

# Nuovi farmaci per nuovi bisogni: dagli studi di fase II ad oggi.

## New drugs for new needs: from Phase II studies to the present day.

**Matteo Cerchiaro, Martina Bavastro, Antonio Di Biagio**

Infectious Diseases Unit, Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa, Genoa, Italy

**Autore per la corrispondenza:**

**Matteo Cerchiaro**

Infectious Diseases Unit, Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa, 16132 Genoa, Italy

matteo.cerchiaro@gmail.com

**Keywords:**

Nuovi farmaci; HIV; Long Acting

**Potenziali conflitti di interesse:**

nessuno

JHA 2022; 7(3): 58-61

DOI: 10.19198/JHA31539

**Riassunto**

L'ART ha reso l'HIV una malattia cronica e questo ha cambiato i bisogni delle persone che vivono con HIV (PLWH). Negli ultimi anni nuovi farmaci antiretrovirali sono stati approvati o sono in fase di approvazione.

In particolare, fostemsavir e ibalizumab sono stati approvati nel paziente *heavily treatment experienced* (HTE), cabotegravir e rilpivirina *long acting* nel paziente in semplificazione; infine, lenacapavir, un inibitore del capsido, è appena stato approvato come farmaco *long acting* nel paziente HTE.

I farmaci in corso di approvazione sono islatravir, un inibitore nucleosidico della traslocazione trascrittasi inversa, MI 254 e MI 937, ovvero inibitori della maturazione, e altri anticorpi monoclonali.

Nel prossimo futuro saranno tante le novità proposte e gli scenari che si apriranno per le PLWH.

**Abstract**

*ART has made HIV a chronic disease and this has changed the needs of PLWH. In recent years new antiretroviral drugs have been approved or are in the process of approval.*

*In particular, fostemsavir and ibalizumab have been approved in the heavily treatment experienced (THE) patient, while long acting cabotegravir and rilpivirine in the simplification strategies.*

*The drugs under approval that are lenacapavir a capsid inhibitor, islatravir a nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor, MI 254 and MI 937 maturation inhibitors, and monoclonal antibodies.*

*In the near future, there will be many new proposals and scenarios for PLWH.*

**Introduzione**

L'introduzione della ART ha migliorato la salute, prolungato la vita e ridotto sostanzialmente il rischio di trasmissione dell'HIV (1), tanto che l'HIV/AIDS è ora diventato una malattia cronica curabile. Per questo motivo le persone che vivono con infezione da HIV (PLWH) hanno nuovi bisogni rispetto al passato (2). Recentemente, sono stati pubblicati lavori che hanno dimostrato, tramite survey a scelta multipla, quali sono le priorità di un trattamento antiretrovirale. I risultati dimostrano che la qualità della vita e la riduzione di effetti collaterali sono diventati elementi importanti nell'ultimo decennio (3,4).

Negli ultimi anni nuovi farmaci antiretrovirali, con meccanismi d'azione differenti, sono stati approvati o sono in fase di approvazione. A causa della pandemia COVID-19 (5) alcuni farmaci hanno subito un rallentamento dei processi regolatori, ma nei

prossimi mesi anni avremo a disposizione nuove molecole innovative.

Con questo report vogliamo rappresentare in maniera schematica quali sono i nuovi farmaci antiretrovirali che hanno già ottenuto l'autorizzazione alla messa in commercio dagli enti regolatori e quali, invece, sono in corso di approvazione.

**Nuovi farmaci approvati**  
**Fostemsavir**

Fostemsavir è stato approvato il 30 luglio 2020. Viene somministrato per via orale alla dose di 600mg due volte al giorno (6). Fostemsavir agisce inibendo l'ingresso del virus nei linfociti T-CD4 andando a legarsi alla proteina di superficie gp120 e inibendola. Fostemsavir è quindi un inibitore dell'attacco dei CD4 (7).

La popolazione target per cui è stato autorizzato è quella dei pazienti con infezione da HIV in fallimento virologico (*heavily treatment-experienced, HTE*), in associazione ad altri antiretrovirali.

### Ibalizumab

Ibalizumab è l'unico anticorpo monoclonale approvato dalla FDA per il trattamento dell'HIV. Ibalizumab è un inibitore del *post-attachment* diretto al CD4, agisce legandosi al secondo dominio del CD4 dei linfociti T e previene il legame del HIV con i co-recettori CCR5 e CXCR4 (8,9) Ibalizumab viene somministrato per via endovenosa con una dose di carico di 2000 mg, seguito da una dose di mantenimento di 800 mg ogni 14 giorni (10). La popolazione target per cui è stato autorizzato è quella dei pazienti con infezione da HIV in fallimento virologico (HTE), in associazione ad altri antiretrovirali.

### Cabotegravi e rilpivirina long acting

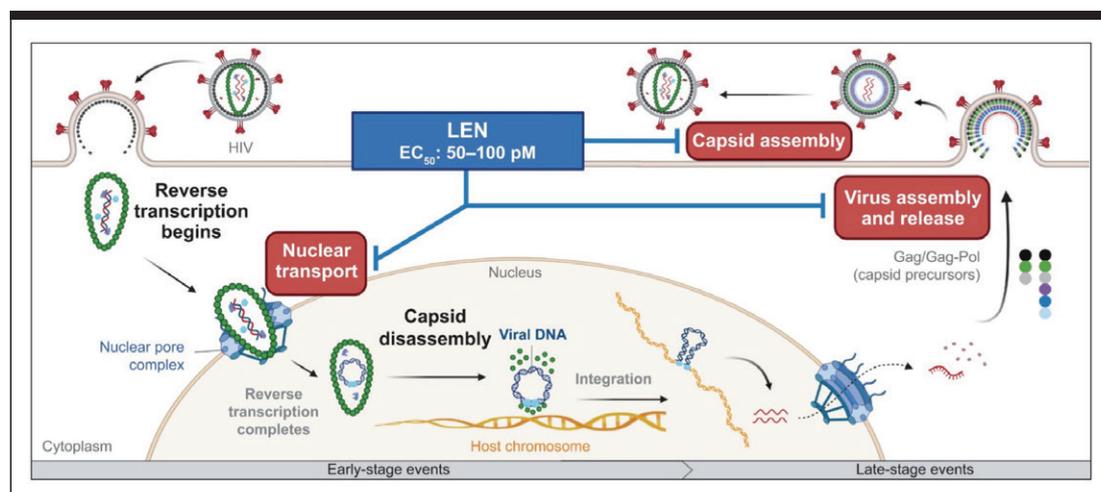
Cabotegravi è un inibitore delle integrasi e rilpivirina long acting (LA) è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa. Sono stati approvati in associazione il 18 maggio 2022. Cabotegravi e rilpivirina possono essere somministrati sia per via orale quotidianamente, rispettivamente compresse da 30 mg e 25 mg, sia per via intramuscolare, rispettivamente iniezioni da 600 mg e 900 mg. Per iniziare questo regime long acting, a discrezione del medico, si può effettuare una fase orale di circa un mese (facoltativa), quindi una fase di induzione con la prima coppia di iniezioni seguita a distanza

di un mese dalla seconda, per passare infine alla fase di mantenimento con le coppie di iniezioni effettuate ogni due mesi (11). La popolazione target per cui sono stati approvati è formata dagli adulti in soppressione virologica, in regime stabile, senza evidenza presente o passata di resistenza virale e di precedente fallimento virologico a inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e/o inibitori delle integrasi (INSTI).

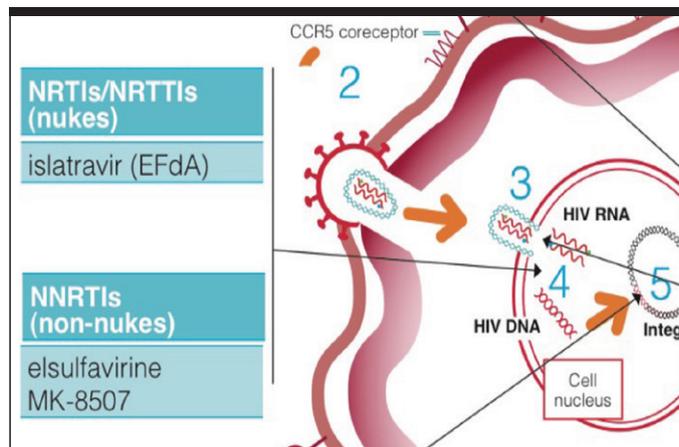
### Lenacapavir

Lenacapavir (LEN) ha l'ambizione di essere *first in class* negli inibitori del capsido. In particolare, a differenza delle precedenti classi di antiretrovirali che agiscono su enzimi virali (proteasi (PR), trascrittasi inversa (RT) e integrasi (IN), lenacapavir agisce inibendo la proteina CA del virus dell'HIV-1 (p24)<sub>12</sub>, che è elemento essenziale del ciclo di riproduzione virale. Nello specifico, la proteina CA agisce (**Figura 1**): interagendo con le poliproteine Gag-Gag/pol durante le fasi di assemblaggio del virione, partecipa alla formazione del capsido che costituisce un elemento fondamentale nell'infettività virale e, infine, partecipa al trasporto intracellulare ed interagisce con gli enzimi trascrittasi inversa e integrasi (13). LEN è presente sia in formulazione per via orale (da assumere quotidianamente o una volta alla settimana) che in formulazione sottocutanea (SC) con una emivita di circa sei mesi. Attualmente è in fase II di approvazione con due indicazioni, sia nel paziente naïve sia nel paziente *experienced*.

**Figura 1.** Lenacapavir colpisce più fasi del ciclo di replicazione dell'HIV, adattata da Link et al (12).



**Figura 2.** Meccanismo d'azione di islatravir, adattata da Collins (20).



Per quanto riguarda il paziente naïve merita attenzione lo studio “Calibrate” (NCT04143594) (14), randomizzato, *open label* con 182 paziente arruolati di cui: 52 in terapia con LEN SC in associazione a emtricitabina e tenofovir alafenamide (F/TAF) per le prime ventotto settimane e successivamente in *dual therapy* con LEN SC in associazione a TAF; 53 in terapia con LEN SC in associazione a F/TAF per le prime ventotto settimane e successivamente in *dual therapy* con LEN SC in associazione a bictegravir (B); 52 in terapia con LEN OS in associazione con F/TAF; infine 25 pazienti in terapia con B/F/TAF. L’endpoint primario dello studio era quello di vedere una carica virale <50 copie/ml alla settimana 54. I dati dei quattro gruppi sono positivi ed incoraggianti con un raggiungimento dell’endpoint primario rispettivamente del 90%-85%-85%-92%. Per quanto riguarda gli effetti avversi, nella formulazione orale non sono stati riscontrati né effetti avversi gravi, né effetti avversi che hanno causato la discontinuazione; nella formulazione per via SC è stato segnalato un solo effetto avverso di grado 3 (ovvero la presenza di un nodulo in sede di iniezione) e tre effetti avversi che hanno causato discontinuazione alla prima o alla seconda somministrazione.

Per quanto riguarda invece il paziente experienced merita attenzione lo studio “Capella” (15). Questo era un trial di fase 2/3, con una coorte randomizzata 2 a 1 in doppio cieco, in cui si analizza LEN in aggiunta al regime in fallimento vs placebo fino al giorno 15 e successivamente si valuta LEN in aggiunta all’*optimized background regimen*. L’endpoint primario è la riduzione della carica virale HIV-RNA di almeno mezzo logaritmo al giorno 15,

mentre gli *endpoint* secondari sono la valutazione della carica virale (minore di 50 copie/ml e minore di 200 copie/ml) in *snapshot* alla ventiseiesima settimana e alla cinquantaduesima settimana. In questi due *endpoint* secondari, abbiamo una risposta della viremia plasmatica alla ventiseiesima settimana rispettivamente di 81% e 89%.

In conclusione, LEN risulta essere un farmaco innovativo, che avrebbe indicazione sia nel naïve che nel paziente *experienced*, a lunga emivita e per cui sarebbe importante affiancare un farmaco in associazione con le stesse caratteristiche di farmacocinetica, che ne consenta effettivamente di limitare al massimo le somministrazioni l’anno. Al momento è stato approvato solo nel trattamento dei pazienti HTE come farmaco *long-acting* (16).

### Farmaci in fase di approvazione **Islatravir**

Islatravir è una nuova molecola appartenente alla famiglia degli inibitori nucleosidici della traslocazione della trascrittasi inversa (NRTTIs, **Figura 2**). Attualmente islatravir è fase di sviluppo, studiato sia come farmaco singolo sia in associazione fissa con la doravirina (DOR). Inoltre, è in corso un trial di fase III per l’utilizzo di islatravir per la prevenzione dell’infezione da HIV (PrEP). Gli studi di approvazione sono stati interrotti per un effetto dose-correlato, ossia la riduzione del numero di linfociti CD4. Clinicamente questo effetto non si è dimostrato rilevante: non è stato riscontrato un aumento delle infezioni o di COVID-19, per cui dopo controlli approfonditi sono ripartite le sperimentazioni sia nel programma di trattamento che nel programma PrEP (17).

### **Inibitori della maturazione**

Un inibitore della maturazione è in fase di sperimentazione, somministrabile sia per via endovenosa che sottocutanea, e quindi presente in formulazione orale (MI 254) ed in forma iniettiva (MI 937). Il meccanismo d’azione di questo farmaco si basa sull’inibizione della sintesi proteica nella fase finale del ciclo di replicazione virale. I trials attualmente in corso coinvolgono pazienti naïve con requisiti precisi:

- HIV RNA  $\geq 5,000$  copie/mL e CD4  $\geq 350$  cells/mm<sup>3</sup> allo screening (Completed Phase II);
- HIV RNA  $\geq 1,000$  copie/mL e CD4  $\geq 350$  cells/mm<sup>3</sup> allo screening (Recruitment Phase II);

È attualmente in studio sia come singola formulazione sia in associazione con molecole già in uso, come dolutegravir. Possibile una formulazione long acting per via intra muscolare in associazione con cabotegravir. Per quanto riguarda lo schema di somministrazione, la proposta iniziale sarebbe di una somministrazione mensile (per via sottocutanea) o ogni due mesi (per via intramuscolare).

È inoltre possibile lo sviluppo di una formulazione a somministrazione semestrale (18).

### Anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali (bnAbs), ormai diventati d'uso comune in malattie infettive dopo la pandemia da SARS-CoV-2, avrebbero come target d'azione, nell'infezione da HIV, l'*envelope* virale. Attualmente sono in corso otto studi sull'efficacia antivirale degli anticorpi monoclonali; si tratta di studi sulla loro capacità di aggredire ed eliminare *reservoir* virali in terapia di combinazione, e di studi sull'efficacia di mantenimento della viremia sop-

pressa in caso di sospensione della terapia antiretrovirale. Per quanto riguarda lo schema di somministrazione, la proposta cui si sta lavorando sarebbe di una somministrazione mensile (per via sottocutanea), ogni tre mesi (per via intramuscolare) e ogni sei mesi per via endovenosa.

Di certo il principale vantaggio di questa nuova formulazione sarebbe la possibilità di somministrare il farmaco con cadenza semestrale (due volte l'anno) (19).

### Conclusioni

Nel prossimo futuro tante saranno le novità proposte e gli scenari che si apriranno per quanto riguarda la terapia dell'infezione da HIV.

Ciò che già si sa è che il trattamento dell'HIV va verso formulazioni *long acting* che possano essere somministrate anche fino a un massimo di due volte l'anno.

Questo chiaramente avrebbe un impatto sull'aderenza terapeutica dei pazienti e sulla riduzione dello stigma legato alla malattia. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. *The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease*. The Lancet 2013; 382: 1525–33.
2. Antela A, Rivero A, Llibre JM, Moreno S, the RET group. *Redefining therapeutic success in HIV patients: an expert view*. J. Antimicrob. Chemother. 2021; 76: 2501–18.
3. Mühlbacher AC, Stoll M, Mahlich J, Nübling M. *Patient preferences for HIV/AIDS therapy - a discrete choice experiment*. Health Econ Rev. 2013; 3: 14.
4. Gazzard B, Ali S, Mühlbacher A, et al. *Patient preferences for characteristics of antiretroviral therapies: results from five European countries*. J Int AIDS Soc. 2014; 17: 19540.
5. Fidler S, Lewin S, Deeks S, et al. *HIV cure research in the time of COVID-19 - Antiretroviral therapy treatment interruption trials: A discussion paper*. J Virus Erad 2021; 7: 100025.
6. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. *Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection*. N Engl J Med 2020; 382: 1232–43.
7. Cahn P, Fink V, Patterson P. *Fostemsavir: a new CD4 attachment inhibitor*. Curr Opin HIV AIDS 2018; 13: 341–5.
8. Iacob SA, Iacob DG. *Ibalizumab Targeting CD4 Receptors, An Emerging Molecule in HIV Therapy*. Front Microbiol 2017; 8: 2323.
9. Riccardi N, Berruti M, Del Puente F, Taramasso L, Di Biagio A. *Ibalizumab and Fostemsavir in the Management of Heavily Pre-Treated HIV-infected Patients*. Recent Patents Anti-Infect Drug Disc 2019; 13: 190–7.
10. Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. *Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1*. N Engl J Med 2018; 379: 645–54.
11. Agenzia Italiana del Farmaco. *Vocabria – Riassunto delle caratteristiche del prodotto*. Last access August 2022 at: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004834\\_049281\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004834_049281_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3)
12. Link JO, Rhee MS, Tse WC, et al. *Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule*. Nature 2020; 584: 614–8.
13. Freed EO. *HIV-1 assembly, release and maturation*. Nat Rev Microbiol 2015; 13: 484–96.
14. Gupta S, Sims J, Brinson C, et al. *Lenacapavir as part of a combination regimen in treatment naive PWH: week 54 results*. CROI 2022 12–16 February 2022, virtual Oral abstract 138. Last access on August 2022 at: [https://www.natap.org/2022/CROI/croi\\_74.htm](https://www.natap.org/2022/CROI/croi_74.htm)
15. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. *Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection*. N Engl J Med 2022; 386: 1793–1803.
16. Highleyman L. *European Commission approves first twice-yearly HIV medication*. Last access on August 2022 at: <https://www.aidsmap.com/news/aug-2022/european-commission-approves-first-twice-yearly-hiv-medication>
17. Markowitz M, Grobler JA. *Islatravir for the treatment and prevention of infection with the human immunodeficiency virus type 1*. Curr Opin HIV AIDS 2020; 15: 27–32.
18. Dicker I, Jeffrey JL, Protack T, et al. *GSK3640254 Is a Novel HIV-1 Maturation Inhibitor with an Optimized Virology Profile*. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e01876-21.
19. Walsh SR, Seaman MS. *Broadly Neutralizing Antibodies for HIV-1 Prevention*. Front Immunol 2021; 12: 712122.
20. Collins S. *HIV Pipeline 2021*. Last access on August 2022 at: <https://i-base.info/htb/wp-content/uploads/2021/09/PIPELINE-Aug-2021.pdf>