



**FILIPPO VON SCHLÖSSER**

*Nonostante le note difficoltà, ha avuto luogo l'edizione annuale della conferenza in modo virtuale. Abbiamo seguito le presentazioni, alcune di esse molto innovative, soprattutto riguardo a nuove strategie terapeutiche, gli agenti in sviluppo sia per la cura sia per il dibattito sui progetti per ottenere un vaccino. È stata dedicata una sessione sul COVID 19 e le prospettive di cura emergenti durante le giornate della conferenza. La sessione è riportata il 12 marzo sul sito [www.nadironlus.org](http://www.nadironlus.org)*

### **Si mantiene negativo il “Paziente di Londra”**

Già lo scorso anno la Prof. Alessandra Bandera nell'intervista pubblicata sul sito di Nadir aveva confermato che il cosiddetto “Paziente di Londra” risultava HIV negativo dopo oltre 18 mesi dal trapianto di midollo osseo cui era stato sottoposto per trattare un linfoma usando cellule staminali di un donatore con una resistenza naturale all'HIV. Si tratta di una procedura ad alto rischio, impensabile per le persone con HIV che non necessitano dell'intervento a causa di una malattia oncologica.

Da quando il paziente ha interrotto le terapie antiretrovirali nel 2017, i ricercatori non hanno più rilevato HIV nel suo sangue, né nello sperma, nei linfonodi, nel tessuto intestinale o nel liquido cerebrospinale dopo 30 mesi.

Sulla base di modelli matematici, il prof. Gupta ha calcolato che l'uomo ha il 99% di probabilità di restare in remissione a vita se almeno il 90% delle cellule recettive all'infezione da HIV conserveranno la mutazione CCR5-delta-32 ereditata dal donatore, fenomeno noto come chimerismo. Secondo Gupta (abs. 346 LB) "quasi sicuramente" questa situazione si può definire come una cura. Secondo altri esperti, tuttavia, è necessario che l'uomo trascorra altro tempo senza assumere antiretrovirali prima di poterlo affermare con certezza.

## FARMACI

### Confermata efficacia e tollerabilità del regime a due farmaci iniettabili di lunga durata

Il trattamento iniettivo da assumere ogni due mesi presenta la modalità innovativa di assunzione di **cabotegravir** + **rilpivirina** per via intramuscolare e rappresenta un'opportunità di evitare il problema dell'assunzione di una o più pillole al giorno, migliorando l'aderenza alla terapia.

Dallo studio di non inferiorità **ATLAS-2M** di fase III (Overton, abs. 34) sono stati presentati i risultati su sicurezza e efficacia a 48 settimane delle iniezioni a lunga durata d'azione di **cabotegravir** e **rilpivirina** in due bracci che paragonavano la somministrazione a 522 persone ogni 8 settimane e a 523 ogni 4 settimane. Le persone in studio avevano carica virale non quantificabile all'inizio dello studio. Cabotegravir è un inibitore sperimentale dell'integrasi e rilpivirina è un NNRTI attualmente disponibile in forma orale già in uso da qualche anno.

Come riportato alla CROI dell'anno scorso, il regime a lunga durata d'azione aveva mantenuto la soppressione virale nelle persone con esperienza di trattamento e portato al di sotto del livello di rilevazione coloro che hanno iniziato la terapia. I livelli di farmaco sono stati mantenuti nel corpo per più di un mese e quest'anno **ATLAS-2M** ha fornito i dati definitivi dell'efficacia con la somministrazione ogni 2 mesi per il 95% dei partecipanti allo studio.

Come mostrato nello studio originale **ATLAS**, il trattamento era generalmente sicuro e ben tollerato. La maggior parte degli effetti collaterali sono stati lievi o moderati e collegati a dolore sul sito dell'iniezione. Meno dell'1% dei partecipanti che ricevevano la somministrazione a giorni alterni sia in quelli che la ricevevano mensilmente hanno manifestato eventi avversi gravi (di grado 3 o superiore).

### Islatravir

Farmaco inibitore nucleosidico della traslocazione della trascrittasi inversa (NRTTI) che, data l'affinità con la trascrittasi inversa, blocca la replicazione virale a livello ematico e intracellulare a un dosaggio 100 volte inferiore a quella di altri farmaci anti-HIV e con un tempo di somministrazione fino a sette giorni. Ciò significa che potrebbe essere potenzialmente assunto come farmaco orale una volta alla settimana o anche una volta al mese, mentre un piccolo impianto rimovibile contenente il farmaco potrebbe funzionare come trattamento o PrEP per oltre un anno. Il meccanismo d'azione multiplo contribuisce all'alta potenza contro l'HIV-1 e verso le varianti resistenti ai farmaci e alla loro alta barriera alla resistenza. E' stato definito (Markowitz, abs. 89LB) come "unico" per lo specifico

meccanismo d'azione, la potenza, il profilo di resistenza, la tollerabilità, la lunga emivita, un profilo favorevole di distribuzione nei tessuti.

I dati, provenienti da studi su animali, candidano il farmaco per la profilassi post-esposizione (PEP) e potenzialmente anche per la PrEP. Se questi risultati in futuro potranno essere confermati sugli esseri umani, due dosi orali di **islatravir** somministrate come PEP a distanza di una settimana dovrebbero essere sufficienti per prevenire l'infezione.

### **Inibitore capsidico GS-6207**

Agente antiretrovirale a lunga durata di azione da somministrare per via sottocutanea. In fase di studio Ib, è il primo inibitore capsidico che inibisce l'HIV a concentrazioni picomolari candidato per lo sviluppo del trattamento dell'infezione (Daar, P-G04).

Lo studio prevede soltanto l'utilizzo in combinazione con Bictegravir, tenofovir alafenamide e emtricitabina a partire dal giorno 10 in presenza di carica virale tra 4.000 e 50.000 copie.

**Attività antivirale:** studiato al dosaggio sottocutaneo da 20 a 750 mg in doppio cieco con placebo su 32 partecipanti (8 per braccio). Il **GS-6207** ha ridotto dopo 24 ore l'HIV RNA fino a 2,2 log nel braccio che riceveva il dosaggio di 450 mg. Mantenuta l'attività antivirale oltre il giorno 10.

**Sicurezza:** valutata utilizzando test di laboratorio e segnalazione di eventi avversi (AE). Un partecipante ha manifestato una grave AE (Grado 3) di fibrillazione atriale dopo aver usato metanfetamina; non sono stati segnalati altri eventi avversi, eventi avversi di grado 3 o 4, eventi avversi che portano alla sospensione o anomalie di laboratorio di grado 3 o 4 clinicamente rilevanti. Gli eventi avversi più comuni erano reazioni nel sito di iniezione che erano per lo più lievi e transitorie (50%).

I risultati necessitano di ulteriori valutazioni per l'utilizzo come agente antiretrovirale e saranno confermate dagli studi **CALIBRATE** e **CAPELLA** sia in pazienti *naive* sia in quelli già in terapia con l'obiettivo finale della somministrazione ogni sei mesi.

### **GS-9722: prima molecola verso la cura**

Gli anticorpi neutralizzanti sono in grado di bloccare simultaneamente la gp 120/gp 41 sulla superficie dei CD4 e i gamma ricettori sulla superficie della cellula immune, meccanismo che potrebbe ridurre o eliminare l'HIV dai serbatoi di latenza (Thomsen, P-E05). La **GS-9722** sarebbe la prima della classe in studio clinico di fase

1b che ha come obiettivo l'eliminazione delle cellule infette da HIV per studiarne la combinazione con altri anticorpi neutralizzanti ed agenti immunomodulatori e verificarne sia l'azione sui serbatoi sia lo sviluppo di un possibile vaccino terapeutico.

## **ASPETTI METABOLICI**

### **Aumento di peso corporeo e rischio di diabete**

Circa 11 studi sono stati presentati sul tema "aumento del peso corporeo" in quanto se il dato fosse confermato, potrebbe giocare un ruolo sia sulla scelta terapeutica che sull'aderenza da parte della persona in terapia. Ne riportiamo alcuni in quanto non si è ottenuta una risposta univoca, visti i parametri iniziali degli studi che sono molto eterogenei.

Il Prof. Guaraldi ha presentato i risultati di uno studio italiano multicentrico osservazionale che analizza gli schemi prescrittivi nelle persone di oltre 65 anni di età con carica virale non quantificabile. In particolare ha studiato l'effetto sul peso corporeo della prescrizione di inibitore dell'integrasi in persone (media di 70,8 anni), che non lo avevano mai assunto (studio **Geppo**).

I due bracci in studio (uno con regime a 2 farmaci e l'altro a 3 farmaci) dopo un *follow up* di 2,8 anni non hanno fornito dati significativi del cambiamento di peso corporeo, permettendo allo studio (**P-M02**) di confermare che questo fenomeno non è presente nelle persone con HIV geriatrico.

In un altro studio osservazionale di coorte su 304 partecipanti con un'età media di 54 anni e 22 di diagnosi HIV, il Prof. Guaraldi (**P-M02**) ha osservato i diversi fattori che contribuiscono all'interpretazione dell'aumento di peso tra il 2007 e il 2019 (definito come maggiore o uguale al 5% del peso alla prima visita). L'analisi suggerisce che tali fattori siano più legati alla diminuzione di attività fisica che mal si collega alla quantità di calorie assunte e dalla storia personale metabolica del paziente. Associa anche che l'alto rapporto tra CD4/CD8 conferma il meccanismo immunologico collegato all'aumento di peso corporeo.

Diversi i risultati dello studio **NA-ACCORD** (Koethe, P-M01). I 2.255 partecipanti sono passati a un INSTI. L'età media era di 50 anni e, dopo il passaggio a un INSTI, l'aumento di peso era più alto tra i partecipanti con switch a dolutegravir provenienti da NNRTI, rispetto a quelli che provenivano da IP. L'aumento di peso era maggiore tra le donne e le persone oltre i 50 anni di età. Questi risultati

possono riflettere un effetto eterogeneo della classe ART e del farmaco sulla regolazione del peso corporeo.

Lo studio **ANRS** su 96 persone con età media di 45 anni provenienti da schemi terapeutici differenti con viremia non quantificabile, dopo lo switch con dolutegravir, ha mostrato un aumento di peso corporeo di 1,15 kg. In progressione fino alla settimana 48 (Jolie,P-02). I ricercatori interpretano che l'aumento di peso nel braccio con dolutegravir e lamivudina, più veloce che nei bracci con 2 NRTI non sia dovuto alle alte concentrazioni ematiche del dolutegravir, ma ad altri fattori da non attribuire al dolutegravir.

Lo studio **Advance**, che ha analizzato il collegamento tra l'aumento di peso (oltre 2 kg/m<sup>2</sup>) con il rischio di diabete in presenza di schemi terapeutici con TAF o INSTI. L'analisi dello studio ha concluso che con l'aumento di peso corporeo si riscontra un aumento di rischio di diabete di circa 2 volte, ma gli eventi clinici sono contenuti ed in mancanza di dati sulle abitudini alimentari e sull'esercizio fisico è difficile effettuare un'analisi precisa (A.Hill, abs 81).

## **TUMORI**

### **Pomalidomide per tumori anali da HPV**

Lo studio di fase IIb sull'uso di Pomalidomide a basso dosaggio (Polizzotto, O-05; abs 71) ha dimostrato l'efficacia e tollerabilità nell'eliminazione delle cellule squamose intraepiteliali anali causate dal virus del papilloma umano (HPV). La scoperta conferma che il farmaco orale (2 mg ogni 28 giorni per sei mesi) riesce a eliminare le lesioni oncologiche da HPV16, E6 e E7 in pazienti maschi con una età medi di 54 anni. Ha anche dimostrato di attivare meccanismi di difesa immunitaria.

### **Aumento del rischio tumorale con basso rapporto CD4/CD8**

L'incidenza di diagnosi di cancro è stata riscontrata in 5.046 persone con HIV tra le 75.161 in osservazione nello studio **NA-ACCORD** tra 1998-2016. Tra le più frequenti sono state registrate quelle al polmone (714), linfoma non-Hodgkin (459), KS (440) e cancro anale (375). L'età mediana di entrata nella coorte era di 43 anni. Il rischio specifico di cancro è stato collegato al rapporto variabile e non lineare tra CD4 e CD8 in maniera inversa. Questo dato si è mostrato non associato al numero di CD4 né alla carica virale dell'HIV. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere le cause dei disturbi immunologici persistenti dovuti all'aumento dei CD8. Il rapporto tra CD4 e CD8 può essere utile nella pratica clinica come biomarcatore del rischio oncologico delle persone sieropositive (Castilho, abs 699).

## **ETICA DEGLI STUDI CLINICI**

### **Differenze di genere**

Le differenze di genere comportano schemi distinti riguardo le risposte immunitarie e diversa suscettibilità alle infezioni e alla patologia autoimmune e infiammatoria. Esistono dati che dimostrano le caratteristiche specifiche del sesso relative all'acquisizione dell'HIV, alla patogenesi e alla dinamica del serbatoio dell'HIV. Nonostante il peso dell'infezione da HIV tra le donne, stimato in oltre il 50% degli adulti nel 2018, l'arruolamento di donne sia per cis che per transgender negli studi clinici e nelle coorti di ricerca di base non è stato equo. In alcuni settori, una notevole mancanza di rappresentanza mette in dubbio che i dati possano essere applicati a tutte le persone dando per scontato che le differenze sessuali rappresentano una differenziazione obbligata.

Un approccio di biologia comparata può sfruttare le differenze nelle risposte immunitarie e nel controllo virale per evidenziare percorsi critici per lo sviluppo di un vaccino, interventi di cura o prevenzione della comorbidità infiammatoria per uomini e donne e per comprendere meglio i rischi alla salute e le esigenze cliniche specifiche per uomini, donne e transgender. Inoltre, assicurare che gli interventi siano efficaci nelle donne e negli uomini è essenziale per raggiungere gli obiettivi globali di prevenzione, cura e riduzione della morbilità. Per rispondere a queste domande, sia gli uomini che le donne devono partecipare agli studi in cui si valuta l'impatto di genere. Questo principio soddisfa la responsabilità etica di assicurare che le innovazioni funzionino per tutte le persone con l'HIV (Scully, PLp 02, abs 70).

*Il report su **PREVENZIONE, VERSO LA CURA e VACCINI**, a cura di **Giulio Maria Corbelli**, è in corso di elaborazione.*