23 (S7): 10-12.