

CROI 2026

ANNUS TERRIBILIS

PARTE II

TERAPIA U

U = U news

Come noto, una persona in terapia ARV efficace non trasmette l'HIV, ma non dal primo giorno di assunzione della terapia. Lo studio di coorte del Johns Hopkins ha elaborato uno studio sul rischio di trasmissione tra le persone con viremia bassa, ovvero < 1000 copie e le implicazioni del monitoraggio non frequente della viremia plasmatica.

I ricercatori hanno stimato che con l'HIV RNA $> a 200$ copie, il rischio di trasmissione sia di 0,6 su 1000 rapporti. Dato che i valori di viremia non sono stabili, lo studio ha rilevato che il tasso di trasmissioni possa aumentare a 1,3% persone/anno in presenza di 200 copie di virus e a 2,9% di persone/anno con viremia a 1000 copie. Il concetto è valido solo per le coppie assolutamente monogame e mostra un rischio sufficiente da indurre a riflettere sulla rivalutazione dei tempi tra una valutazione viremica e l'altra nelle linee guida di terapia.

DOR/ISL

Una pillola sperimentale combinata al giorno con **doravirina e Islatravir** (DOR/ISL) ha dato risultati di non inferiorità rispetto la terapia ampiamente utilizzata **Bictarvy** (bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabina) per le persone che iniziano il trattamento per l'HIV per la prima volta, secondo i risultati di uno studio presentato da Merck Int.

Inoltre, i risultati aggiornati di altri due studi clinici in fase avanzata mostrano che DOR/ISL continua a mantenere la soppressione virale quando i pazienti passano da un regime antiretrovirale orale giornaliero standard senza fallimento virologico. Merck ha già presentato i dati di questi studi alla **Food and Drug Administration** e la decisione di approvazione è prevista per fine aprile.

La doravirina ("Pifeltro" e parte della coformulazione "Delstrigo") è un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) di nuova generazione con un'elevata barriera genetica alla resistenza. Islatravir è un inibitore nucleosidico della traslocazione della trascrittasi inversa, capostipite della sua classe considerato tra gli antiretrovirali più potenti.

Lo sviluppo di Islatravir aveva incontrato ostacoli nel 2021, quando alcuni partecipanti a studi sul farmaco hanno riscontrato una diminuzione dei linfociti T CD4 o dei linfociti totali, mantenendo efficacia virologica. Gli sperimentatori avevano stabilito che le dosi utilizzate in quegli studi erano troppo elevate e l'effetto collaterale non è stato osservato utilizzando un dosaggio più basso della nuova pillola combinata.

Merck, ha terminato gli studi approvativi con la valutazione positiva del regime a una compressa da assumere una volta al giorno. Contiene 100 mg di doravirina e 0,25 mg di Islatravir, sia come opzione di switch per i pazienti con soppressione virale, sia come trattamento di prima linea.

L'approvazione dell'FDA è attesa per aprile 2026. Il valore aggiunto di questa formulazione sembra sia la tossicità minima sul sistema metabolico che, insieme all'efficacia, lo rende molto interessante. Si aspetta l'approvazione europea entro l'anno.

Nota: potrebbe essere interessante pensare all'utilizzo di questo regime in persone con fallimento virologico, sempre che vi sia buona tenuta immunologica. Si avrebbe, di conseguenza, la **prima pillola a due farmaci ARV**, di cui un composto è l'**inibitore della traslocazione della trascrittasi inversa nucleosidica**, che ha un'emivita molto *forgiving* grazie all'alta barriera genetica, nessuna controindicazione neuropsichiatrica, tollerabile ed efficace nel doppio cieco a 48 settimane e attualmente prosegue il suo percorso nello studio di prosecuzione in aperto a 244 settimane.

Finalmente, con questi dati, è stato ampiamente superato il dubbio che ci aveva assalito con l'errata considerazione che potesse avere efficacia a sei mesi. Speriamo i dati siano confermati anche sulla *real life* che ci auguriamo sia disponibile a breve, se l'AIFA non blocca anche questo percorso di salute (dopo la miserevole performance con il dovere di fornire strategie alternative per pazienti con comorbidità o politerapia complesse).

VH-499

Il primo studio clinico su questa molecola, la prima della seconda generazione di inibitori del capsido ha mostrato in un campione di 65 persone la capacità di restare attivo nel corpo per oltre 11 settimane, è stato sperimentato in persone senza HIV per studiarne la farmacocinetica. Prescelta la sottocutanea per gli studi successivi (Thakkar, GSK).

Dai primi dati sono state osservate reazioni sul sito dell'iniezione nell'87% delle persone in studio, ma l'intensità varia a seconda del dosaggio. Comunque, non vi è stata alcuna interruzione ed è in studio anche la formulazione orale. Non essendo state rilevate interazioni con l'enzima CYP 3A4, sembra possa presentare un profilo di interazioni ottimale per l'associazione con altri ARV. Il dosaggio prescelto è quello che suggerisce la somministrazione ogni 6 mesi.

ANTICORPI NEUTRALIZZANTI (mNAbs)

Nella seconda fase dello **studio RIO**, ai partecipanti originariamente trattati con placebo è stata offerta la terapia sperimentale con mNAbs. Più della metà di loro ha risposto con un periodo prolungato di carica virale bassa o non rilevabile e sono stati in grado di rimandare la ripresa della terapia per più di 20 settimane. Due di essi sono ancora senza terapia antiretrovirale dopo più di un anno (Edgar J et al. Altered Viral Kinetics at ATI After Dual LS-bNAbs Plus ART: A Preliminary Analysis of RIO Arm, abs 134).

Nella **seconda fase di RIO**, presentata al CROI 2026 da Edgar J dell'Università di Oxford, le 34 persone che avevano ricevuto un placebo nella fase uno hanno avuto la possibilità di ricevere i due anticorpi, teropavimab (3BNC117-LS) e zinlirvimab (10-1074-LS). Hanno ricevuto -due infusioni di entrambi i bnAb a distanza di 20 settimane durante la terapia ART e poi hanno interrotto la terapia ART 24 settimane dopo la seconda dose di bnAb.

Il motivo per ritardare l'ATI di altre 24 settimane nella seconda fase (RIO B), che non era controllata con placebo, era quello di garantire che non fossero rimasti livelli significativi di bNAbs nel corpo prima dell'inizio dell'ATI. Comportamento atipico per un farmaco o una terapia ARV. Se la carica virale dei partecipanti avesse impiegato molto tempo per "ritornare" a livelli normali, i ricercatori avrebbero compreso **che non era dovuto al fatto che i bnAbs agivano come antiretrovirali e sopprimevano direttamente il virus, ma perché avevano indotto cambiamenti immunologici che avrebbero potuto essere utilizzati per guidare ulteriori studi sulla cura.**