

## 7. *Horizon Scanning* sullo sviluppo di nuove terapie per il trattamento dell'infezione da HIV

---

### Introduzione

La terapia *standard* per il trattamento dell'infezione da HIV ad alta efficacia consiste tipicamente in regimi con dosaggio farmacologico quotidiano costituiti dall'associazione di 3 o 4 diversi farmaci che consentono di prevenire la progressione della patologia e la ricorrenza del virus.

Mentre i progressi nel trattamento hanno notevolmente migliorato l'aspettativa di vita delle persone affette da HIV, rimangono alcuni importanti bisogni da soddisfare. La maggior parte delle persone che vivono con HIV esprime preoccupazione sugli effetti a lungo termine dell'assunzione dei farmaci antiretrovirali e sul peso complessivo che la terapia continuativa e l'elevato numero di molecole farmacologicamente attive da assumere quotidianamente (da 3 a 4 al giorno come *standard*) comportano su benessere complessivo e sulla qualità di vita<sup>1</sup>.

Pertanto la ricerca si sta orientando verso regimi ART efficaci, ma costituiti da un ridotto numero di principi attivi, al fine di contribuire a ridurre il carico farmacologico antiretrovirale quotidiano e cumulativo nel tempo, e le interazioni farmacologiche con i farmaci concomitanti assunti dal paziente. Questi aspetti sono ancora più rilevanti in età avanzata, sia per le molteplici comorbidità croniche che si sviluppano anche per l'infiammazione legata alla infezione cronicizzata, sia per gli indubitabili e talora non ancora pienamente esplorati effetti tossici a lungo termine dei farmaci antiretrovirali. L'impatto della riduzione del numero di dosi giornaliere di singoli farmaci nel corso di una vita di trattamento è intuitivo, anche se clinicamente difficilmente verificabile nel breve termine. È indubbio che i regimi a due farmaci permetteranno di ridurre della metà (vs re-

gimi composti da quattro principi attivi) o di un terzo (vs regimi con tre molecole antiretrovirali) l'esposizione ai farmaci, e che questa riduzione avrà un impatto progressivamente maggiore considerando l'esposizione cumulativa nel tempo e il tipo di molecole risparmiate all'organismo dei soggetti in trattamento<sup>2</sup>.

Altra linea di ricerca punta inoltre a sviluppare molecole che consentano di ridurre la frequenza di assunzione orale oggi quotidiana, attraverso somministrazioni settimanali orali o mensili-plurimensili iniettive, o addirittura di sospendere temporaneamente la terapia antiretrovirale attraverso l'utilizzo di farmaci immunomodulatori.

È evidente come questo tipo di impostazione di ricerca per il trattamento dell'HIV richieda che l'innovazione sia valutata non solo con i classici *outcome* viro-immunologici, ma anche necessariamente attraverso *outcome* in grado di misurare il beneficio complessivo dei nuovi regimi terapeutici per le persone con HIV.

---

## Riduzione del carico farmacologico

La ricerca di nuovi farmaci antiretrovirali per la terapia dell'infezione da HIV punta oggi a selezionare unicamente molecole, sia con meccanismi di azione consolidati sia nuovi, che abbiano una elevata potenza antivirale e una superiore barriera genetica allo sviluppo di ceppi virali resistenti<sup>3</sup>. Molecole con queste caratteristiche permettono infatti sia di ridurre le dosi complessive di farmaco, sia di utilizzare una terapia efficace diminuendo il numero di principi attivi del regime terapeutico. Già oggi infatti sono disponibili regimi a due soli farmaci e, osservando il panorama delle nuove molecole in sviluppo, si vede come queste siano sperimentate prevalentemente in regimi a soli due farmaci (*tabella 1*).

---

## Riduzione della frequenza di somministrazione

Tuttora una ottimale aderenza alla terapia antiretrovirale richiede estremo rigore, attenzione e precisione da parte del paziente e adeguate spiegazioni da parte del medico curante: anche le combinazioni fisse di farmaci devono essere assunte ogni 24 ore e non in qualsiasi momento della giornata, molti farmaci devono essere presi in concomitanza con

**Tabella 1** - Regimi orali a due farmaci in sviluppo per la terapia dell'HIV

Molecole	Meccanismo d'azione	Fase di sviluppo
Islatravir+DOR	NRTTI+NNRTI	IIb
DTG+GSK254	INSTI+MI	IIa
CAB+RPV	INSTI+NRTI	III
DTG/3TC	INSTI/NRTI	FDA/EMA approved
DTG/RPV	INSTI/NNRTI	FDA/EMA approved

DTG: dolutegravir; CAB: cabotegravir; RPV: rilpivirina; LA: long acting; 3TC: lamivudina; DOR: doravirina; FTIH: first time in human; INSTI = inibitore dell'integrasi; NRTI: inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa; NNRTI = inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa; NRTTI = inibitore nucleosidico della traslocazione della trascrittasi inversa; MI: inibitore della maturazione; bnAb: anticorpo ampiamente neutralizzante; IF: inibitore della fusione

pasti caloricamente adeguati per assicurare un ottimale assorbimento, e per molte molecole è necessario porre attenzione alle interazioni con altri farmaci che possono determinare una alterazione della concentrazione plasmatica con conseguente riduzione di efficacia o un aumento di tossicità.

La ricerca su nuove terapie antiretrovirali si sta quindi focalizzando sullo sviluppo di molecole chimiche e biologiche a lunga durata d'azione, sia intrinseca che attraverso innovative tecnologie farmaceutiche, tali da permettere di ridurre la frequenza di somministrazione, estremamente importante per un trattamento che necessita massima aderenza per evitare riprese dell'infezione, e che oggi prevede somministrazioni orali quotidiane per tutta la vita (circa 40 anni di trattamento continuativo). Necessitando però di un trattamento con un regime a più farmaci, è essenziale che le singole molecole del regime possano avere simile durata d'azione, tali da permettere somministrazione meno frequente ma concomitante. Quindi anche in questo caso la ricerca deve necessariamente orientarsi verso lo sviluppo di regimi a soli due farmaci. Una delle maggiori difficoltà è quindi identificare due molecole *long acting*, tra quelle elencate in *tabella 2*, che possano essere associate per creare una terapia completa con un numero ridotto di somministrazioni. Alcuni esempi sono già in fase di sviluppo completo e valutazione regolatoria (cabotegravir LA + rilpivirina LA), altri in fase iniziale di sviluppo, mentre per altre molecole *long acting* lo sviluppo come regime completo è rallentato dalla non ancora av-

**Tabella 2 - Molecole a lunga durata d'azione in sviluppo per la terapia dell'HIV**

Classe	Meccanismo d'azione	Somministrazione: tipo e frequenza
<b>MOLECOLE CHIMICHE</b>		
Cabotegravir LA	INSTI	Sospensione di nanocristalli im ogni 2 mesi
Rilpivirina LA	NNRTI	Sospensione di nanocristalli im ogni 2 mesi
Islatravir	NRTTI	Orale settimanale
MK-8504 / MK-8583	NRTI	Orale settimanale
GS-6207 (lenacapavir)	CI	sc ogni 3-6 mesi
GSK '937	MI	Sospensione di nanocristalli im ogni 2-3 mesi
Elsulfavirina	NNRTI	im o sc mensile
Albuvirtide	FI	singola infusione ev settimanale
<b>MOLECOLE BIOLOGICHE</b>		
Ieronlimab; 3BNC117; 10-1074; PGDM1400; PGT121; 10E8; N6 LS; VR07-523LS	bNAbs EI	ev o s.c somministrati da ogni 1-2 sett. a ogni 2-3 mesi
Combinectin (GSK3732394)	Adnectina EI/FI	sc ogni 2-4 sett.

(Legenda - LA: long acting; INSTI = inibitore dell'integrasi; NRTI: inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa; NNRTI: inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa; NRTTI: inibitore nucleosidico della traslocazione della trascrittasi inversa; MI: inibitore della maturazione; FI: inibitore della fusione; EI: inibitore dell'entry; bnAb: anticorpo ampiamente neutralizzante; im: intramuscolare; sc: sottocutaneo; ev: infusione endovenosa)

venuta identificazione del composto da associare (*tabella 3*). La combinazione *long acting* di cabotegravir e rilpivirina, già disponibile per il trattamento anche in Europa entro la fine di quest'anno, prevede la somministrazione intramuscolare ogni due mesi dei due farmaci in formulazione di nanocristalli in sospensione. Questa proposta, pur non essendo identificata dalle autorità regolatorie come «di elevato interesse per la salute pubblica dal punto di vista della innovazione terapeutica» (vedi program-

ma PRIME dell'Agenzia Europea per i medicinali), da alcuni indicatori di indagini direttamente sui pazienti<sup>4,5</sup>, si prospetta come rivoluzionaria nel rapporto tra il paziente e la malattia. Infatti, la possibilità di cancellare il ricordo quotidiano dell'infezione (da 365 somministrazioni di terapia/anno a 6), il fatto di essere un potenziale inibitore dello stigma (perché preserva la *privacy* nella assunzione/somministrazione) e di contribuire al miglioramento dell'aderenza, sono tutti fattori concorrono alla definizione di un tipo di innovatività forse non istituzionalmente riconosciuta, ma molto probabilmente apprezzata dall'utilizzatore finale.

Per quanto riguarda in particolare il ruolo degli anticorpi ampiamente neutralizzanti e a lunga durata d'azione nell'ambito della futura terapia dell'infezione da HIV, sono in sperimentazione due possibili utilizzi: come intensificazione di terapia con un antiretrovirale *long-acting* in un regime a due componenti terapeutiche, una chimica e la seconda biologica (primo esempio in corso con uno studio ACTG è l'associazione tra cabotegravir LA e VR07-523LS) (NCT03739996 - ClinicalTrials.gov), oppure come mantenimento con solo trattamento con bNAb durante periodi di sospensione della terapia antiretrovirale. Un primo studio *proof of concept* ha dimostrato la validità di questo approccio terapeutico che potrebbe in futuro permettere periodi di "vacanza terapeutica" dagli antiretrovirali attraverso somministrazioni di un singolo bNAb distanziate nel tempo<sup>6</sup>, o di due bNAbs associati (3BNC117 + 10-1074) per aumentare il

**Tabella 3 - Regimi a due farmaci long-acting in sviluppo per la terapia dell'HIV**

Molecole	Meccanismo d'azione	Fase di sviluppo
Elsufavirina	NNRTI + TBD	I
GS-6207 (lenacapavir)	CI + TBD	I
Albuvirtide+3BNC117	IF+bNAb	II
3BNC117+10-1074	bNAb + bNAb	I
CAB+VRC07-523LS	INSTI+bNAb	II
CAB+N6 LS	INSTI+bNAb	I
CAB+GSK937	INSTI+MI	FTIH
CAB-LA+RPV-LA	INSTI+NNRTI	FDA/EMA submitted

controllo virologico e distanziare ulteriormente le somministrazioni fino a una per trimestre, permettendo anche la totale sospensione di qualsiasi terapia per 21 settimane<sup>7</sup>.

---

## Conclusioni

La ricerca di nuove molecole e di approcci terapeutici per la terapia dell'infezione da HIV si sta orientando verso due bisogni fondamentali ancora da soddisfare rispetto alla epidemiologia e alle caratteristiche della popolazione delle persone sieropositive allo stato attuale e per quanto prevedibile nei prossimi 10 anni:

**a)** nuove molecole con nuovi meccanismi d'azione ed elevata barriera alla resistenza per i pazienti multitrattati nel tempo e con poche o nulle opzioni terapeutiche ancora disponibili. Questa popolazione comporta un elevato costo sanitario e sociale, ma nei paesi occidentali non supera il 3-5% della popolazione sieropositiva;

**b)** molecole e regimi che permettano una complessiva riduzione del cosiddetto *medication burden*, e abbiano quindi un impatto complessivo sul benessere del paziente. Questo rappresenta il bisogno per la stragrande maggioranza della popolazione sieropositiva (più del 90%), prevede molecole e regimi che comportino riduzione del carico farmacologico e della frequenza di somministrazione, ed è ancora più rilevante considerando che la popolazione con HIV sta rapidamente invecchiando. Le proiezioni indicano infatti che le persone con HIV di età uguale o superiore ai 50 anni passeranno dal 28% del 2010 al 73% nel 2030; di queste l'84% avrà almeno una malattia concomitante, e un terzo almeno tre; la stima è inoltre che almeno il 40% avrà complicazioni legate all'uso dei regimi antiretrovirali oggi considerati di prima linea dalle linee guida internazionali<sup>8,9</sup>.

Appare evidente come, per la prima popolazione, la valutazione dei nuovi farmaci potrà ancora avvalersi dei classici *endpoint* viro-immunologici, mentre per la popolazione al punto b), per la quale entro i prossimi 10 anni la ricerca farmacologica permetterà una vera rivoluzione nel modo di trattare l'infezione (*tabella 4*), si rende necessaria una valutazione dei nuovi approcci terapeutici anche attraverso *outcome* adeguati a differenziare le diverse terapie sulla base dell'impatto complessivo sul benessere del paziente.

**Tabella 4 - Molecole e regimi in sviluppo commercializzabili entro i prossimi 10 anni come molecole *long-acting* (LA) e/o regimi a due soli farmaci (2DR)**

Molecola/Regime	Approvazione (*)	Via di sommin.	2DR	LA
DTG/RPV	2019	orale	SI	NO
DTG/3TC	2020	orale	SI	NO
CAB+RPV	2021	orale	SI	SI
Islatravir/doravirina	2023	orale	SI	NO
GS6207 (CI) + tbd	2024	sc	TBD	SI
GSK254 (MI)+ DTG	2025	orale	SI	NO
CAB + N6LS	2027	im - sc	SI	SI
10E8+VR07-523LS	2027-30	ev - sc	SI	SI
Elsulfavirina	2027-30	Im - sc	TBD	SI
Islatravir + tbd	2027-30	orale	SI	SI
Combinectina+tbd	2027-30	sc	SI	SI
GSK937 (MI)+CAB	2027-30	im	SI	SI
GS-9722+PGT-121	2027-30	ev - sc	SI	SI

(\*) La previsione di approvazione regolatoria è basata sulle attuali informazioni disponibili e può variare significativamente sulla base dei programmi di sviluppo.

## Bibliografia

1. Marcotullio S, et al. EU Patient Experience & Views on Antiretroviral Treatment - Findings from the Positive Perspectives Study. EACS 2017. Poster PE25/9.
2. Cattaneo D, Rizzardini G. L'evoluzione della terapia ARV nel paziente HIV: l'opzione delle 2DR nella gestione del medication burden. *It J Public Health* 2020; vol. 9, n. 3, in press.
3. Llibre JM, Pulido F, Garcia F, et al. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS reviews* 2015; 17: 56-64.
4. Matza LS, Paulus TM, Garris CP, et al. Qualitative Thematic Analysis of Social Media Data to Assess Perceptions of Route of Administration for Antiretroviral Treatment among People Living with HIV. *Patient* 2020; doi: 10.1007/s40271-020-00417-8.
5. Rusconi S, Marcotullio S, Cingolani A. Long-acting agents for HIV infection:

biological aspects, role in treatment and prevention, and patient's perspective. *New Microbiol* 2017; 40: 75-9.

6. Wang CY, et al. Effect of Anti-CD4 Antibody UB-421 on HIV-1 Rebound After Treatment Interruption. *N Engl J Med* 2019; 380:1535-45.
7. Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 Abs maintains viral suppression. *Nature* 2018; 561: 479-84.
8. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 810-8.
9. Smith JM, Flexner C. The challenge of polypharmacy in an aging population and implications for future antiretroviral therapy development. *AIDS* 2017; 31 Suppl 2: S173-S184.

---

## **Gruppo di Studio Fondazione Smith Kline**

### **“Misurare il valore delle nuove terapie attraverso i PROs”**

- Massimo Andreoni, Università Tor Vergata, Roma;
  - Andrea Antinori, IRCCS Spallanzani, Roma;
  - Giovanni Apolone, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
  - Elio Borgonovi, CERGAS, SDA Bocconi e Fondazione Smith Kline;
  - Cinzia Brunelli, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
  - Oriana Ciani, CERGAS, SDA Bocconi;
  - Antonella Cingolani, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico “A. Gemelli”, Roma;
  - Lucio Da Ros, Fondazione Smith Kline;
  - Claudio Jommi, CERGAS, SDA Bocconi;
  - Simone Marcotullio, Consulente Socio Sanitario;
  - Paolo Rizzini, Fondazione Smith Kline;
  - Stefano Vella, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
-