

Quaderno

Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 1 marzo 2023. Anno 24

di **ReAd**files

POST CROI 2023 Terapia antiretrovirale, presente e futuro

01
I risultati
degli studi
con B/F/TAF

02
Altri studi
di ART



03
Update su
lenacapavir

04
I dati sulle
comorbidity

05
Verso la cura
di HIV

30th CROI 2023

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

February 19-22 Seattle (WA)

ENTRA

Con la sponsorizzazione non condizionante di

 **GILEAD**
Creating Possible



Indice

I risultati degli studi con B/F/TAF

- O116** *Avihingsanon A et al.* B/F/TAF in treatment-naive adults with HIV/HBV co-infection
- P521** *Dai L et al.* Rapid ART initiation using B/FTC/TAF and TDF + 3TC + EFV in people with HIV in China
- P532** *Sax PE et al.* What influences switching to DTG/3TC vs B/FTC/TAF in clinical practice?
- O685** *Kiweewa Matovu F et al.* Recovery of bone mass in women on Depo-Provera and TDF-based ART switched to B/FTC/TAF
- P675** *Hyatt AN et al.* Randomized clinical trial of transgender women switching to B/FTC/TAF (MOBETTA Trial)
- P498** *Loutfy M et al.* Estradiol concentrations in trans women on INSTI
- P783** *Powis KM et al.* Pharmacokinetics and virological outcomes of bictegravir in pregnancy and postpartum
- P830** *Frange P et al.* B/FTC/TAF in French children: frequent viral failure but rare acquired resistance

Altri studi di ART

- P829** *Mujuru HA et al.* Six-month outcome of F/TAF + cobicistat-boosted darunavir in children 14 to < 25 kg
- P574** *Borghetti A et al.* Efficacy of 3TC + DTG vs 3-drug regimens in virologically-suppressed PLWH
- P774** *Brummel S et al.* Antepartum weight change and adverse pregnancy outcomes in pregnant women living with HIV

Update su lenacapavir

- P523** *Ogbuagu O et al.* Lenacapavir in heavily treatment-experienced PWH
- P522** *Hagins D et al.* Long-acting lenacapavir for treatment naïve PWH
- P504** *Shaik N et al.* Simulation of dosing window following LEN SC administration
- O193** *Eron J et al.* LEN with bNAbs, teropavimab and zinlirvimab, dosed every 6 months in PLWH
- P580** *Selzer L et al.* Susceptibility screening to bNAbs TAB and ZAB



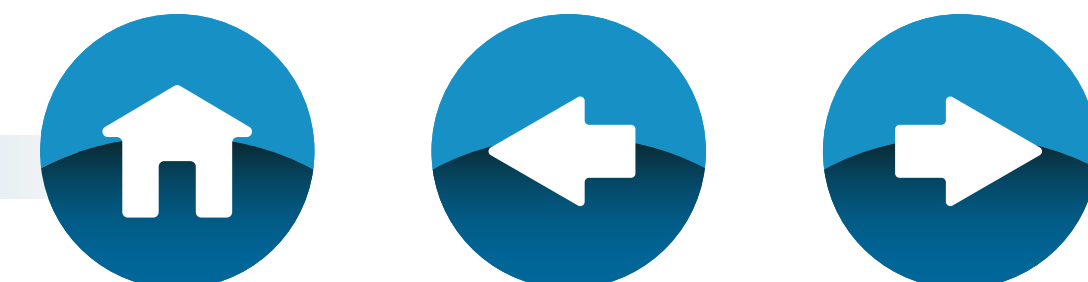
Indice

I dati sulle comorbidità

- OA6** *Surial B et al.* Impact of INSTI on cardiovascular events in persons starting ART
- P706** *Kileel EM et al.* Changes in BMI with longer-term INSTI use in REPRIEVE
- P617** *Guaraldi G et al.* Risk factors for liver fibrosis progression in HIV: a multi-center longitudinal study
- P870** *Tusch E et al.* Trends in mortality in people living with HIV in an international cohort (RESPOND)
- P871** *Rava M et al.* Non-AIDS defining malignancy mortality in people living with HIV
- P471** *Roy U et al.* Dolutegravir is associated with more depressive symptoms in older people with HIV

Verso la cura di HIV

- P433** *Mothe B et al.* A placebo-controlled randomized trial of the HTI immunogen vaccine and vesatolimod
- P437** *Zhang L et al.* Vesatolimod pharmacodynamic response associates with time to HIV rebound
- O136** *Søgaard O et al.* The impact of 3BNC117, 10-1074, and lefitolimod on HIV-1 persistence: the TITAN trial



Introduzione

Porre le persone al centro del processo di ricerca e sviluppo dei farmaci rimane la strategia vincente che guida le più innovative ricerche in virologia: i principali progressi scientifici ottenuti si sono basati sulla collaborazione con i *partner* della comunità e della ricerca clinica in tutto il mondo e sottolineano l'importanza di sviluppare soluzioni innovative per le esigenze insoddisfatte e in evoluzione delle persone più colpite dalle malattie virali come HIV.

I dati presentati a questa edizione 2023 del CROI includono studi clinici randomizzati che confermano i risultati del regime STR B/F/TAF in un ampio *range* di pazienti e di situazioni cliniche: dalla strategia di *rapid start*, alle donne con comorbidità ossea, a quelle in gravidanza, dalle donne *transgender*, ai bambini e agli adolescenti, ai pazienti coinfezti HIV-HBV. A Seattle sono stati presentati i risultati dello studio randomizzato di fase 3 che valuta B/F/TAF rispetto a DTG + F/TDF, in adulti con coinfezione da HIV-1/HBV che stanno iniziando il trattamento.

I nuovi dati della terapia antiretrovirale comprendono le esperienze cliniche con il nuovo inibitore del capsido: i dati suggeriscono che lenacapavir in combinazione con un regime di fondo ottimizzato può essere efficace nel mantenere la soppressione virologica nei pazienti HTE e con opzioni terapeutiche limitate. L'efficacia di lenacapavir si estende a soggetti con caratteristiche basali, storia di resistenza e opzioni terapeutiche diverse. Anche in prima linea terapeutica, in associazione ad altri farmaci antiretrovirali, LEN ha mostrato un'elevata efficacia nel trattamento dei soggetti naive alla ART. Lenacapavir, inoltre, presenta una ampia flessibilità nella via di somministrazione e negli intervalli di dosaggio, con formulazioni sia orali (da giornaliero a settimanale) che iniettabili (fino a 6 mesi). Se combinato con altri farmaci antiretrovirali con schemi di dosaggio sincroni, offre la possibilità di impostare una strategia terapeutica davvero innovativa, come emerso a Seattle dai dati dello studio di fase 1b *proof-of-concept* sulla sicurezza ed efficacia di lenacapavir in combinazione con anticorpi neutralizzanti (bNAbs) sperimentali - teropavimab e zinlirvimab - somministrati due volte all'anno in adulti in soppressione virologica.

Dai programmi di ricerca sulla cura emergono nuovi dati provenienti da molteplici studi collaborativi che valutano nuove terapie di combinazione mirate a colpire il *reservoir* virale di HIV e a potenziare la risposta immunitaria per mantenere il controllo virologico in assenza di terapia antiretrovirale. I risultati supportano il proseguimento della valutazione sperimentale di anticorpi neutralizzanti, candidati vaccini e agonisti dei recettori *toll-like*.

In tema di comorbidità nelle persone con HIV, infine, il programma è stato ricco di novità, a partire dal dato della Swiss HIV Cohort, che non ha riscontrato differenze in termini di eventi cardiovascolari tra le persone con HIV naive che iniziano la terapia con INSTI o con altre classi di farmaci, o dai risultati di ampi studi osservazionali sulla riduzione della mortalità per HIV specifica per età o sul maggior impatto delle neoplasie non-AIDS *defining*.



I risultati degli studi
con B/F/TAF

Altri studi
di ART

Update
su lenacapavir

I dati sulle
comorbidità

Verso la cura
di HIV

I risultati degli studi con B/F/TAF

Dalla presentazione degli studi di terapia antiretrovirale basati sull'STR bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide emergono interessanti messaggi-chiave per la pratica clinica quotidiana, mirati alla gestione di un ampio *range* di persone che vivono con HIV e a rispondere ai loro bisogni clinici non soddisfatti



0116

B/F/TAF in treatment-naive adults with HIV/HBV co-infection

Avihingsanon A et al.



Il commento
allo studio
ALLIANCE

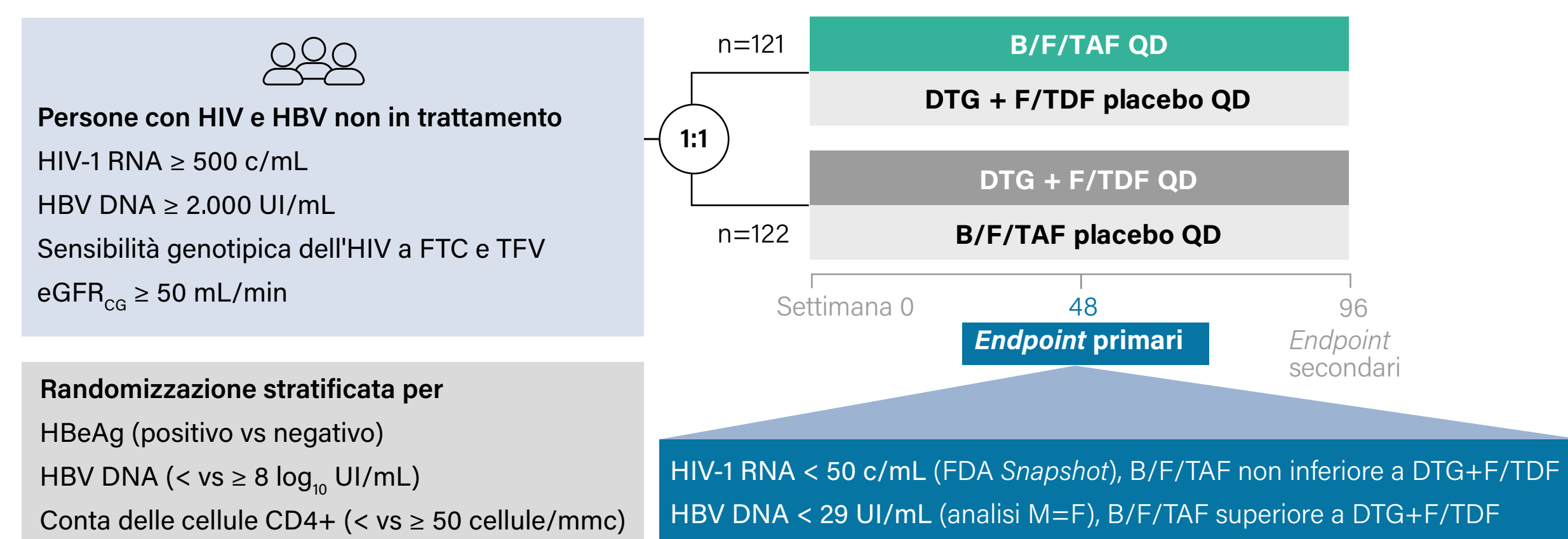
Nicola Gianotti

Le linee guida internazionali raccomandano un regime di terapia antiretrovirale a base di TDF o TAF in combinazione con 3TC o FTC come *backbone* NRTI per la maggior parte delle persone con coinfezione HIV/HBV. Per ottimizzare la scelta del regime è importante una migliore comprensione dei fattori che possono influenzare la risposta al trattamento: finora non sono stati condotti studi randomizzati sul confronto tra TDF e TAF in persone con coinfezione HIV e HBV naive ad entrambi i trattamenti.

Lo studio ALLIANCE ha confrontato la terapia basata su B/F/TAF vs DTG + F/TDF in pazienti con coinfezione HIV/HBV naive per entrambi i trattamenti: i primi risultati, presentati ad AIDS 2022, hanno dimostrato che B/F/TAF non era inferiore a DTG + F/TDF nell'ottenere un HIV-1 RNA < 50 copie/mL ed era superiore nel raggiungere il livello di HBV DNA < 29 UI/mL.

La sottoanalisi dei risultati alla settimana 48 presentata quest'anno al CROI ha esaminato gli *outcome* delle due strategie terapeutiche B/F/TAF o DTG + F/TDF nei pazienti coinfezati HIV/HBV che iniziano il trattamento e i fattori predittivi della risposta di HBV al trattamento. Lo studio ha coinvolto pazienti adulti con coinfezione da HIV/HBV naive al trattamento, i criteri di inclusione comprendevano valori di HIV-1 RNA ≥ 500 copie/mL e di HBV DNA ≥ 2.000 UI/mL, sensibilità genotipica dell'HIV a FTC e TFV e livelli di eGFR_{CG} ≥ 50 mL/min. I pazienti sono stati randomizzati ai due bracci di trattamento (Figura 1).

Figura 1 Studio ALLIANCE: disegno



eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata secondo Cockcroft-Gault; M=F, mancante = fallimento
1. Avihingsanon A, et al. CROI 2023, Oral 116 2. Avihingsanon A, et al. AIDS 2022, Oral OALBX0105

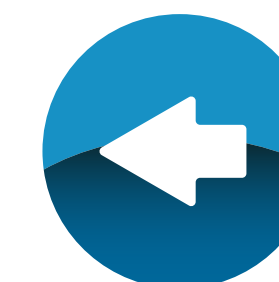
I risultati degli studi
con B/F/TAF

Altri studi
di ART

Update
su lenacapavir

I dati sulle
comorbidità

Verso la cura
di HIV



I RISULTATI DEGLI STUDI CON B/F/TAF

B/F/TAF in treatment-naive adults with HIV/HBV co-infection *Avihingsanon A et al.*

Il 20% dei pazienti che hanno ricevuto B/F/TAF (22/121) e il 30% di quelli che hanno ricevuto DTG+ F/TDF (33/122) aveva un genotipo A/D per HBV, mentre il 75% dei pazienti che hanno ricevuto B/F/TAF (84/121) e il 68% di quelli che hanno ricevuto DTG+ F/TDF (74/122) aveva un genotipo B/C. L'età mediana complessiva era di 32 anni, il 95% dei pazienti era di genere maschile alla nascita e l'88% proveniva dall'Asia. L'HIV-1 RNA mediano era di 4,7 log₁₀ copie/mL e la conta mediana delle cellule CD4 era di 243 cellule/mmc.

Gli endpoint co-primari erano la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL (*Snapshot*) e la percentuale di soggetti con HBV DNA < 29 UI/mL.

Le analisi di sottogruppo hanno determinato la percentuale di soggetti con HBV DNA < 29 UI/mL stratificata in base ai livelli basali di HBV DNA e allo stato HBeAg (-/+ al basale).

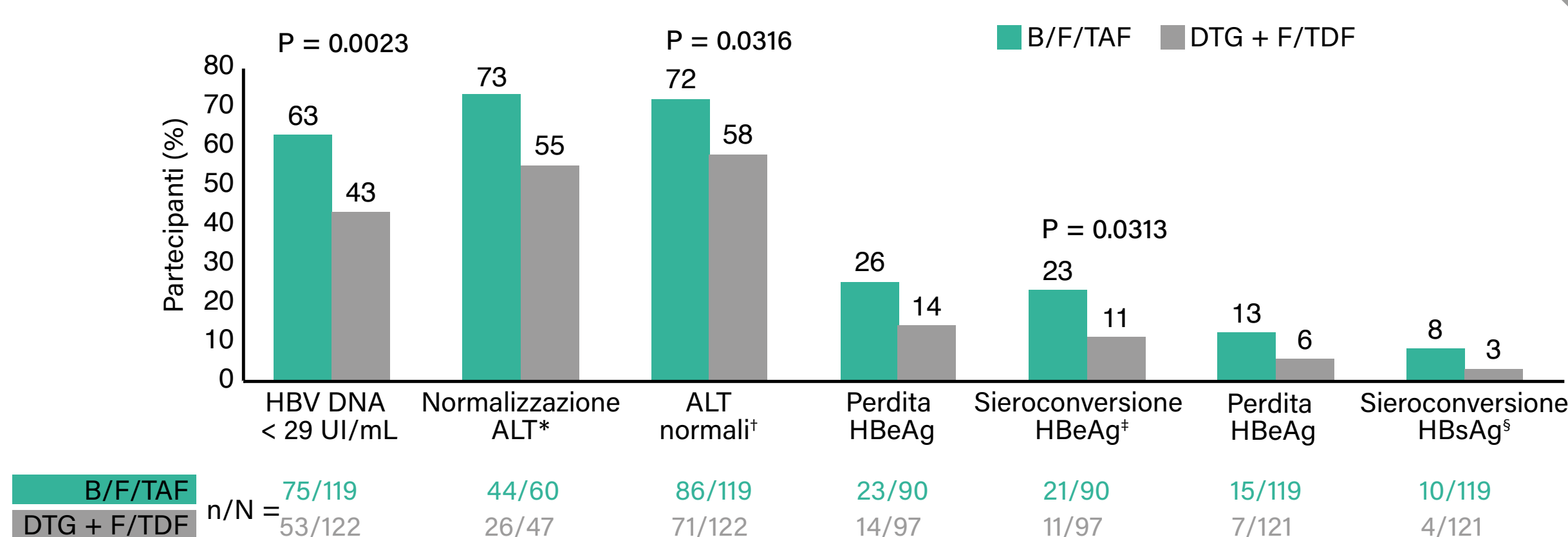
Negli adulti con coinfezione HIV/HBV che iniziavano la terapia antivirale per la prima volta, dopo 48 settimane un numero significativamente maggiore di partecipanti in B/F/TAF rispetto a DTG + F/TDF presentava un HBV DNA < 29 UI/mL, ALT normali e sierconversione dell'HBeAg (**Figura 2**).

B/F/TAF ha ottenuto una maggiore percentuale di partecipanti con HBV DNA < 29 UI/mL in tutti i sottogruppi (**Figura 3**).

Diversi fattori basali sono risultati predittori della soppressione dell'HBV DNA, tra cui il trattamento con B/F/TAF, lo stato HBeAg-negativo, HBV DNA < 8 log₁₀ e ALT > ULN al basale. ALT > ULN e CD4 ≥ 200 cellule/mmc al basale sono risultati predittori della perdita di HBeAg e HBsAg (**Figura 4**).

È interessante notare che gli studi sulla mono-infezione da HBV, con un numero di pazienti molto più elevato, che hanno confrontato TDF e TAF non sono stati in grado di rilevare alcuna differenza tra le due terapie per l'HBV per quanto riguarda

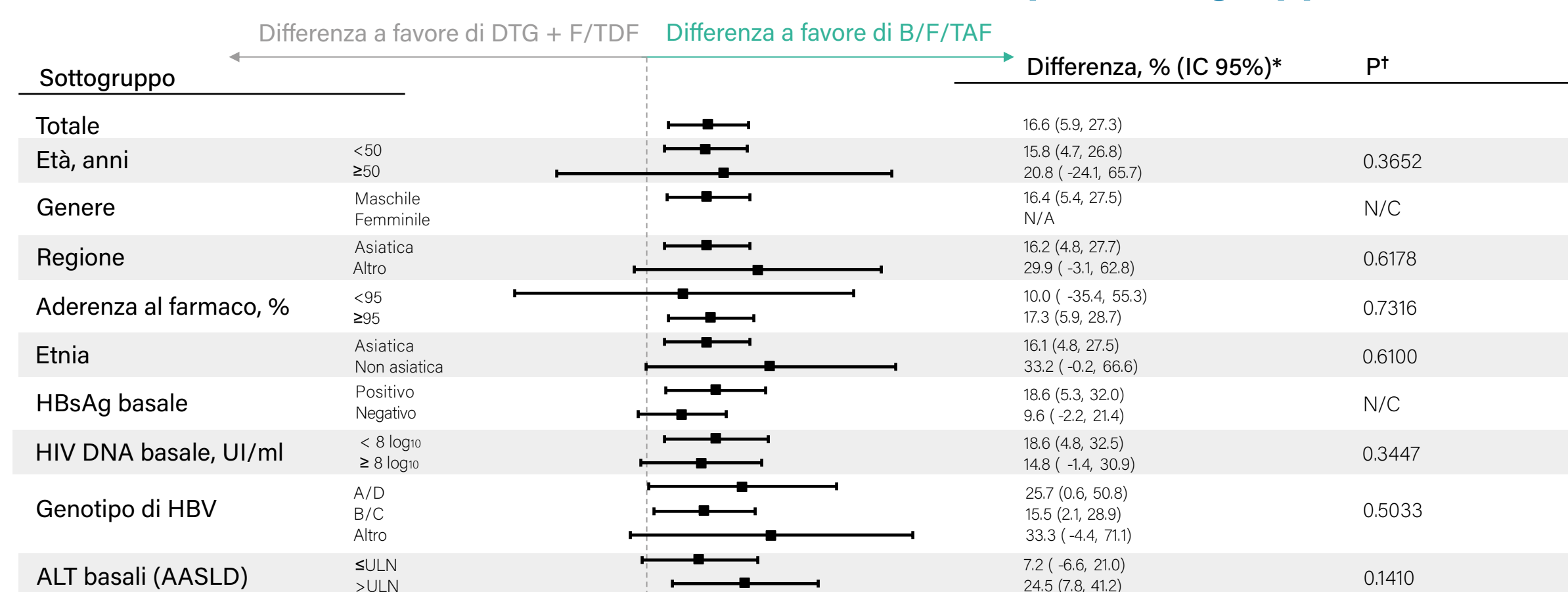
Figura 2 Studio ALLIANCE: outcome per HBV alla settimana 48 (M=F)



*Proporzione di partecipanti con ALT > ULN al basale con ALT normali [≤ 25 U/L (femmine), ≤ 35 U/L (maschi)] alla settimana 48; †Proporzione di partecipanti con ALT normali (secondo i criteri AASLD) alla settimana 48; ‡Definito come perdita di HBeAg sierico e sviluppo di anticorpi anti-HBeAg; §Definito come perdita di HBsAg sierico e sviluppo di anticorpi anti-HBsAg

Avihingsanon A, et al. CROI 2023, Oral 116

Figura 3 Differenza tra i regimi nella proporzione di partecipanti con HBV DNA < 29 UI/mL alla settimana 48, per sottogruppo (M = F)



Differenza nella proporzione di partecipanti in ciascun braccio di trattamento, % (IC 95%)

*Calcolato sulla base delle proporzioni di Mantel-Haenszel aggiustate in base allo stato HBeAg al basale (positivo vs. negativo) e all'HBV DNA al basale (< 8 log₁₀ UI/mL vs. ≥ 8 log₁₀ UI/mL), se non è il fattore di sottogruppo; il valore †P per il test di omogeneità è stato ricavato dal test di Wald dell'interazione tra trattamento e sottogruppo sulla base di un modello di regressione logistica; N/A, non applicabile; N/C, non calcolabile (a causa della mancanza di varianza nel/i sottogruppo/i)

Avihingsanon A, et al. CROI 2023, Oral 116

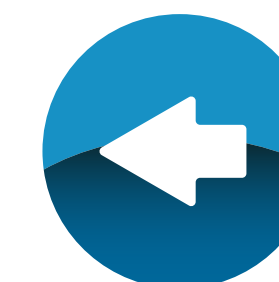
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



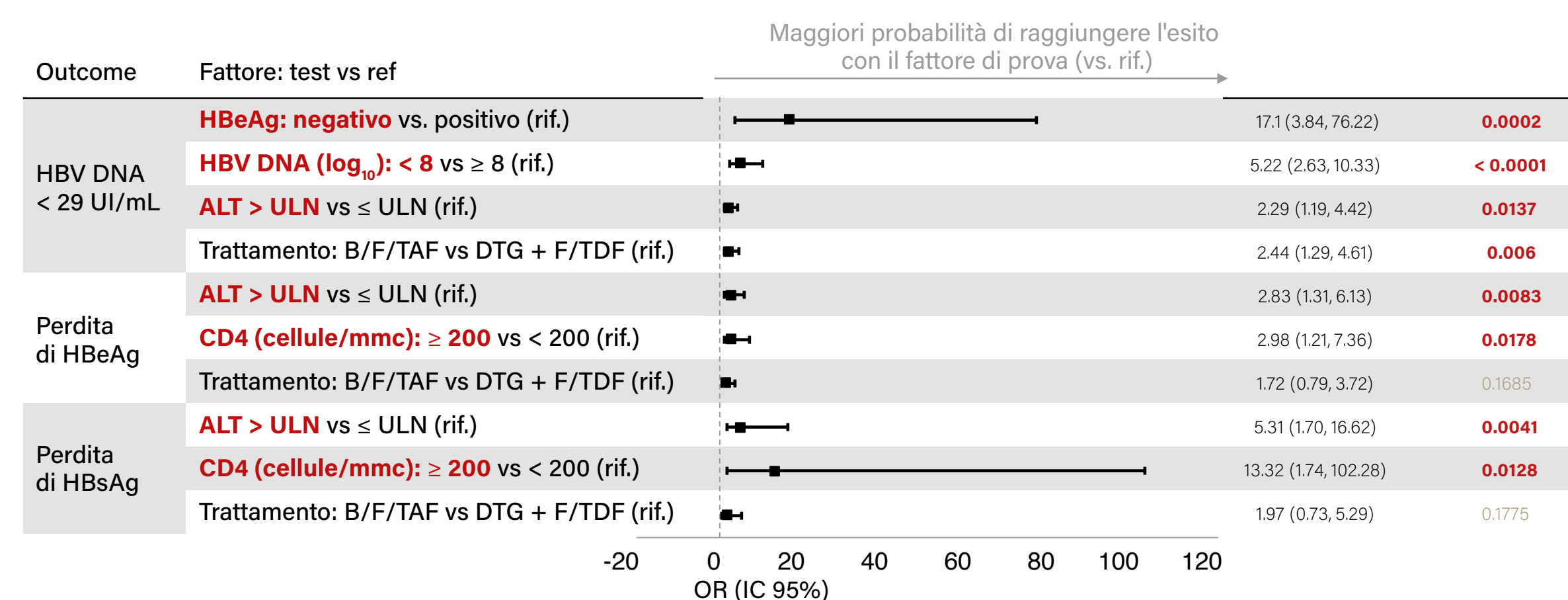
I RISULTATI DEGLI STUDI CON B/F/TAF

B/F/TAF in treatment-naive adults with HIV/HBV co-infection Avihingsanon A et al.

la soppressione dell'HBV o la sieroconversione dell'HBeAg. Poiché la sieroconversione dell'HBeAg e dell'HBsAg si verifica più frequentemente nelle persone con coinfezione da HIV (come nello studio ALLIANCE), le diverse caratteristiche di base dei due gruppi possono avere influenzato i tassi di sieroconversione dell'HBV.

È necessario un *follow-up* più lungo per verificare la persistenza di questi risultati nel tempo.

Figura 4 Predittori basali della risposta al trattamento dell'HBV: analisi di regressione logistica multivariata (set di analisi completo)



ALT, alanina aminotransferasi; IC, intervallo di confidenza; UI/mL, unità internazionali per millilitro; OR, odds ratio; ref, riferimento; ULN, limite superiore di normalità Avihingsanon A, et al. CROI 2023, Oral 116

Messaggi chiave

- Negli adulti con coinfezione da HIV/HBV che iniziano la terapia antivirale per la prima volta, dopo 48 settimane:
 - Un numero significativamente maggiore di partecipanti in terapia con B/F/TAF rispetto a quelli in terapia con DTG + F/TDF presentava HBV DNA < 29 UI/mL, ALT normali e sieroconversione di HBeAg
 - Il regime B/F/TAF ha ottenuto una maggiore percentuale di partecipanti con HBV DNA < 29 UI/mL rispetto a DTG + F/TDF in tutti i sottogruppi
 - Diversi fattori basali sono risultati predittori della soppressione dell'HBV DNA: il regime B/F/TAF, lo stato HBeAg-negativo, il livello di HBV DNA < 8 log₁₀ e di ALT > ULN al basale
 - Un livello di ALT > ULN e una conta CD4 ≥ 200 cellule/mmc al basale sono risultati predittori di perdita di HBeAg e HBsAg

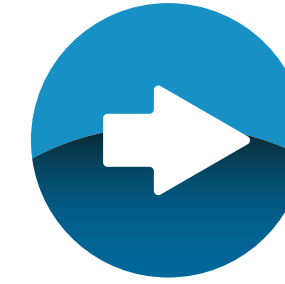
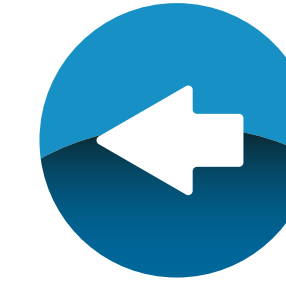
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P521

Rapid ART initiation using BIC/FTC/TAF and TDF+3TC+EFV in people with HIV in China

Dai L et al.



Rapid start
della terapia

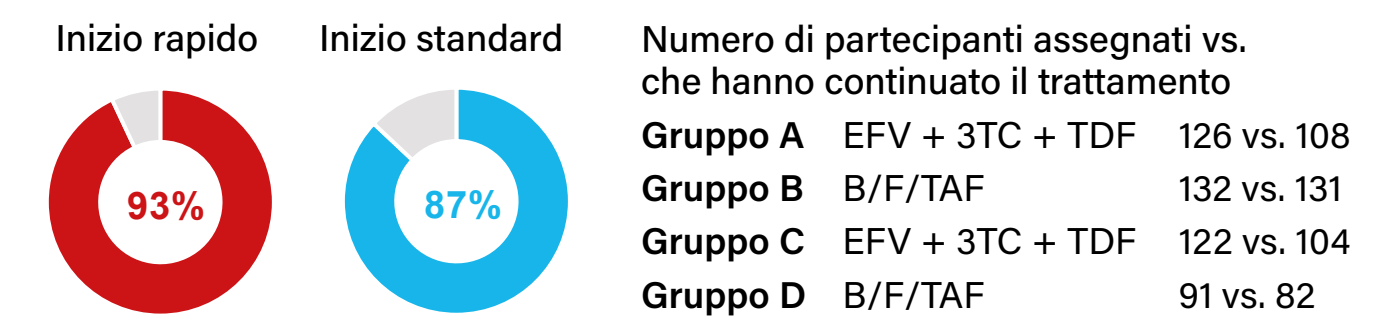
Nicola Gianotti

Lo studio ha esaminato gli esiti virologici e il tasso di mantenimento della terapia a 24 settimane dopo l'inizio della *rapid* ART rispetto alla ART *non rapid*, e ha analizzato l'efficacia e la sicurezza di B/F/TAF rispetto a EFV + 3TC/TDF nella strategia di *rapid* ART.

Sono stati arruolati in totale 495 partecipanti, di cui 126, 132, 122 e 91 rispettivamente nei gruppi A (EFV + 3TC + TDF *rapid*), B (B/F/TAF *rapid*), C (EFV + 3TC + TDF *non rapid*) e D (B/F/TAF *non rapid*). Il 92.6% dei pazienti nei gruppi *rapid start* della terapia (A e B) e l'86.9% dei pazienti nei gruppi *non rapid start* (C e D) è rimasto in terapia (Figura 1). Il tasso di soppressione virale è stato superiore nel gruppo B rispetto al gruppo A (93.5% vs 74.7%, $p < 0.001$), e simile tra il gruppo A e il gruppo C (74.7% vs 76.1%, $p = 0.16$) secondo l'analisi FDA *snapshot* (Figura 2).

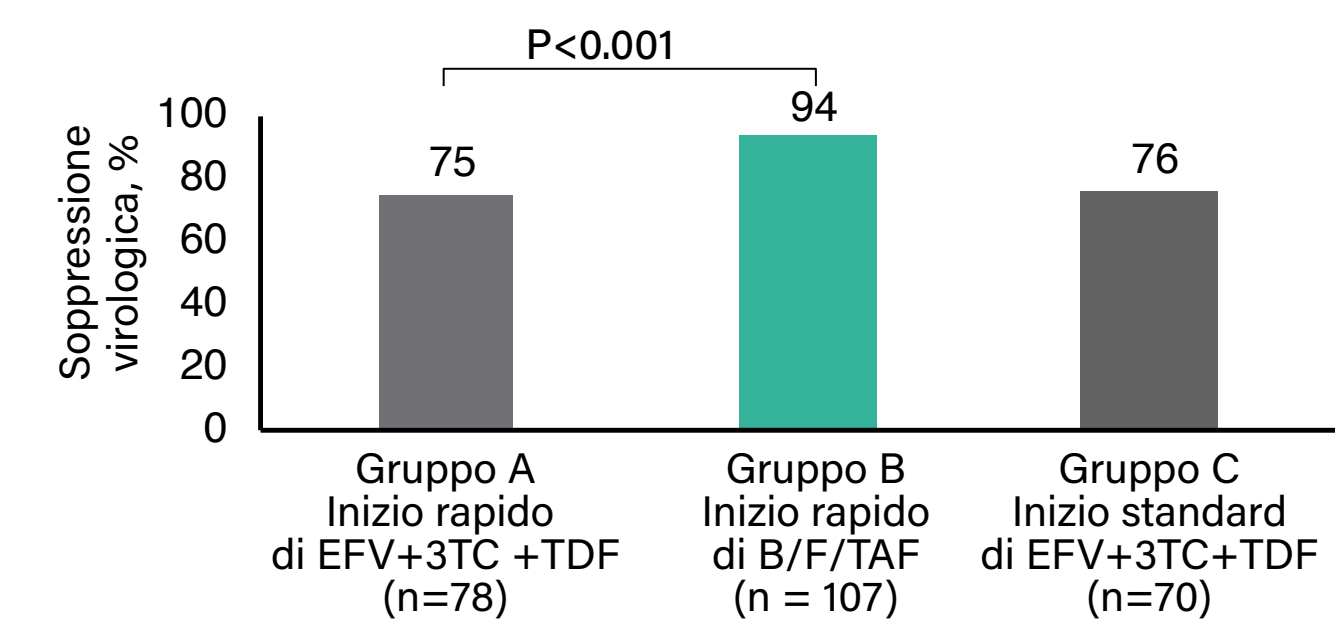
Nel gruppo B, il 33.3% dei pazienti è passato dal sottopeso (BMI < 18.5) al basale al peso normale ($18.5 \leq \text{BMI} < 25$) dopo 24 settimane, il 10% dei pazienti e il 18% dei pazienti sono passati dal peso normale al sovrappeso ($25 \leq \text{BMI} < 30$) nei gruppi A e B, il 5.3% dei pazienti del gruppo A e l'8.1% del gruppo B sono passati dal sovrappeso all'obesità (BMI > 30) rispettivamente. I livelli di colesterolo totale sono aumentati in entrambi i gruppi (+0.03 vs +0.47 mmol/L, $p = 0.001$). Il livello di colesterolo LDL si è ridotto nel gruppo A, mentre è aumentato nel gruppo B dopo 24 settimane rispetto al valore di riferimento (-0.22 vs +0.27 mmol/L, $p < 0.001$). Le variazioni di colesterolo HDL (+0.10 vs +0.12 mmol/L, $p = 0.135$), trigliceridi (+0.04 vs +0.09 mmol/L, $p = 0.881$) e colesterolo totale/colesterolo HDL (-0.24 vs -0.15 mmol/L, $p = 0.147$) tra i due gruppi non sono risultate statisticamente significative.

Figura 1 Partecipanti mantenuti in terapia



Dai L et al. CROI 2023, Poster 521

Figura 2 Soppressione virologica alla settimana 24 tra i soggetti che hanno completato il follow-up



Dai L et al. CROI 2023, Poster 521

Messaggi
chiave

L'inizio rapido della ART con B/F/TAF è stato associato a una maggiore permanenza in cura e a tassi di soppressione virologica significativamente più elevati rispetto a EFV + 3TC + TDF. Il regime B/F/TAF è risultato sicuro ed efficace nella strategia di *rapid* ART

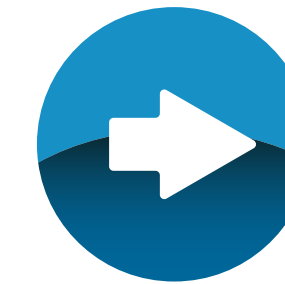
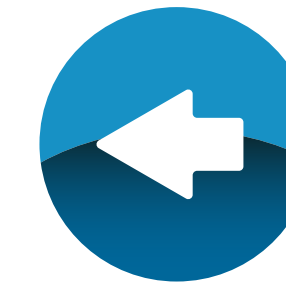
I risultati degli studi
con B/F/TAF

Altri studi
di ART

Update
su lenacapavir

I dati sulle
comorbidità

Verso la cura
di HIV



P532

What influences switching to DTG/3TC vs B/F/TAF in clinical practice?

Sax PE et al.



Cosa guida il clinico nello switch terapeutico

Nicola Gianotti

I regimi B/F/TAF e DTG/3TC sono raccomandati nelle linee guida di terapia nelle PLWH naive e in *switch*. Comprendere i fattori clinici e socio-demografici che determinano lo *switch* ai due regimi è fondamentale quando si confrontano i risultati di studi di *real life*, in quanto le caratteristiche individuali di base potrebbero influenzare l'efficacia.

Lo studio retrospettivo Trio Health HIV Network ha analizzato 6.996 PLWH passate a DTG/3TC (16%) o a B/F/TAF (84%). Il 34% del gruppo DTG/3TC è passato da regimi contenenti DTG (vs 13% gruppo B/F/TAF), il 29% è passato da ABC (vs 6%), il 25% da EVG (vs 33%), il 13% da BIC (vs 0%), il 3% da RAL (vs 5%), tutti con valori $p < .05$.

Le PLWH a cui è stato prescritto DTG/3TC vs B/F/TAF differivano per caratteristiche chiave: correlate ad HIV (soppressione virale al basale, CD4), ad aderenza (età, *payer*) e a tossicità (eGFR al basale, indice di massa corporea, iperlipidemia, ipertensione, osteoporosi, malattie renali, uso di alcol o sostanze, uso precedente di INSTI) (Figura 1).

Questi i predittori primari per la prescrizione di DTG/3TC vs B/F/TAF: uso precedente di INSTI (*odds ratio* [OR]=2.4), CD4 > 200 cellule/mm³ (OR=2.7), eGFR < 60 mL/min/1.73m² (OR=2.2), nessun uso di sostanze (OR=2.8), *payer* (commerciale vs Medicaid OR=1.4), BMI al basale (obeso vs BMI normale OR=1.2).

La prescrizione di B/F/TAF è stata associata a fattori che riflettono parametri clinici più avanzati e una potenziale scarsa aderenza (ad esempio, CD4 < 200 cellule/mm³, uso di sostanze). Al contrario, la prescrizione di DTG/3TC è stata associata a disfunzione renale preesistente e obesità (Figura 2).

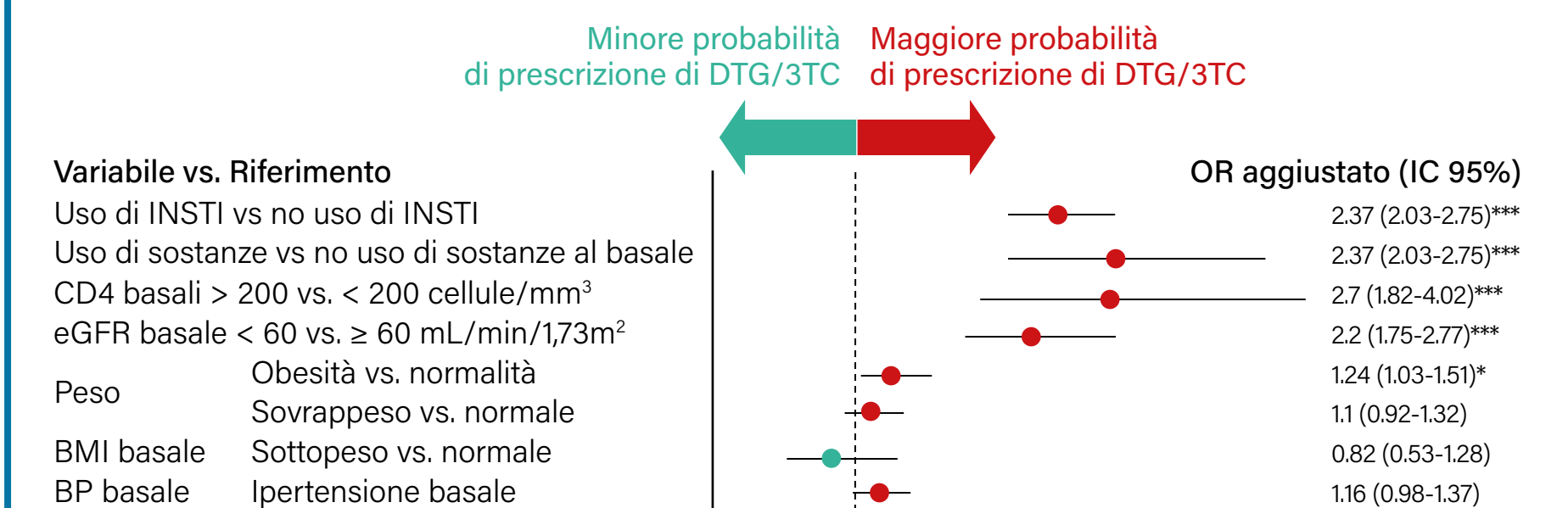
Sebbene entrambi i regimi siano raccomandati dalle linee guida, i clinici potrebbero non percepirli come ugualmente appropriati per tutti gli individui, con implicazioni nell'interpretazione dei dati di *real world*.

Figura 1 Caratteristiche basali relative alla tossicità

Caratteristiche	B/F/TAF (n = 5.884)		DTG/3TC (n = 1.112)		P	
	n	%	n	%		
eGFR (mL/min/1.73m ²)	< 60	365	6	152	15	< 0.001
	60-89	1.934	35	457	44	< 0.001
	90+	3.225	58	436	42	< 0.001
Abuso di alcol	359	6	39	4	4	< 0.05
Diabete	275	5	72	6	6	< 0.05
HBV	146	2	10	1	1	< 0.05
Dislipidemia	948	16	308	28	28	< 0.001
Iperensione	1.455	25	377	34	34	< 0.001
Osteoporosi	111	2	42	4	4	< 0.001
Malattia renale	179	3	113	10	10	< 0.001
Fumo	888	15	131	12	12	< 0.05
Abuso di sostanze	585	10	53	5	5	< 0.001
Uso precedente di INSTI	661	59	2.103	36	36	< 0.05

Sax I, et al. CROI 2023, Poster 532

Figura 2 Caratteristiche associate alla prescrizione di DTG/3TC vs B/F/TAF



*P < 0.05; ***P < 0.001
Sax I, et al. CROI 2023, Poster 532

Messaggi chiave

Sono state riscontrate molte differenze significative nelle caratteristiche individuali tra le PLWH che passano a DTG/3TC o a B/F/TAF, che devono essere tenute in considerazione quando si valuta l'efficacia di questi regimi negli studi osservazionali

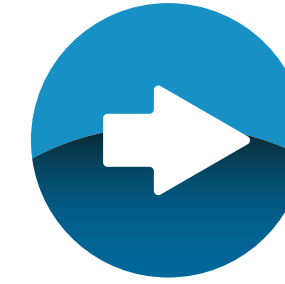
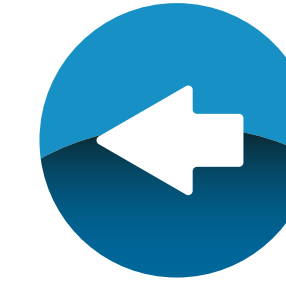
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



0685

Recovery of bone mass in women on Depo-Provera and TDF-based ART switched to B/FTC/TAF

Kiweewa Matovu F et al.

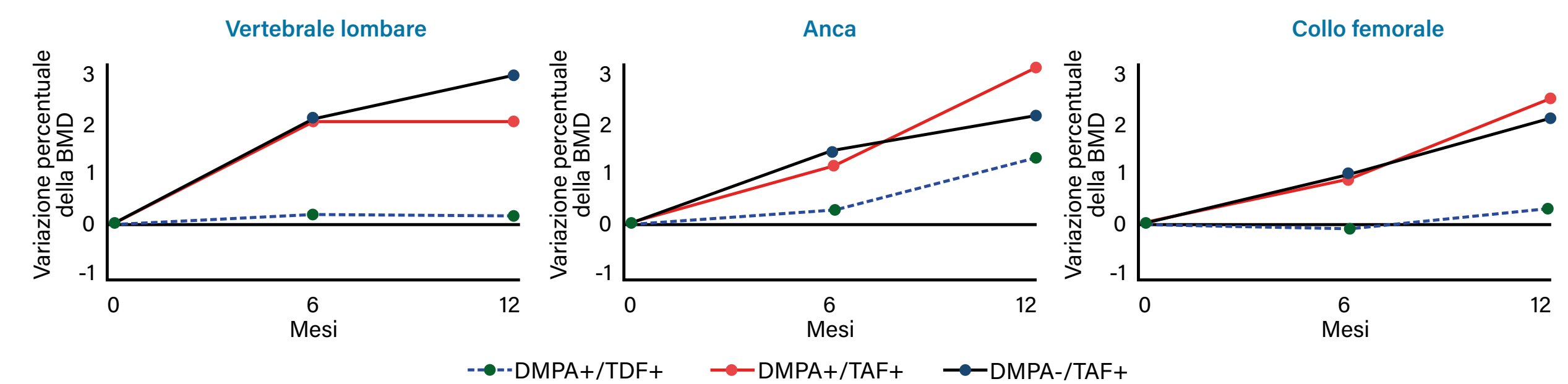


Ridurre il rischio di comorbidità ossea

Nicola Gianotti

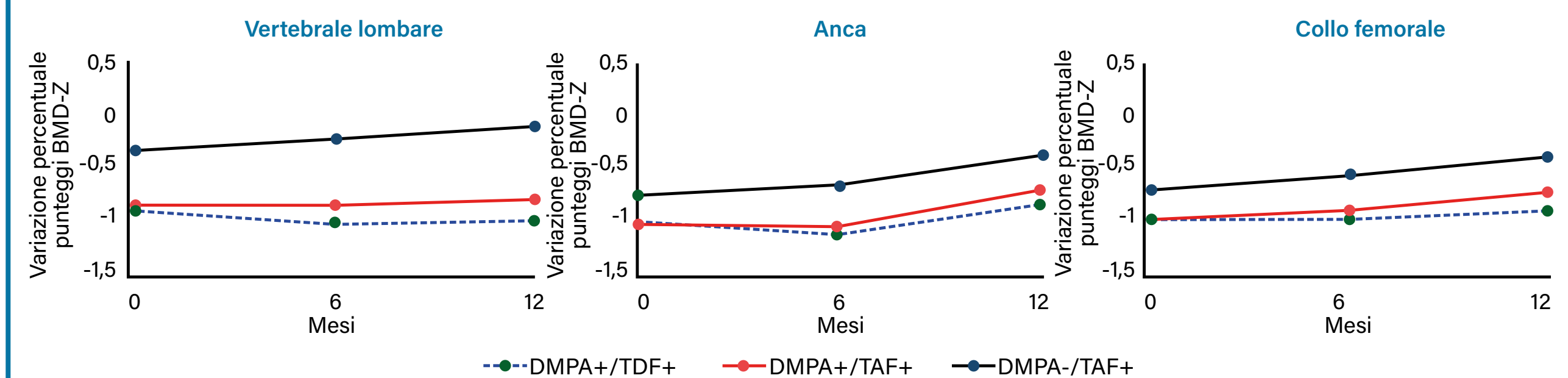
Lo studio BONE: CARE aveva riscontrato che nelle donne con HIV in terapia con TDF l'uso concomitante del contraccettivo depot-medrossiprogesterone acetato (DMPA IM, Depo-Provera) ha comportato un raddoppio della perdita di BMD. Questo studio ha determinato la eventuale ripresa della BMD a seguito dello *switch* a B/F/TAF in donne in TDF e DMPA IM e in donne in TDF e che usavano contraccettivi non ormonali. Entrambi i gruppi che sono passati a B/F/TAF hanno avuto un miglioramento significativo nella variazione media della BMD dopo lo *switch* (Figura 1). Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi TAF, tranne che a livello lombare vertebrale; differenze in % nella BMD media [-0.011% (-0.020, -0.001)] $p=0.029$ a livello lombare vertebrale; 0.254% (1.022, 0.515)), $p=0.516$ a livello dell'anca; e -0.277% (-1.361, 0.806), $p=0.615$ al collo femorale]. Le utilizzatrici di DMPA avevano punteggi BMD-Z medi più bassi al basale e questi sono rimasti più bassi rispetto alle non utilizzatrici di DMPA (Figura 2) a livello lombare vertebrale -0.805 (-1.017, -0.593) vs -0.131 (-0.321, 0.059), a livello dell'anca -0.835 (-1.050, -0.620) vs -0.432 (-0.639, -0.225), e a livello del collo femorale -0.794 (-0.900, -0.590) vs -0.428 (-0.650, -0.206), $p \leq 0.021$. Il passaggio da una ART contenente TDF a B/F/TAF si è associato ad un miglioramento significativo della BMD media. Chi utilizzava DMPA aveva punteggi BMD-Z più bassi.

Figura 1 Variazione media percentuale della BMD



Kiweewa Matovu F et al. CROI 2023, abs#0685

Figura 2 Variazione media percentuale dei punteggi BMD-Z



Kiweewa Matovu F et al. CROI 2023, abs#0685

Messaggi chiave

Nelle donne con HIV in terapia ART contenente TDF, il passaggio a B/F/TAF è stato associato a un miglioramento significativo della variazione media percentuale della BMD, sottolineando il ruolo promettente di TAF nel ridurre al minimo il rischio di tossicità ossea

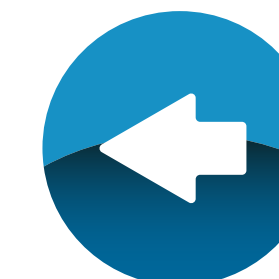
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P675

Randomized clinical trial of transgender women switching to B/F/TAF (MOBETTA Trial)

Hyatt AN et al.



I primi dati randomizzati in una popolazione difficile da seguire

Nicola Gianotti

Le donne *transgender* (TW) sono colpite in modo sproporzionato dall'HIV e hanno un'alta prevalenza di fattori di rischio modificabili per le malattie cardiovascolari (CVD): HIV, la terapia antiretrovirale (ART) e la terapia ormonale per l'affermazione del genere (GAHT) sono state associate ad un'alterazione della composizione corporea, ad anomalie delle vie infiammatorie e della coagulazione e a disturbi cardiometabolici.

Lo studio in aperto, di fase IIb, randomizzato, ha valutato la sicurezza e la tollerabilità dello *switch* a B/F/TAF rispetto al proseguimento dell'attuale ART in donne con HIV *transgender* in terapia GAHT. Le 21 partecipanti sono state randomizzate 1:1 a passare immediatamente dall'attuale ART a B/F/TAF (braccio A, n=12) o a continuare l'attuale ART (braccio B, n=9), per 48 settimane. L'età media dei due gruppi era di 44 anni, l'11% del gruppo B presentava diabete, la dislipidemia era presente nel 50% e nel 79% dei gruppi A e B. Nel gruppo B il BMI era superiore.

I due gruppi erano simili per uso pregresso di INSTI e NNRTI, solo il gruppo A aveva usato in precedenza PI, ABC rispettivamente l'8% ed il 44% e TDF il 25% e l'11% (Figura 1).

Alla settimana 48, il 91% delle partecipanti nel braccio A e l'89% di quelle nel braccio B presentavano un HIV-1 RNA <50 copie/mL (Figura 2). Non si sono verificati eventi clinici o di laboratorio di grado ≥ 3 correlati al farmaco in studio.

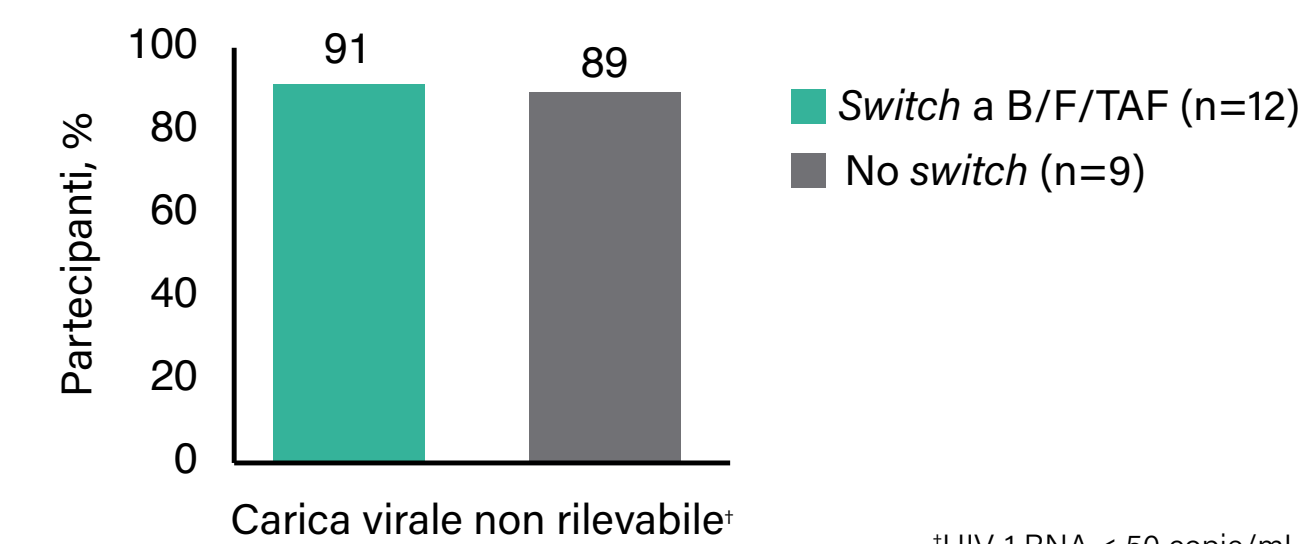
Il passaggio a B/F/TAF ha comportato piccoli aumenti della massa grassa totale, a livello del tronco e degli arti e aumento della BMD a livello dell'anca. Le concentrazioni di ormoni sessuali non sono risultate correlate al contenuto di grasso epatico, alla *stiffness* epatica o alla BMD in nessuno dei due gruppi. Non si sono verificati cambiamenti significativi nei biomarcatori in entrambi i gruppi dopo 48 settimane.

Figura 1 Studio MOBETTA su donne transgender che passano a B/F/TAF: caratteristiche basali

Caratteristica*	Switch a B/F/TAF (n=12)	No switch (n=9)
Età, anni	44 (36, 56)	48 (44,50)
Diabete mellito	0	11
Dislipidemia	50	78
BMI, kg/m ²	27 (25, 30)	30 (27, 33)
Regime ART		
Basato su INSTI	67	67
Basato su NNRTI	25	33
EFV	8	11
Basato su PI (ATV)	8	0
TAF	67	44
ABC	8	44
TDF	25	11

*I dati sono espressi in mediana (IQR) o frequenza (%)
Hyatt AN, et al. CROI 2023, Poster 675

Figura 2 Outcome della terapia alla settimana 48



*HIV-1 RNA < 50 copie/mL
Hyatt AN, et al. CROI 2023, Poster 675

Messaggi chiave

Nel primo studio randomizzato su donne con HIV *transgender* in GAHT, lo *switch* a B/F/TAF è risultato sicuro e metabolicamente neutro. Sono necessari studi più ampi per ottimizzare la ART per le donne *transgender* in GAHT e per analizzare le sottili differenze tra i regimi ART, in particolare le differenze tra gli INSTI

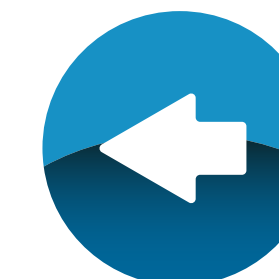
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P498

Estradiol concentrations in trans women on INSTI

Loutfy M et al.

Il timore di interazioni farmacologiche negative tra la terapia ormonale femminilizzante (FHT) e la ART può essere una barriera all'accettazione dell'ART nelle donne *transgender* con HIV. Lo studio clinico trasversale, a gruppi paralleli, monocentrico, ha misurato le concentrazioni sieriche di estradiolo in donne *transgender* con HIV che assumono FHT e ART a base di INSTI rispetto a donne *transgender* senza HIV che assumono FHT (almeno 2 mg/die di 17-beta estradiolo orale più una forma di terapia antiandrogena), senza aver cambiato farmaco per almeno un mese prima dell'inclusione nello studio. Le donne con HIV dovevano essere in trattamento ART soppressivo (HIV RNA < 50 copie/mL in 2 occasioni a distanza di almeno 3 mesi); il regime ART poteva includere qualsiasi INSTI.

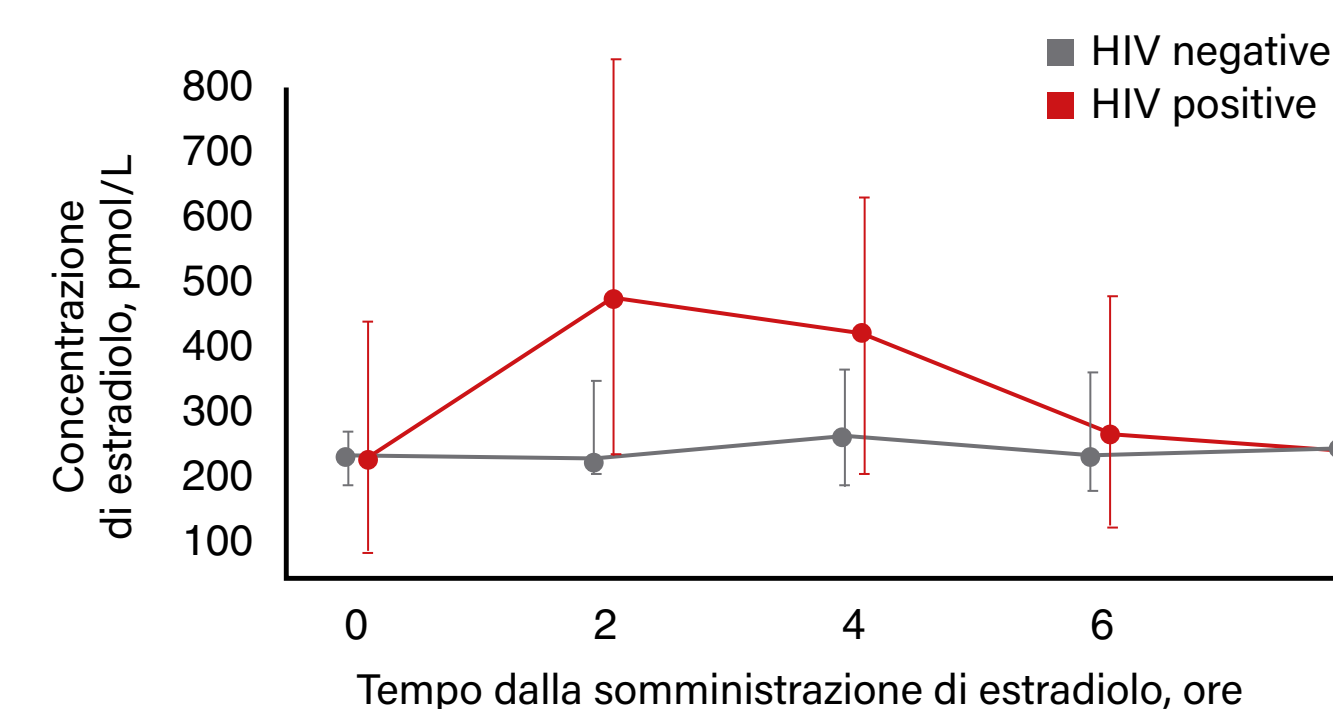
Tra le donne *transgender* con HIV la durata mediana (IQR) dell'HIV era di 9.5 (5.0, 23.0) anni, 6 assumevano B/F/TAF, 2 DTG/ABC/3TC. Le partecipanti assumevano FHT da una mediana di 4 anni (IQR: 2, 8).

La dose mediana di estradiolo orale era di 4 mg (range 2-6 mg). Le terapie antiandrogene (alcune multiple) includevano spironolattone (n=8), orchietomia (n=6), ipogonadismo centrale (n=1) e ciproterone (n=1). Tre partecipanti assumevano progesterone.

Le concentrazioni di estradiolo sono risultate simili tra le donne *transgender* con HIV che ricevevano B/F/TAF o DTG/ABC/3TC (n=8) e le donne *transgender* senza HIV (n=7) (Figura 1): 11 (73%) partecipanti avevano concentrazioni *target* di estradiolo comprese tra 200 e 735 pmol/L (54-200 pg/mL) alla C4h (75% tra le donne con HIV e 71% tra quelle senza HIV).

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di C_{max} , T_{max} o AUC di estradiolo. La AUC (pmol*h/L [mediana (Q1, Q3); p = 0.34] è stata pari a 2.839 (2.177, 5.027) nelle donne con HIV e a 1.950 (1.629, 2.380) nelle donne senza HIV.

Figura 1 Concentrazioni di estradiolo nelle donne *transgender* con HIV in terapia con INSTI rispetto a quelle senza HIV



Loutfy M, et al. CROI 2023, Poster 498

Messaggi chiave

Nelle donne *transgender* che assumono FHT, le concentrazioni di estradiolo sono risultate simili tra le donne con HIV che assumevano regimi ART a base di INSTI non potenziati (B/F/TAF o DTG/ABC/TC) e le donne senza HIV, con una C_{max} leggermente più alta (statisticamente non significativa) tra quelle con HIV: questo dato suggerisce una bassa probabilità di interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti tra FHT e ART a base di INSTI

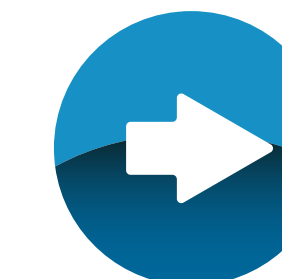
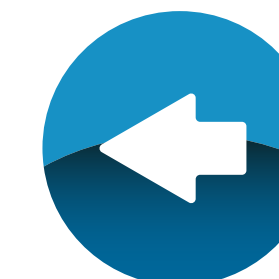
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P783

Pharmacokinetics and virological outcomes of bictegravir in pregnancy and *postpartum*

Powis KM et al.

Esistono dati limitati sulla farmacocinetica (PK) di bictegravir in gravidanza. Lo studio IMPAACT 2026, prospettico multicentrico di fase IV, non randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, sulla PK degli antiretrovirali in donne in gravidanza con HIV, ha descritto la PK dell'inibitore dell'integrasi bictegravir in gravidanza rispetto al *postpartum* e gli esiti clinici associati.

Il campionamento intensivo della PK allo *steady state* nelle 24 ore dopo la somministrazione di bictegravir orale 50 mg una volta al giorno è stato eseguito durante il 2° e 3° trimestre (2T, 3T) di gravidanza e nelle 6-12 settimane *postpartum* (PP).

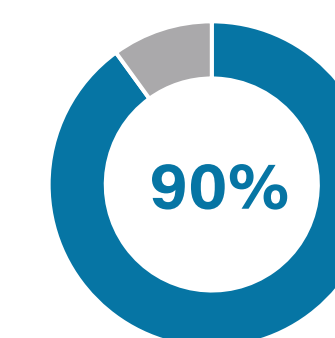
Nello studio 27 coppie madre-neonato sono state arruolate tra il 1° settembre 2021 e il 27 ottobre 2022; 12 (44%) nel 2° trimestre di gravidanza e 15 (56%) nel 3° trimestre, con un *follow-up* in corso e dati disponibili fino al 30 gennaio 2023. Tra le partecipanti 15 (68%) erano nere, 4 (18%) bianche, 2 (9%) asiatiche e 1 (5%) indiana d'America/nativa dell'Alaska. Rispetto ai dati *postpartum* accoppiati, l' AUC_{tau} di bictegravir è stata inferiore del 49% e del 56% e la C_{max} è stata inferiore del 39% e del 50% rispettivamente alle visite del 2° e del 3° trimestre.

Sei (60%) e 13 (62%) partecipanti nel 2T e nel 3T, rispettivamente, avevano un' AUC_{tau} di bictegravir inferiore al 10° percentile per gli adulti non in gravidanza (58.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$), mentre nessuna AUC_{tau} di bictegravir in PP era inferiore al *target* (Figura 1).

Il 90% delle partecipanti era soppressa al momento del parto. Nessuna partecipante con un' AUC_{tau} di bictegravir in gravidanza inferiore al 10° percentile aveva una carica virale rilevabile. Solo una donna ha avuto una carica virale > 200 copie/mL in tutte le visite. Tutte le concentrazioni C_{24} sono state al di sopra del valore stimato dell' EC_{95} aggiustate per il legame alle proteine di BIC, pari a ~0,162 mcg/mL. Sono stati segnalati sette eventi avversi di grado 3 (preeclampsia (2), anemia (2), infezione della ferita post-operatoria, dolore da ernia e proteinuria). Non è stata confermata l'acquisizione dell'HIV da parte di nessun neonato alla data del 25 gennaio 2023.

Figura 1 Parametri PK di bictegravir in gravidanza

Mediana (IQR)	2° trimestre (n = 10)	3° trimestre (n = 21)	Postpartum (n = 11)
AUC_{tau} , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$	53.4 (49.4, 70.3)	51.8 (38.8, 66.9)	126.0 (80.3, 140.0)
C_{24} , $\mu\text{g}/\text{mL}$	1.13 (0.59, 1.37)	1.01 (0.69, 1.21)	3.30 (1.81, 3.78)
$T_{1/2}$, h	11.2 (9.6, 11.7)	11.3 (9.4, 12.0)	18.3 (15.2, 22.8)
C_{max} , $\mu\text{g}/\text{mL}$	4.02 (3.69, 4.90)	3.70 (3.07, 4.66)	8.18 (6.40, 9.39)



90% delle partecipanti aveva ottenuto la virosoppressione al momento del parto

Powis KM, et al. CROI 2023, Poster 783

Messaggi chiave

L'esposizione totale a bictegravir è stata inferiore in gravidanza rispetto al *postpartum*, ma tutte le concentrazioni C_{24} erano superiori al valore stimato di EC_{95} aggiustato per il legame alle proteine di bictegravir, pari a ~0,162 mcg/mL, il 90% delle partecipanti allo studio era soppressa al momento del parto

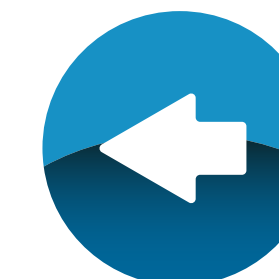
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P830

B/F/TAF in French children: frequent viral failure but rare acquired resistance

Frangé P et al.



La protezione della barriera genetica di B/F/TAF

Nicola Gianotti

Questo studio *real life* mirava a fornire dati a lungo termine sul rischio di fallimento virologico (e di resistenza genotipica acquisita) nei bambini/adolescenti che ricevevano B/F/TAF mentre erano seguiti all'ospedale Necker di Parigi. Lo studio retrospettivo monocentrico è stato condotto su 60 pazienti consecutivi, che hanno ricevuto B/F/TAF nel 2019-2022. Il fallimento virologico è stato definito come il mancato raggiungimento di una *viral load* plasmatica inferiore a 50 copie/ml entro 3 mesi dall'inizio di B/F/TAF o come il verificarsi di un *rebound* virale superiore a 50 copie/ml.

Al basale, la maggior parte dei soggetti era ART-*experienced* (dolutegravir 85%), nell'84.6% dei partecipanti non erano presenti RAM nel gene dell'integrasi prima dell'inizio di B/F/TAF, l'età mediana era di 11 anni, il 21% aveva una carica virale > 50 copie/ml (Figura 1). La percentuale di soggetti virologicamente soppressi al basale era pari al 65%, durante lo studio il fallimento virologico è stato frequente (38.3%) ma l'81.7% dei bambini aveva una carica virale < 50 copie/mL all'ultima visita (con rinforzo dell'aderenza, senza cambio di ART) (Figura 2).

Non si è registrata nessuna comparsa di RAM nei partecipanti con fallimento virologico nonostante una lunga durata della viremia durante il trattamento (mediana [IQR]: 7.5 [6-23] mesi). Nella maggior parte dei bambini/adolescenti *experienced*, B/F/TAF ha ridotto il carico di pillole rispetto al regime precedente, che comprendeva pillole multiple (61%) o sciroppi (30%), dosaggi due volte al giorno (43%) e/o pillole di dimensioni maggiori (4%).

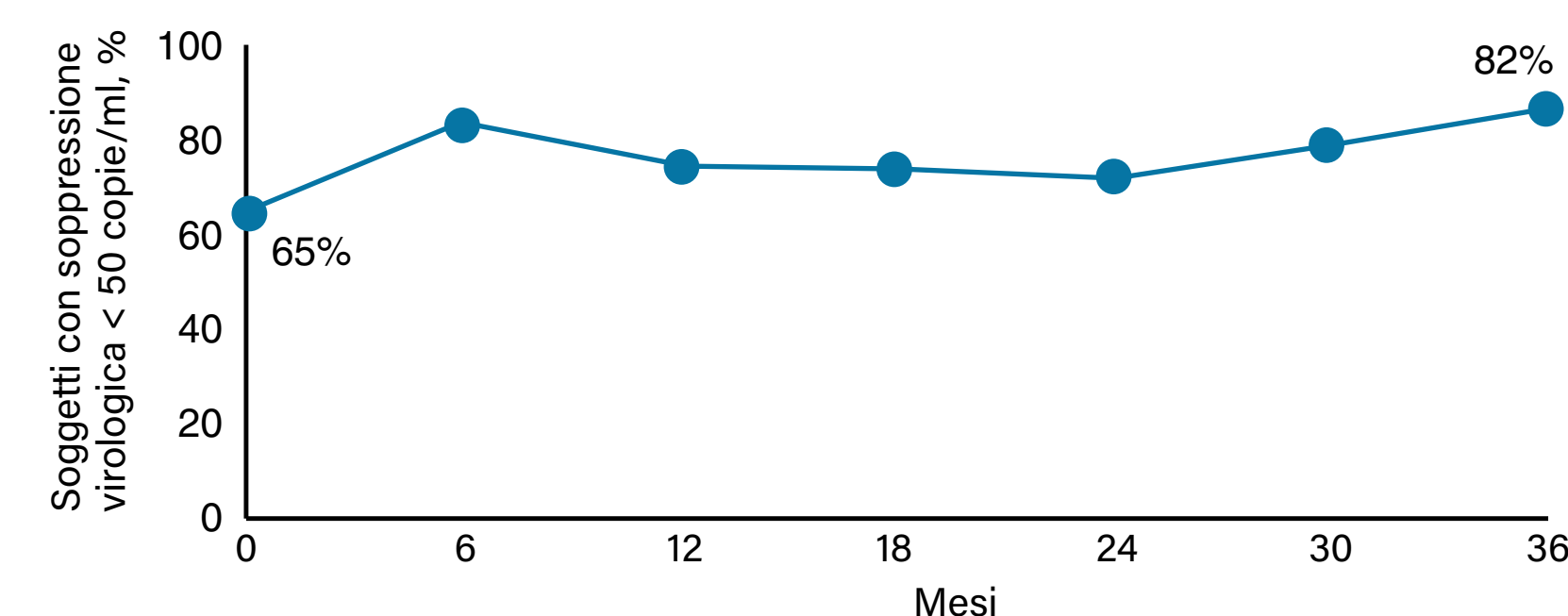
Per la sua buona tollerabilità, l'elevata barriera genetica alla resistenza e il ridotto carico di pillole, B/F/TAF potrebbe essere particolarmente utile nella popolazione pediatrica, in cui il rischio di scarsa aderenza al trattamento è elevato.

Figura 1 Studio osservazionale di *real world*

Caratteristiche dei bambini/adolescenti		Totale (N=60)
Storia terapeutica	Precedente esposizione alla ART, n (%)	56 (93.3)
	Precedente esposizione a DTG e/o EVG/c, n (%)	51 (85.0)
RAM nel gene dell'integrasi prima dell'inizio di B/F/TAF	Nessuna, n (%)	44 (84.6)
	L74I, n (%)	5 (9.6)
	E157Q, n (%)	3 (5.8)
Caratteristiche al momento dell'inizio di B/F/TAF	Età, anni, mediana (IQR)	11.1 (8.9-14.4)
	Soggetti con pVL ≥ 50 copie/mL, n (%)	21 (35.0)
	Conta dei CD4, cellule/mm ³ , mediana (IQR)	787 (540-1,131)
GSS cumulativo del regime B/F/TAF*	2, n (%)	13 (23.6)
	> 2, n (%)	42 (76.4)

Frangé P, et al. CROI 2023, Poster 830

Figura 2 Percentuale di bambini/adolescenti in soppressione virologica



Frangé P, et al. CROI 2023, Poster 830

Messaggi chiave

B/F/TAF è stato efficace, ben tollerato e ha dimostrato un'elevata barriera genetica alla resistenza nei bambini e negli adolescenti con HIV

I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV

Altri studi di ART

P829

Six-month outcome of F/TAF + cobicistat-boosted darunavir in children 14 to < 25 kg

Mujuru HA et al.

Sebbene le attuali linee guida dell'OMS raccomandino un regime antiretrovirale basato su INSTI con NRTI come *backbone* come trattamento di prima linea nei bambini e negli adolescenti con HIV, alcuni soggetti possono sviluppare tossicità associata agli INSTI, resistenza ai farmaci e, in ultima analisi, fallimento del trattamento.

Esistono dati limitati sul profilo farmacocinetico (PK), sulla sicurezza e sull'efficacia di F/TAF in combinazione con PI potenziati nei bambini piccoli: GS-US-216-0128 è uno studio multicentrico, in aperto, di fase 2/3 che valuta la PK, la sicurezza e l'efficacia di F/TAF + ATV o DRV potenziati con COBI (ATV/c e DRV/c, rispettivamente) in soggetti pediatrici con HIV virologicamente soppressi.

Al CROI è stata presentata un'analisi *ad interim* per valutare la PK, la sicurezza e l'efficacia di F/TAF + DRV/c in bambini virologicamente soppressi di età ≥ 3 anni e di peso compreso tra 14 e < 25 kg della coorte 3 dello studio, che hanno ricevuto COBI 90 mg + F/TAF 120/15 mg (+ATV o DRV) (Figura 1).

In totale sono stati analizzati 9 bambini, l'età mediana dei partecipanti era di 4 anni, la conta di CD4 di 1237 cellule/mm³, la percentuale mediana di CD4 41.0 (35,42), il valore mediano di eGFR_{sw} di 166 ml/min/1.73m². La durata mediana (Q1, Q3) dell'esposizione è stata di 66 settimane (63, 72).

Figura 1 Disegno dello studio GS-US-216-0128

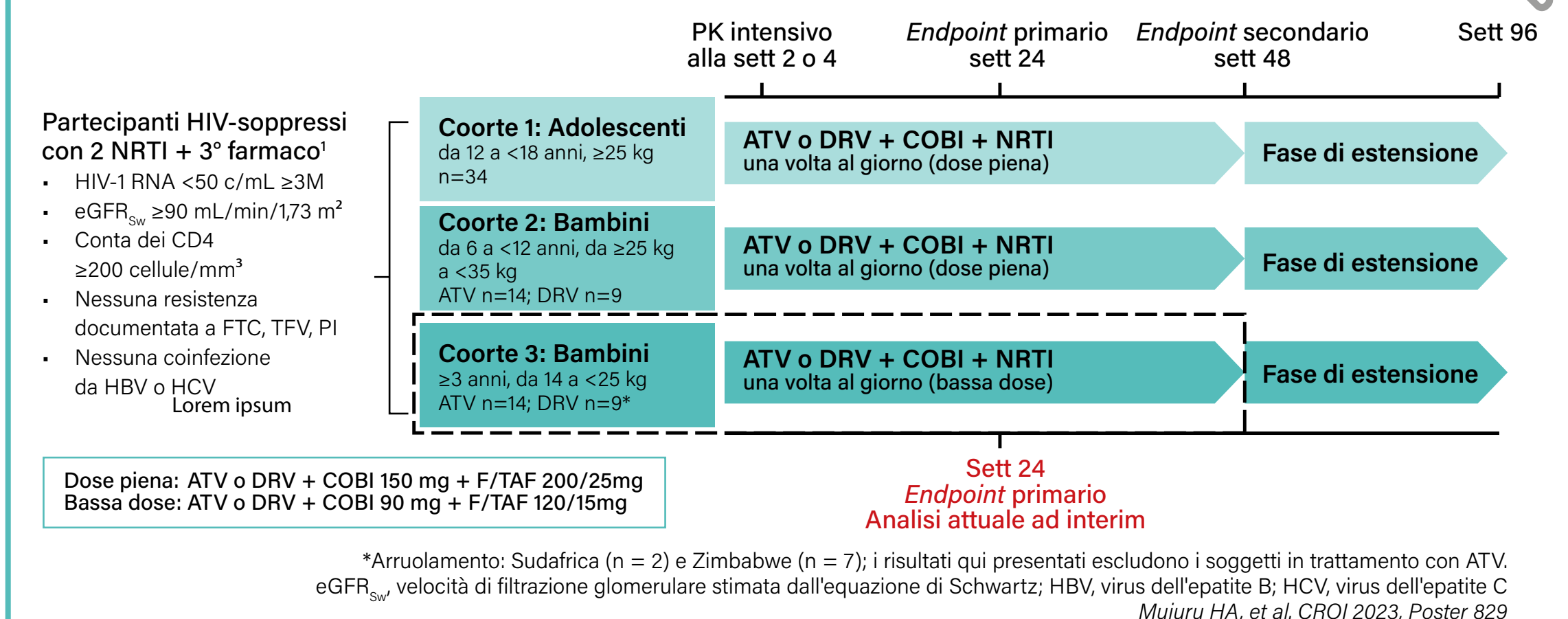
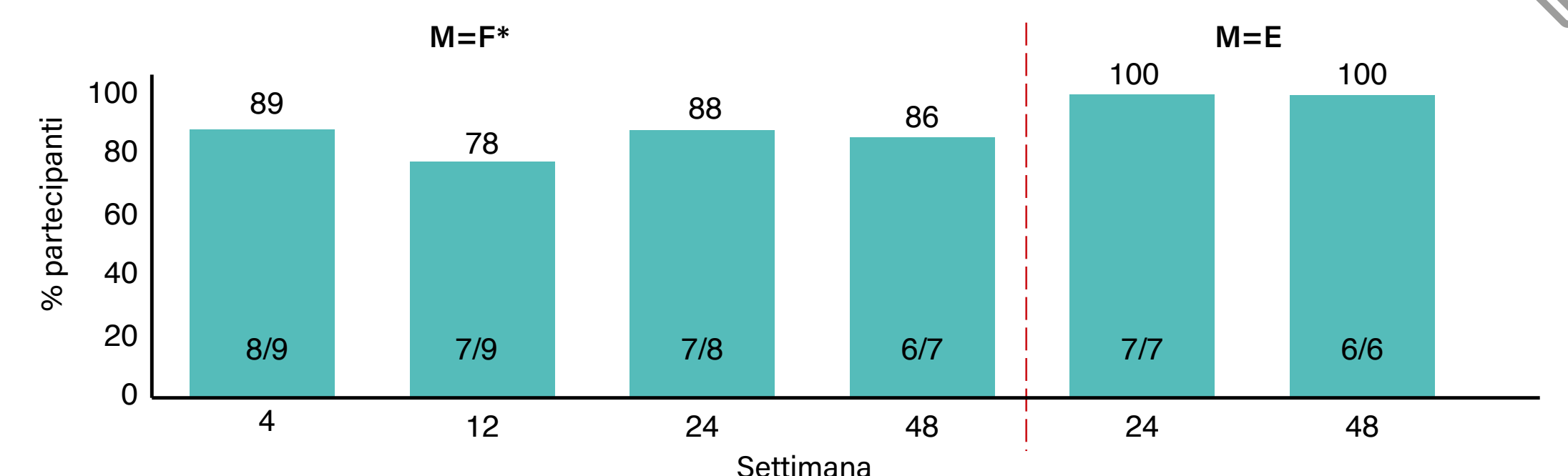
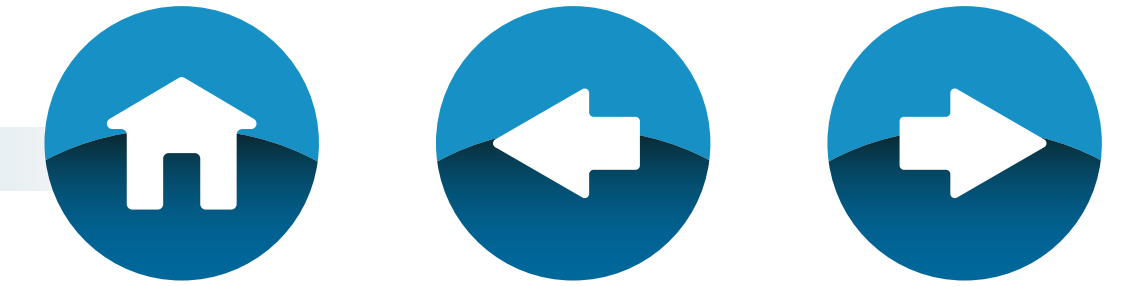


Figura 2 Outcome virologico: HIV-RNA < 50 copie/ml



*L'analisi Snapshot FDA non è stata utilizzata in questa analisi perché non tutti i partecipanti hanno completato le settimane 24 e 48. M=E, mancante = escluso; M=F, mancante = fallimento
Mujuru HA, et al. CROI 2023, Poster 829



ALTRI STUDI DI ART

Six-month outcome of F/TAF + cobicistat-boosted darunavir in children 14 to < 25 kg *Mujuru HA et al.*

L'analisi *ad interim* ha evidenziato che le esposizioni a DRV, COBI, FTC, TAF e TFV rientravano nell'intervallo di esposizioni osservate negli studi sugli adulti. La terapia F/TAF + DRV/c ha mantenuto la soppressione virologica fino a 48 settimane di trattamento. Tutti i fallimenti all'analisi M=F erano dovuti a dati mancanti. Nell'analisi M=E la soppressione virale è stata del 100% in tutti i punti temporali (**Figura 2**).

La conta mediana dei CD4 è diminuita di 131 cellule/mmc dal basale alla settimana 48; tuttavia, la percentuale di CD4 è aumentata del 2.5%.

Il regime F/TAF + DRV/c è stato ben tollerato senza sviluppo di eventi avversi gravi o eventi avversi che hanno portato all'interruzione o al decesso. Le variazioni dell'eGFR rispetto al basale erano coerenti con l'effetto noto di cobicistat sulla *clearance* tubulare della creatinina tramite l'inibizione di OCT2. Con F/TAF + DRV/c non sono stati segnalati casi di tubulopatia renale prossimale o interruzioni dovute ad eventi avversi renali (**Figura 3**).

Figura 3 Dati di sicurezza alla settimana 48

N (%)	Coorte 3 (n=9)
Qualsiasi evento avverso	9 (100)
Evento avverso correlato allo studio	2 (22)
Eventi avversi di grado 3 o 4	0
Eventi avversi gravi	0
Eventi avversi che hanno determinato interruzione del farmaco	0
Anomalie di laboratorio di grado 4 o 4	1 (11)

Mujuru HA, et al. CROI 2023, Poster 829

Messaggi chiave

I dati preliminari ottenuti in bambini con HIV di età ≥ 3 anni e di peso compreso tra 14 e < 25 kg, virologicamente soppressi, supportano il proseguimento della valutazione di F/TAF come NRTI in combinazione con DRV/c per il trattamento dei bambini con HIV di questa fascia di età

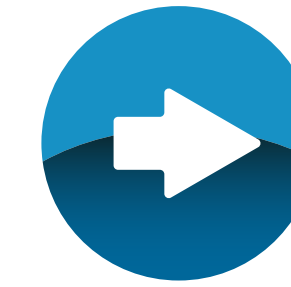
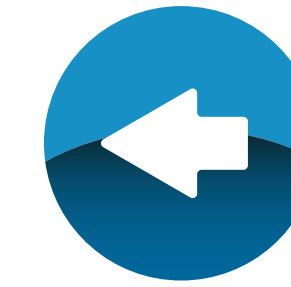
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P574

Efficacy of 3TC+DTG vs 3-drug regimens in virologically-suppressed PLWH

Borghetti A et al.

La duplice terapia (2DR) lamivudina e dolutegravir è raccomandata sia come regime di prima linea sia come *switch* e, nell'ambito dell'ottimizzazione dopo il controllo virologico, viene spesso utilizzata al di fuori dei criteri di selezione degli studi randomizzati, in pazienti con precedenti fallimenti virologici (FV) e mutazioni associate alla resistenza (RAM), con risultati poco chiari. Negli studi osservazionali, solo le persone con una lunga durata di soppressione virologica vengono considerate per il passaggio ad una 2DR, ma questi pazienti potrebbero rappresentare una popolazione più selezionata, a minor rischio di FV.

L'analisi sul *database* ARCA ha fornito una stima imparziale dell'efficacia della 2DR rispetto alla triplice (3DR) nella pratica clinica. PLWH in terapia con una 3DR con PI o NNRTI, che passavano a una 3DR a base di DTG o a una 2DR con 3TC + DTG sono state seguite dal primo HIV RNA <50 copie/mL (basale) fino al FV (2 HIV RNA consecutivi ≥ 50 copie/mL o un HIV RNA ≥ 200 copie/mL). Dopo aver stabilito in 3 anni il tempo massimo di soppressione virologica dopo il quale si supponeva un vantaggio in termini di successo virologico per le PLWH in 2DR, sulla base dei dati della letteratura, le PLWH che passavano a 2DR entro 3 anni sono state assegnate al braccio "trattamento", e le PLWH che passavano a 2NRTIs + DTG (o alla 2DR dopo 3 anni) al braccio "controllo". A ogni partecipante è stata assegnata anche la strategia opposta e censurata al momento della deviazione da tale strategia. Per ogni partecipante è stata stimata l'*inverse-probability of censoring weight* (IPCW). È stato quindi eseguito un modello di regressione di Cox per ottenere una stima imparziale dell'effetto esercitato sul fallimento virologico dalla 2DR rispetto alla 3DR da diverse variabili.

L'analisi è stata condotta su 626 PLWH (204 in 2DR, 422 in 3DR; 73% uomini, età media 44 anni). La durata media della soppressione virologica è stata di 5 e 4 anni prima del passaggio alla 2DR e alla 3DR a base di DTG, rispettivamente. Complessivamente, 41 FV (10 con 2DR, 31 con 3DR) si sono verificati dopo un tempo medio di 2.2 e 1.6 anni rispettivamente. Il modello di Cox ponderato per la probabilità inversa ha indicato un rischio simile di FV tra 2DR e 3DR in assenza di RAM ma un rischio più elevato di fallimento virologico per 2DR in presenza di M184V/I (Figura 1).

Figura 1 Regressione di Cox aggiustata per IPCW in base a durata di soppressione virologica

Variabile	aHR (IC95%)	P
6 mesi		
3DR no RAM	Rif.	Rif.
3DR e M184V/I, no TAMs	2.46 (0.84-7.15)	0.099
2DR no RAM	0.89 (0.30-2.64)	0.826
2DR e M184V/I, no TAM	7.53 (1.63-34.73)	0.010
24 mesi		
3DR no RAMs	Rif.	Rif.
3DR e M184V/I, no TAMs	1.72 (0.51-5.77)	0.379
2DR no RAM	0.97 (0.44-2.13)	0.930
2DR e M184V/I, no TAM	9.18 (2.08-40.46)	0.003

*Stratificati come: TAM senza M184V/I, M184V/I e nessuna TAM, TAM più M184V/I, altre mutazioni agli NRTI. 2DR, regime a due farmaci; 3DR, regime a tre farmaci; aHR, hazard ratio aggiustato; DT, doppia terapia; IPCW, ponderazione inversa della probabilità di censura; TAM, mutazione dell'analogo della timidina; Borghetti A, et al. CROI 2023, Poster 574

Messaggi chiave

La 2DR 3TC + DTG ha ottenuto gli stessi risultati della 3DR come regime di mantenimento nelle PLWH; rispetto a una 3DR completamente attiva, le mutazioni archiviate associate a resistenza (in particolare M184V/I) mostrano un impatto maggiore sull'efficacia della 2DR rispetto a quella della 3DR

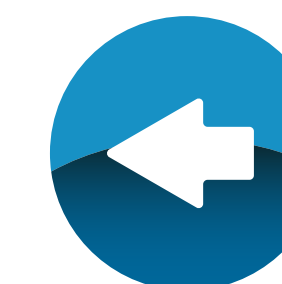
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P774

Antepartum weight change and adverse pregnancy outcomes in pregnant women living with HIV

Brummel S et al.

Lo studio IMPAACT 2010 (VESTED) coinvolge donne con HIV in gravidanza, randomizzate a 14-28 settimane di età gestazionale (GA) a DTG + FTC/TAF vs DTG + FTC/TDF vs EFV/FTC/TDF.

In questa analisi esplorativa, è stato valutato se la variazione di peso *antepartum* fosse un mediatore delle differenze tra i bracci negli esiti avversi della gravidanza.

È stato utilizzato un esito avverso di gravidanza composito: nati morti (GA ≥ 20 settimane), parto spontaneo pretermine (GA < 37 settimane) o prematurità ($< 10^{\circ}$ percentile).

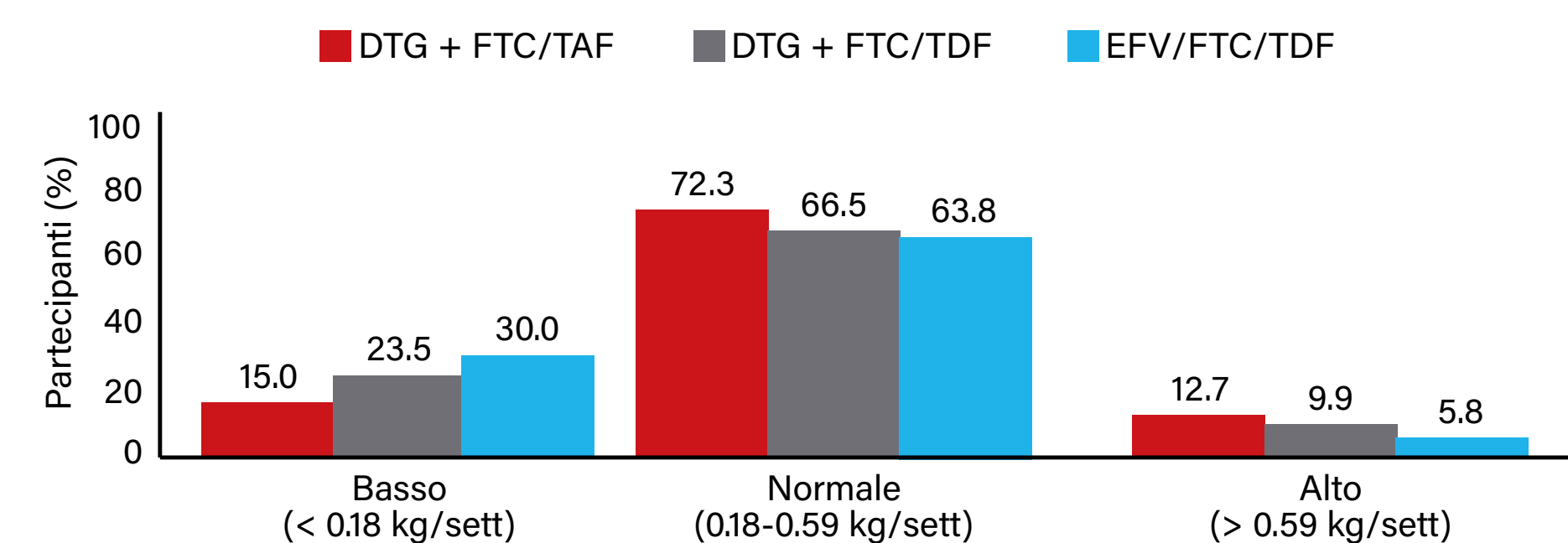
Sono state randomizzate 643 partecipanti: 217 nel braccio DTG + FTC/TAF, 215 nel braccio DTG + FTC/TDF e 211 nel braccio EFV/FTC/TDF.

I valori mediani erano: GA 21,9 settimane, HIV RNA 903 copie/mL, conta dei CD4 466 cellule/mm³ e BMI 25 kg/m². La percentuale di pazienti con esito avverso della gravidanza è risultata diversa tra i bracci: più bassa in DTG + FTC/TAF (24%) vs. EFV/FTC/TDF e DTG + FTC/TDF (entrambi 33%). Un aumento di peso inferiore all'atteso (per donne gravide non HIV positive) è stato più frequente per EFV/FTC/TDF (30%) e DTG + FTC/TDF (24%) rispetto a DTG + FTC/TAF (15%) (Figura 1).

Un aumento di peso *antepartum* inferiore all'atteso (< 0.18 kg/settimana) è risultato associato ad un rischio più elevato di esiti avversi della gravidanza rispetto ad un aumento di peso normale (HR: 1.4, IC 95%: 1.04, 2.00).

In termini di differenze tra i bracci negli esiti avversi della gravidanza rispetto al braccio DTG + FTC/TAF, la percentuale delle differenze di rischio di esiti avversi della gravidanza mediate dalla variazione di peso è stata del 31% per quanto riguarda EFV/FTC/TDF e dell'11% per quanto riguarda DTG + FTC/TDF e non è risultata significativamente diversa dopo l'aggiustamento.

Figura 1 Aumento di peso *antepartum* basso, normale e alto per gruppo di trattamento



*L'analisi di mediazione causale è stata utilizzata per separare l'effetto stimato del gruppo di studio sul rischio degli esiti compositi della gravidanza in due effetti (effetto mediato dalla variazione di peso, modellato in modo continuo, ed effetto non mediato dalla variazione di peso, modellato come esito binario).
Brummel S, et al. CROI 2023, Poster 774

Messaggi chiave

Un basso aumento di peso *antepartum* è stato associato allo sviluppo di esiti avversi della gravidanza. Fino a un terzo delle differenze osservate negli esiti avversi della gravidanza tra i bracci randomizzati sembra essere mediato dalla variazione di peso correlata alla ART

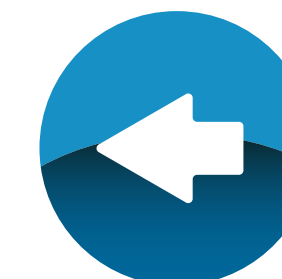
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



Update su lenacapavir

Molte ed interessanti le presentazioni dell'utilizzo del nuovo inibitore del capsido in *setting* clinici diversi: dagli studi clinici condotti nei pazienti con HIV HTE e naive, ai modelli farmacologici basati sulla sua *forgiveness*, all'impiego nelle nuove strategie terapeutiche in combinazione con anticorpi neutralizzanti diretti contro HIV



P523

Lenacapavir in heavily treatment-experienced PLWH

Ogbuagu O et al.



Conferme nei pazienti con opzioni terapeutiche limitate

Stefano Bonora

CAPELLA è uno studio di fase 2/3 in corso in PLWH HTE (*highly treatment experienced*) e viremiche con il loro attuale regime, infette con un virus HIV *multidrug resistant* (MDR), trattate con il nuovo inibitore del capsido lenacapavir (LEN).

Nella coorte randomizzata (coorte 1) dello studio, i partecipanti sono stati assegnati (2:1) ad aggiungere LEN orale o placebo al loro regime terapeutico in fallimento (600 mg i giorni D1 e D2 e 300 mg il giorno D8), questi primi 14 giorni sono stati considerati di monoterapia funzionale. Al giorno 15, i pazienti che assumevano LEN orale hanno ricevuto LEN per via sottocutanea (sc) alla dose di 927 mg ogni 6 mesi; i pazienti in placebo hanno iniziato il *lead-in* orale di 2 settimane, seguito da LEN sc ogni 6 mesi.

Tutti i partecipanti randomizzati hanno iniziato al giorno 15 l'*Optimized Background Regimen* (OBR). Nella coorte non randomizzata (coorte 2), i partecipanti hanno iniziato l'OBR in concomitanza con LEN (*lead-in* orale → sc ogni 6 mesi). Nello studio sono stati arruolati 72 partecipanti: 36 in ogni coorte.

Nel complesso, il 25% era rappresentato da donne, il 38% da persone di etnia

Figura 1 Caratteristiche basali dei pazienti

Caratteristiche	Gruppo randomizzato		Gruppo non randomizzato	Totale N = 72
	LEN n = 24	Placebo n = 12	LEN n = 36	
Età, anni, mediana (range)	55 (24-71)	54 (27-59)	49 (23-78)	52 (23-78)
Femmina alla nascita, %	29	25	22	25
Razza nera, %	42	55	31	38
Ispano/latino, %	25	36	14	21
HIV-1 RNA, log ₁₀ c/mL, mediana (intervallo)	4.2 (2.3-5.4)	4.9 (4.3-5.3)	4.5 (1.3-5.7)	4.5 (1.3-5.7)
HIV-1 RNA > 75.000 c/mL, %	17	50	28	28
Conta dei CD4, cellule/mmc, mediana (range)	172 (16-827)	85 (6-237)	195 (3-1296)	150 (3-1296)
Conta dei CD4 ≤ 200 cellule/mmc, %	67	92	53	64
Anni dalla diagnosi di HIV, mediana (intervallo)	27 (13-39)	26 (14-35)	23 (9-44)	24 (9-44)
Numero di farmaci ARV precedenti, mediana (range)	9 (2-24)	9 (3-22)	13 (3-25)	11 (2-25)
Numero di farmaci antiretrovirali nel regime in fallimento, mediana (intervallo)	3 (1-7)	3 (2-6)	4 (2-7)	3 (1-7)
Resistenza nota a ≥ 2 farmaci della classe, %				
NRTI	96	100	100	99
NNRTI	92	100	100	97
PI	83	67	83	81
INSTI	83	58	64	69

1. Ogbuagu O, et al. CROI 2023, Poster 523; 2. Segal-Maurer S, et al. vCROI 2021, Oral 127; 3. Molina JM, et al. viAS 2021, Oral OALX01LB02; 4. Segal-Maurer S, et al. N Engl J Med 2022;386:1793-803

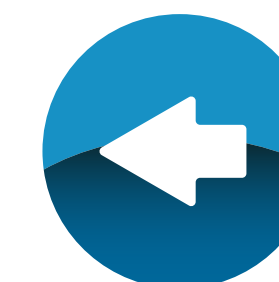
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



UPDATE SU LENACAPAVIR

Lenacapavir in heavily treatment-experienced PLWH *Ogbuagu O et al.*

africana, l'età mediana era di 52 anni, il 19% aveva una carica virale >100.000 copie/ml, il 64% aveva una conta di CD4 < 200 cellule/mmc, il 46% un HIV-1 resistente a tutte e 4 le classi principali di antiretrovirali (NRTI, NNRTI, PI, INSTI), e il 17% non aveva alcun farmaco completamente attivo nell'OBR (**Figura 1**).

Alla settimana 52, la combinazione del nuovo inibitore del capsido lenacapavir (LEN) + un regime di fondo ottimizzato (OBR) aveva ottenuto il 78% (56/72) di soppressione virologica e un aumento mediano dei CD4 di 84 cellule/mmc.

L'analisi *post-hoc* dello studio CAPELLA presentata al CROI 2023 ha valutato l'efficacia di LEN alla settimana 52 in sottogruppi di pazienti, stratificati in base alla carica virale, alla conta dei CD4, alla resistenza agli INSTI e al regime di *background* ottimizzato (OBR).

L'efficacia di LEN è risultata simile nei diversi sottogruppi di pazienti: i tassi di soppressione virale alla settimana 52 erano simili in base alla carica virale basale, alla conta dei CD4, alla resistenza agli INSTI e al regime di *background* ottimizzato (OBR) sia nella coorte in aperto che in quella randomizzata (**Figura 2**).

Il *follow-up* complessivo mediano è stato di 376 giorni (IQR: da 306 a 501).

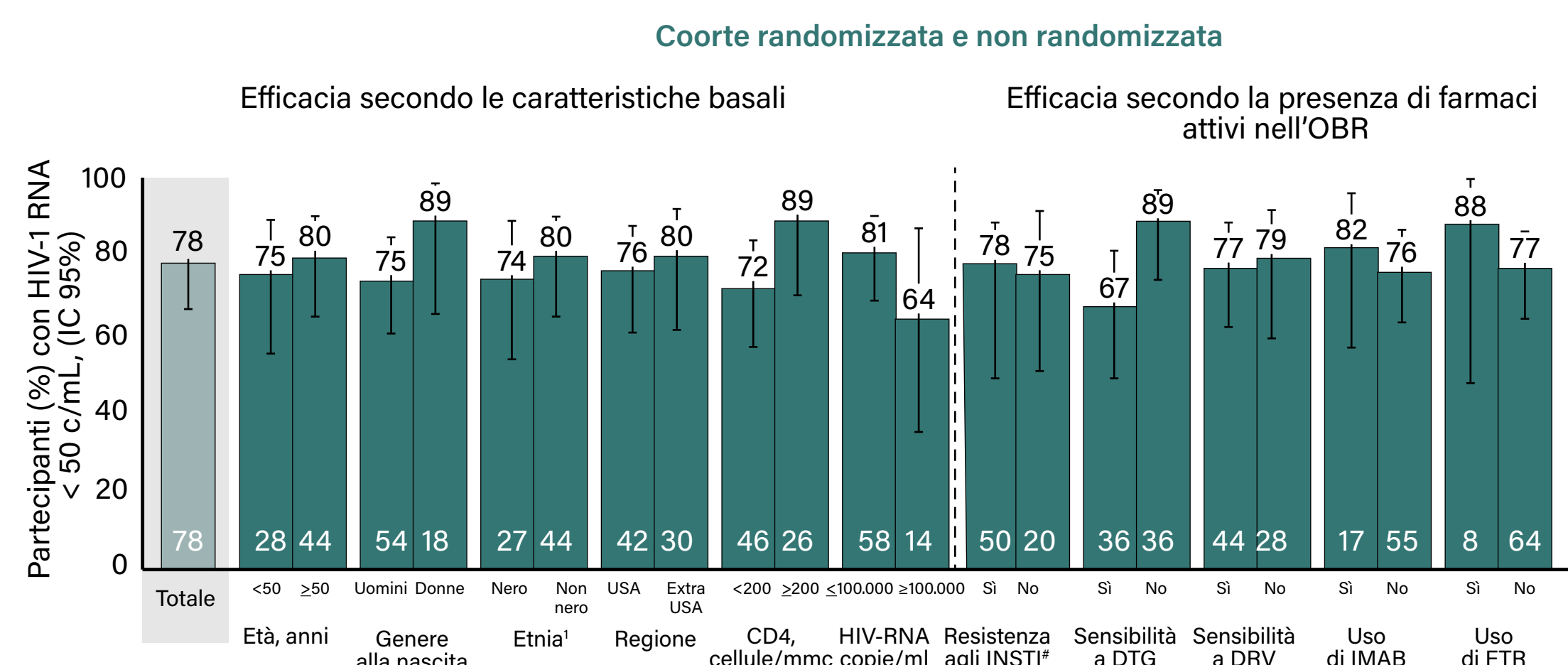
La conta dei CD4 è aumentata in media di 83 cellule/mmc (IQR: da +21 a +142, n=41). Oltre ai quattro partecipanti della coorte 1 con resistenza ai farmaci in corso in fase di *breakthrough*, segnalati all'EACS 2022, sono stati segnalati altri quattro nuovi casi dalla coorte 2, anch'essi legati a un'efficacia limitata dell'OBR. Tutti e otto continuano ad assumere lenacapavir: 3/8 hanno risoppresso la carica virale (2/3 dopo un cambio di OBR).

Non ci sono state interruzioni a causa di eventi avversi gravi, un partecipante ha interrotto a causa di noduli di grado 1 nel sito di iniezione. Gli ISR si sono verificati nel 63% dei soggetti (45/72) e sono stati per lo più lievi o moderati (43/45). Diarrea, nausea e COVID-19 sono stati tutti riportati in percentuali superiori al 10%.

Messaggi chiave

L'efficacia di lenacapavir sc in combinazione con un regime di *background* ottimizzato (OBR) è risultata simile in pazienti con HIV con differenti caratteristiche demografiche e cliniche/virologiche, numero di farmaci attivi nell'OBR e diversi profili di resistenza agli inibitori dell'integrasi. Lenacapavir rappresenta una possibilità terapeutica importante per le persone con HIV-1 MDR e opzioni di trattamento limitate

Figura 2 Analisi di sottogruppo *post-hoc* alla settimana 52: soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL)



*N totale in ciascun sottogruppo; [†]Riportato come "non consentito" per un partecipante; [‡]Inclusa la resistenza fenotipica e genotipica a bicitegravir, cabotegravir, dolutegravir, elvitegravir e raltegravir; dati mancanti per due partecipanti. FTR, fostemsavir; HTE, heavily therapy-experienced; IMAB, ibalizumab; OBR, optimized background regimen
Ogbuagu O, et al. CROI 2023, Poster 523

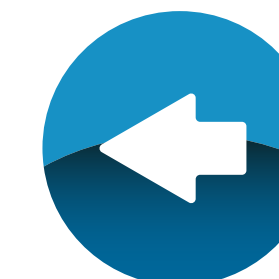
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P522

Long-acting lenacapavir for treatment naive PLWH

Hagins D et al.



L'affidabilità
di lenacapavir
nei pazienti
naive

Stefano Bonora

Lo studio CALIBRATE, di fase II, in aperto, valuta lenacapavir in formulazione sottocutanea o orale in combinazione con altri farmaci antiretrovirali, in pazienti con HIV naive al trattamento. Nello studio CALIBRATE i partecipanti sono stati randomizzati (2:2:2:1) a uno di 4 gruppi di trattamento (TG). I gruppi TG1 e TG2 hanno ricevuto entrambi LEN sc + F/TAF orale giornaliero (QD) per 28 settimane, quindi i partecipanti virologicamente soppressi hanno continuato un regime di mantenimento a 2 farmaci: LEN sc con TAF orale QD (TG1) o bicitegravir (BIC) orale QD (TG2), mentre il gruppo TG3 ha ricevuto LEN orale + F/TAF orale QD e il gruppo TG4 B/F/TAF QD.

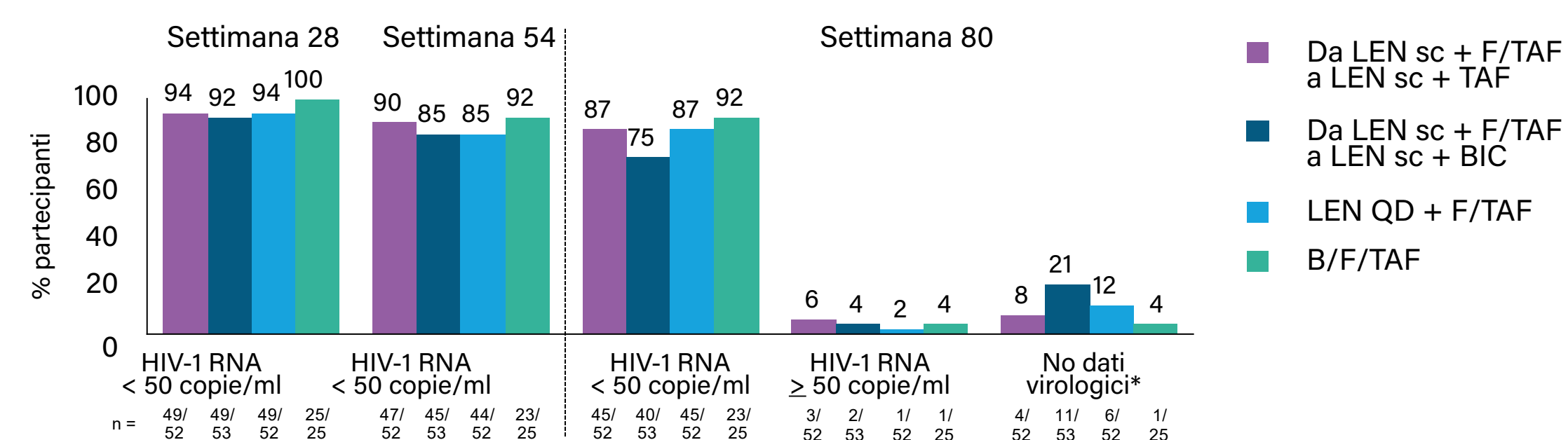
Nello studio sono stati randomizzati 182 pazienti (7% donne, 52% di etnia africana) (n= 52, 53, 52, 25 rispettivamente nel gruppo 1, 2, 3 e 4). L'età media era di 29 anni; il 15% dei partecipanti aveva una carica virale >100.000 copie/ml.

Al CROI 2023 sono stati presentati i risultati ottenuti alla settimana 80 di trattamento: nelle PLWH naive, LEN sc in combinazione con F/TAF orale, TAF o BIC, e LEN orale in combinazione con F/TAF hanno mantenuto alti tassi di soppressione virologica. La soppressione della carica virale <50 copie/mL è stata rispettivamente dell'87%, del 75% e dell'87% nei gruppi 1, 2 e 3 rispetto al 92% del braccio di controllo bicitegravir/F/TAF (Figura 1). In particolare, nel gruppo aggregato di LEN sc (TG 1 + 2) l'81% (85/105) ha raggiunto e mantenuto la soppressione virale. Con l'analisi *Missed=Excluded (on treatment)* le percentuali di partecipanti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL sono state rispettivamente: TG1 98% (n=45), TG2 100% (n=40), TG3 98% (n=45), TG4 96% (n=23) (Figura 2).

Alla settimana 80, sette partecipanti avevano una carica virale rilevabile >50 copie/mL, 6 nei bracci lenacapavir e 1 nel gruppo di controllo. Nei partecipanti randomizzati ai TG1-3, la conta dei CD4 è aumentata in media di 256 cellule/mm³ (minimo, massimo: -384, 843) alla settimana 80.

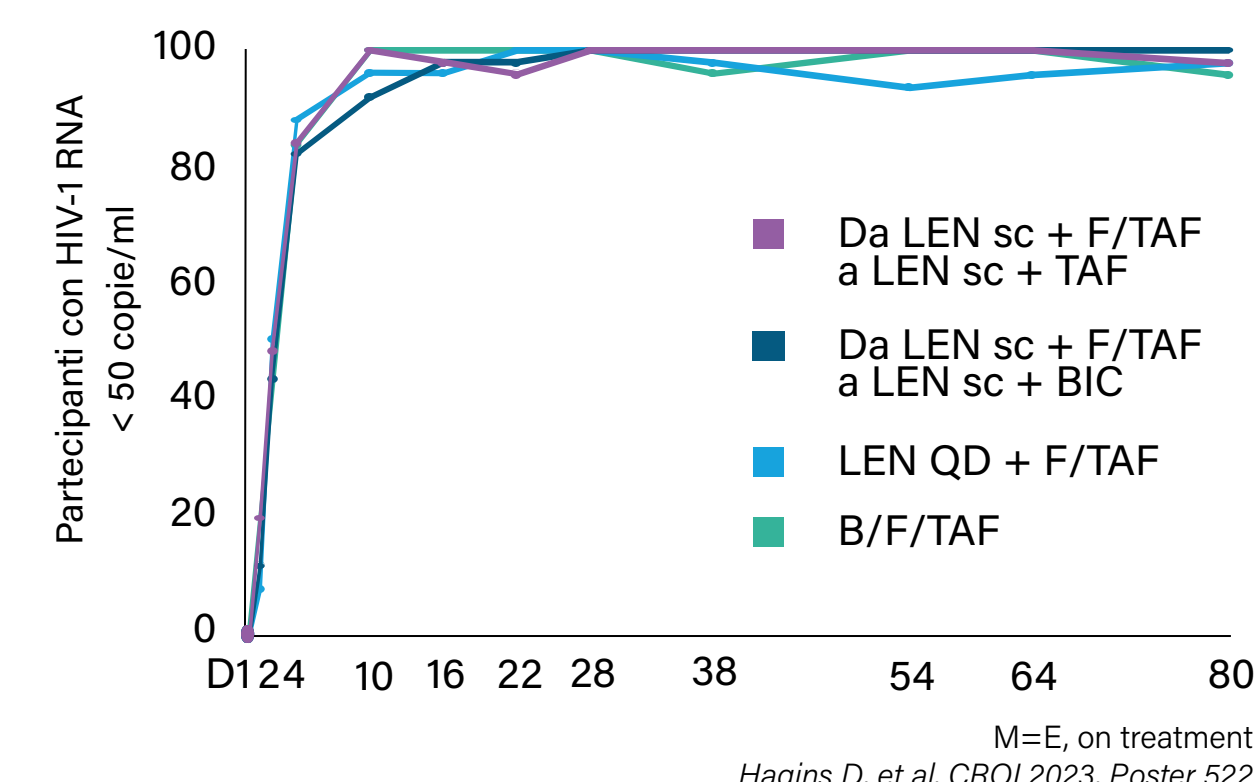
Per quanto riguarda l'analisi delle resistenze, i casi di resistenza a LEN sono stati poco frequenti (2%) e si sono verificati principalmente in partecipanti con probabile o confermata non aderenza agli antiretrovirali orali. Nei gruppi di pazienti che ricevevano LEN, un partecipante (TG1) ha sviluppato le mutazioni Q67H + K70R alla settimana 80, un partecipante (TG2) ha sviluppato prima la mutazione M184VI nella RT e successivamente, alla settimana 10, le mutazioni Q67H + K70R nel capsido, un partecipante (TG3) ha sviluppato la mutazione Q67H nel capsido alla settimana 54 con successiva comparsa della

Figura 1 Efficacia alla settimana 80, risultati virologici (FDA Snapshot)



Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522

Figura 2 Partecipanti con HIV-1 RNA < 50 copie/ml



M=E, on treatment
Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522

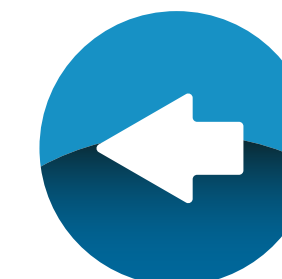
I risultati degli studi
con B/F/TAF

Altri studi
di ART

Update
su lenacapavir

I dati sulle
comorbidità

Verso la cura
di HIV



UPDATE SU LENACAPAVIR

Long-acting lenacapavir for treatment naive PLWH *Hagins D et al.*

K70R e ha dimostrato la non aderenza attraverso il conteggio delle pillole e i livelli di farmaco.

La tollerabilità è risultata generalmente buona, con pochi eventi di grado 3 e nessun evento di grado 4, non si è verificata nessuna interruzione a causa di eventi avversi diversi dalle reazioni nel sito di iniezione (ISR). Gli eventi avversi più frequenti sono stati a livello gastrointestinale senza differenze tra i bracci con LEN sc (TG1 + 2) e quello con LEN orale (TG3): nausea 14% vs 12%, diarrea 10% vs 12%, vomito 5% vs 10%. La maggior parte delle ISR correlate a LEN è stata di grado 1 o 2. Si è verificata una ISR di grado 3 (nodulo) dopo la seconda dose sc, nel complesso solo 4 partecipanti hanno interrotto il trattamento a causa di ISR [3 a causa di indurimento (tutti di grado 1, due dopo la prima dose sc e 1 dopo la terza dose sc), 1 a causa di eritema e gonfiore (grado 1 dopo la 2° dose sc)] (Figura 4).

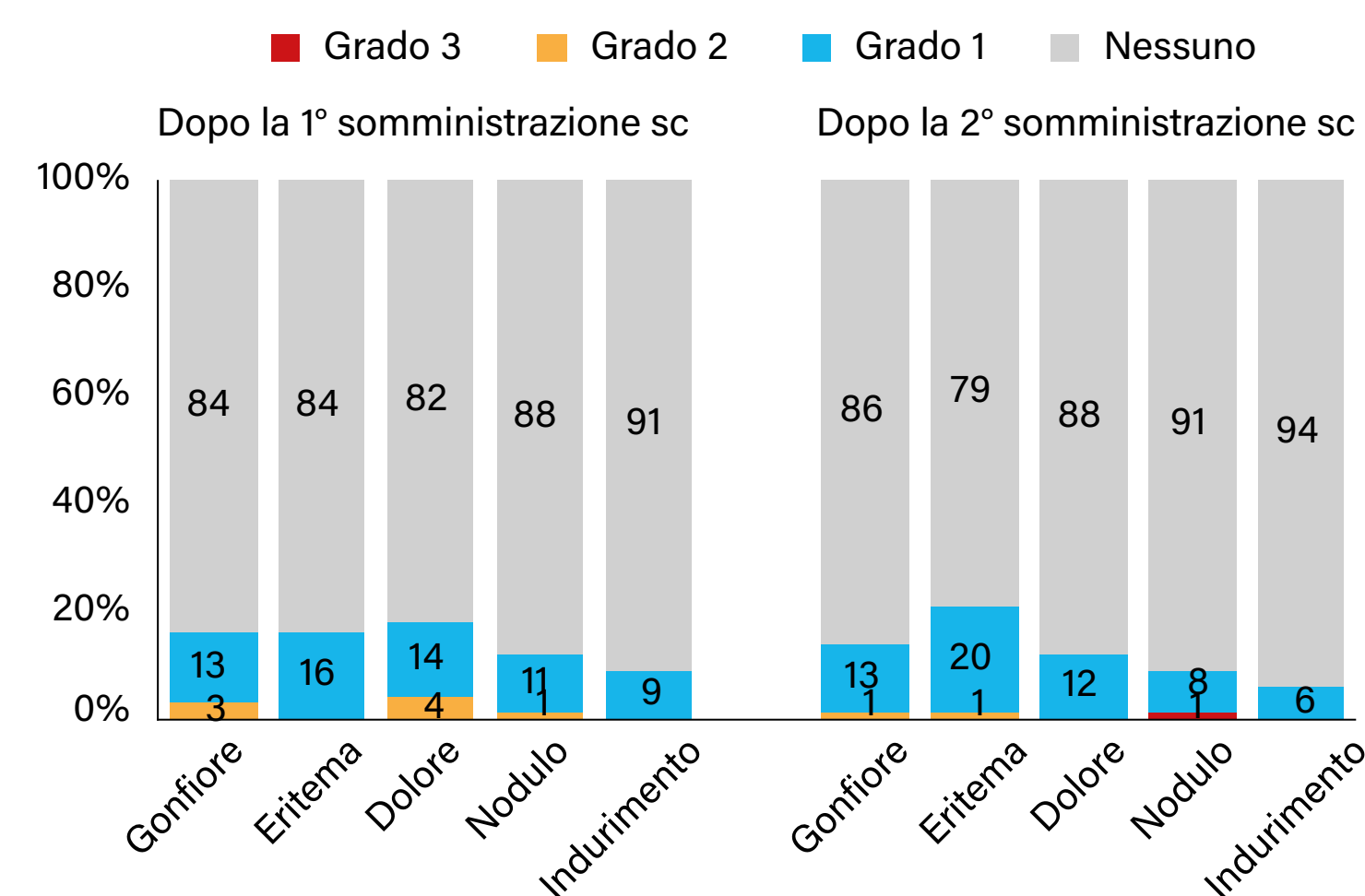
Il peso corporeo e il Body Mass Index sembrano aumentare nei primi 6-12 mesi per tutti i gruppi di trattamento, probabilmente riflettendo il fenomeno del "ritorno alla salute" (Figure 5 e 6).

Figura 3 Analisi della resistenza alla settimana 80¹⁻³

Partecipanti, n*,1	TG 1 n = 52	TG 2 n = 53	TG 3 n = 52	TG 4 n = 25
Con criteri per test di resistenza	2	1	3	1
Resistenza LEN emergente Q67H + K70R	1	1	1	0

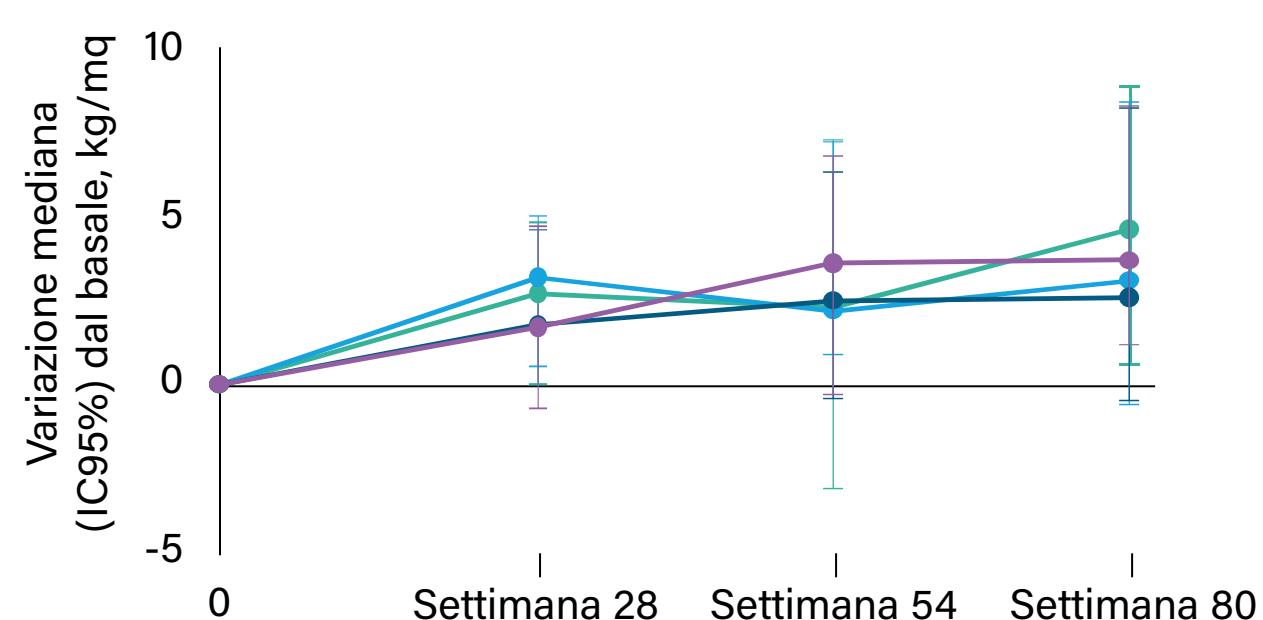
1. Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522; 2. Gupta SK, et al. IAS 2021, Abstr OALB0302; 3. VanderVeen L, et al. IDWeek 2021, Oral 73

Figura 4 Reazioni nel sito di iniezione*



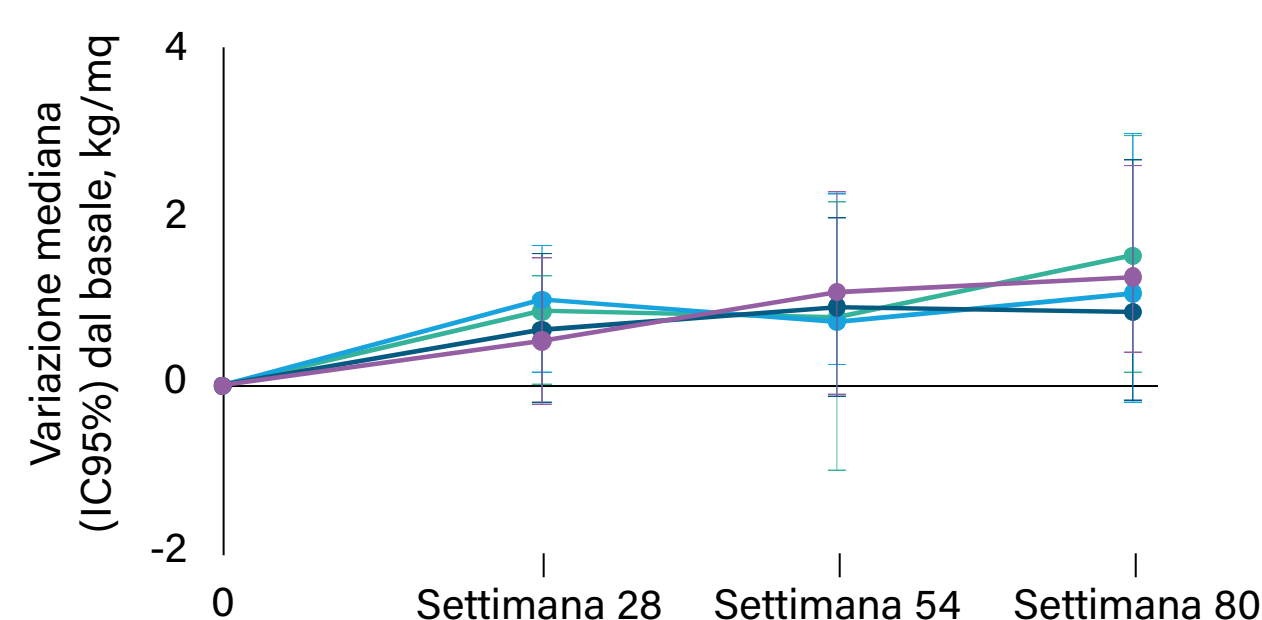
*I tipi di ISR includono quelli > 5% sia alla 1° che alla 26° settimana
Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522

Figura 5 Variazione peso corporeo



Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522

Figura 6 Variazione BMI



Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522

Messaggi chiave

Nelle PLWH naive lenacapavir sc in combinazione con TAF o BIC e LEN orale con F/TAF hanno mantenuto alti tassi di soppressione virologica fino alla settimana 80. L'inibitore del capsidico è stato ben tollerato, con rari casi di interruzione della terapia

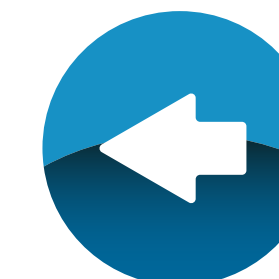
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P504

Simulation of dosing window following LEN sc administration

Shaik N et al.



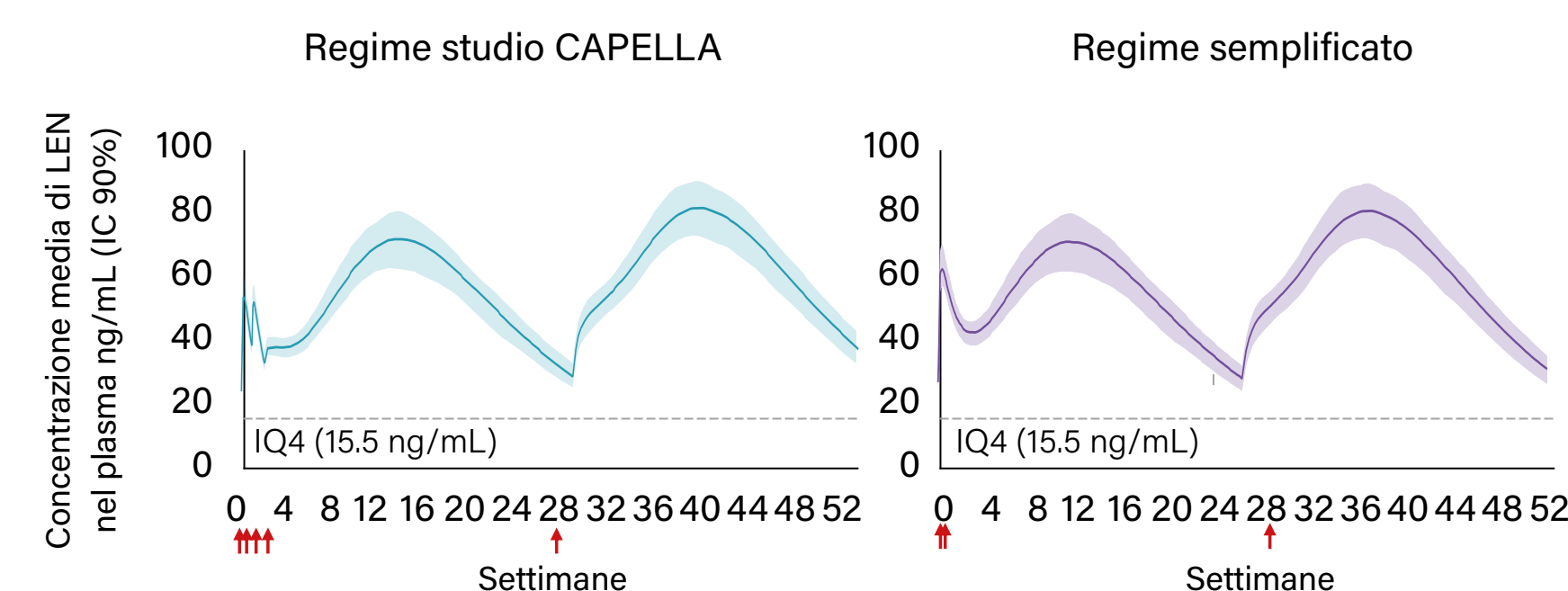
Lo studio della
forgiveness
Stefano Bonora

I dati attuali indicano che LEN mostra un'attività antivirale quasi massima quando il limite inferiore della C_{trough} è mantenuto al di sopra del quoziente inibitorio 4 (IQ4). Nello studio CAPELLA pilota di fase 2/3 in corso, i partecipanti hanno ricevuto LEN *loading* per via orale (600 mg nei giorni 1 e 2; 300 mg il giorno 8) seguito da due iniezioni sc corrispondenti a 927 mg ogni 6 mesi (Q6M) a partire dal giorno 15. Questa schedula di somministrazione utilizzata nello studio CAPELLA e una schedula semplificata più conveniente (927 mg sc Q6M e 600 mg orali al giorno 1 e 600 mg orali al giorno 2) sono state recentemente approvate dalla FDA. La formulazione sc di LEN richiede la somministrazione da parte di un operatore sanitario; pertanto, una finestra di dosaggio specifica intorno al 6° trimestre (cioè a 26 settimane), in cui l'iniezione sc può essere programmata in linea con le visite di *routine* senza compromettere l'efficacia e la sicurezza della terapia, contribuirebbe a mantenere l'aderenza e ad aumentare la maneggevolezza per il paziente.

A Seattle è stata presentata un'analisi che ha simulato le concentrazioni di LEN, basata su di un modello di farmacocinetica di popolazione a 2 compartimenti (PopPK) precedentemente sviluppato con assorbimento del 1° ordine ed eliminazione lineare. Sono stati valutati diversi fattori/covariate intrinseci ed estrinseci, tra cui i *farmacoenhancer* (cobicistat e ritonavir), il peso corporeo, l'età, il sesso, l'etnia, la dose, lo stato della malattia da HIV (naive o HTE), il cibo, la formulazione e la velocità di filtrazione glomerulare stimata. Utilizzando il modello PopPK, le concentrazioni plasmatiche sono state simulate per diversi scenari per la seconda dose di LEN sc per valutare la finestra di dosaggio seguendo la schedula di somministrazione classica degli studi di fase 2/3 o quella semplificata (Figura 1).

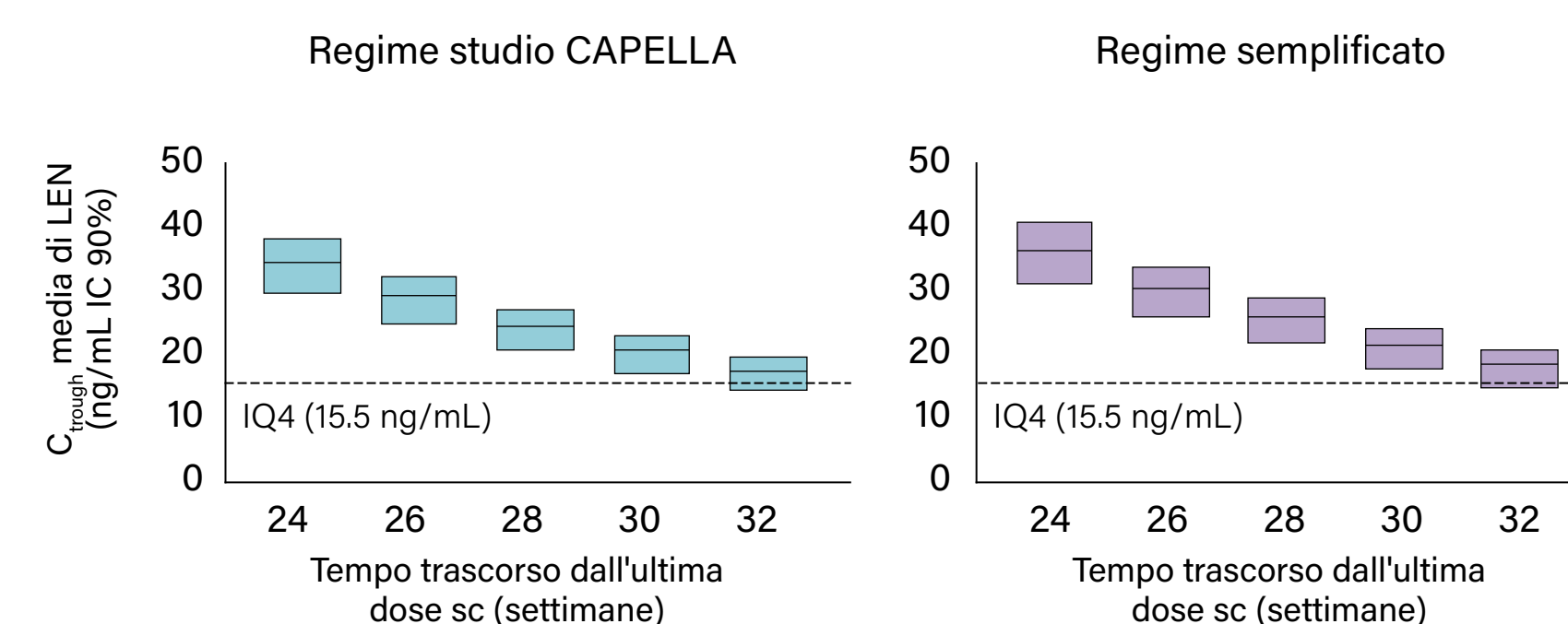
L'attività antivirale massima è stata ottenuta quando il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 90% della concentrazione media di valle (C_{trough}) era superiore a 15.5 ng/mL: i limiti inferiori degli IC al 90% dei valori simulati della C_{trough} sono risultati costantemente al di sopra della soglia IQ4 di 15.5 ng/mL per entrambe le schedule di somministrazione fino a 28 settimane dopo l'ultima dose sc (Figura 2). Grazie al lento rilascio di LEN in se-

Figura 1 Profilo tempo-concentrazione di LEN simulato in adulti con HIV (vs soglia IQ4)



Shaik N, et al. CROI 2023, Poster 504

Figura 2 C_{trough} di LEN simulata alle settimane 24-32 in adulti con HIV



Shaik N, et al. CROI 2023, Poster 504

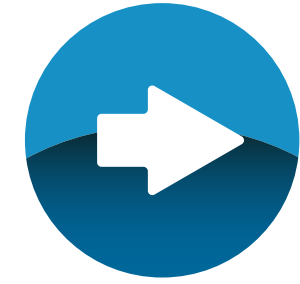
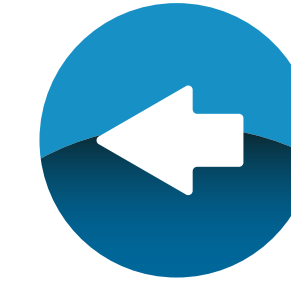
I risultati degli studi
con B/F/TAF

Altri studi
di ART

Update
su lenacapavir

I dati sulle
comorbidità

Verso la cura
di HIV



UPDATE SU LENACAPAVIR

Simulation of dosing window following LEN sc administration *Shaik N et al.*

guito alla somministrazione sc, le successive iniezioni sc alla settimana 24 hanno ottenuto una C_{max} simile rispetto a quella della settimana 26; pertanto non vi sono problemi di sicurezza.

Analogamente, l'iniezione sc alla settimana 28 ha mantenuto le concentrazioni di LEN al di sopra della concentrazione terapeutica *target* (IC_{90} pari a 20.4 ng/mL [IQ 5.2] e 21.9 ng/mL [IQ 5.6] sia per la schedula di somministrazione classica che quella semplificata, rispettivamente) per tutto l'intervallo di dosaggio.

Si tratta di un valore quattro volte superiore al quoziente di inibizione ($IQ4 \geq 4$ volte superiore alla concentrazione efficace al 95% aggiustata per le proteine *in vitro*).

Quando si somministra il farmaco con 2 settimane di anticipo (alla settimana 24), la C_{max} è ancora simile a quella della somministrazione alla settimana 26.

Quando il farmaco viene somministrato con 2 settimane di ritardo (alla settimana 28), la C_{trough} di lenacapavir rimane al di sopra dell'IQ4 e con il limite inferiore dell'IC 90% pari a 20.4 ng/mL [IQ 5.2] e 21.9 ng/mL [IQ5.6], rispettivamente con la schedula di somministrazione classica e quella semplificata.

Per i soggetti che non possono ricevere LEN sc entro questa finestra (cioè quelli il cui dosaggio cade oltre la finestra delle 28 settimane), si raccomanda di reiniziare con la dose da carico di LEN per via orale seguita da LEN sc.

Messaggi chiave

La somministrazione sottocutanea di LEN ogni 6 mesi \pm 2 settimane è in grado di garantire un'esposizione sicura ed efficace a lenacapavir sia per la schedula di somministrazione utilizzata nello studio CAPELLA che per quella semplificata

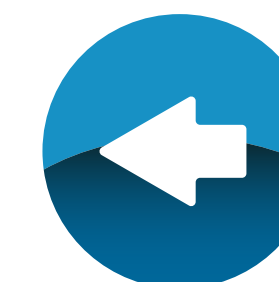
I risultati degli studi
con B/F/TAF

Altri studi
di ART

Update
su lenacapavir

I dati sulle
comorbidità

Verso la cura
di HIV



0193

LEN with bNAb, teropavimab and zinlirvimab, dosed every 6 months in PLWH

Eron J et al.



La prima
terapia ART
semestrale

Stefano Bonora

Al CROI 2023 sono stati presentati i primi risultati di una terapia di combinazione antiretrovirale innovativa che deve essere somministrata solo una volta ogni sei mesi.

Lo studio ha utilizzato in persone con HIV in soppressione virologica in terapia ART stabile per oltre 2 anni la combinazione di lenacapavir (LEN) e di due anticorpi neutralizzanti, teropavimab (TAB) e zinlirvimab (ZAB).

Gli anticorpi neutralizzanti (bNAb) mostrano una forte attività antivirale mirando all'involucro dell'HIV-1 (env) con elevata potenza. TAB e ZAB sono anticorpi neutralizzanti rispettivamente contro il sito di legame CD4 della gp120 e un epitopo non sovrapposto sul glicano V3 dell'HIV-1 env. Entrambi sono stati modificati per prolungarne l'emivita, in modo da consentire una terapia a lunga durata d'azione che può essere somministrata ogni 6 mesi. Si stima che oltre il 50% dei virus di *clade* B sia altamente suscettibile a entrambi i bNAb e oltre il 90% sia altamente suscettibile a uno dei due bNAb con una concentrazione di inibizione del 90% (IC_{90}) < 2 μ g.

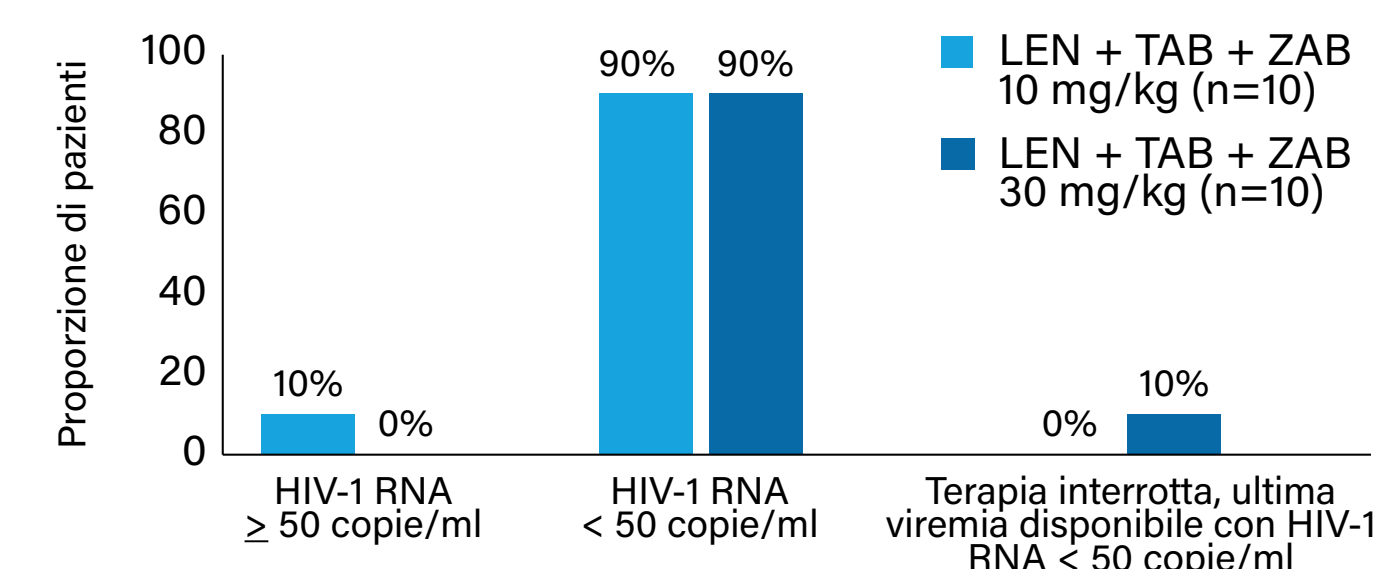
Lo studio *proof-of-concept* di fase 1b in cieco, ha randomizzato 20 adulti con HIV in trattamento ART soppressivo a 2 bracci: LEN sc 927 mg + TAB 30 mg/kg + ZAB 10 mg/kg (braccio 1) e LEN sc 927 mg + TAB 30 mg/kg + ZAB 30 mg/kg (braccio 2). La somministrazione di LEN sc è stata preceduta dalla dose di carico orale. I criteri di ingresso includevano CD4 attuali >500 cellule/mmc, CD4 nadir >350 cellule/mmc e sensibilità fenotipica al basale ad entrambi i bNAb. La carica virale è stata monitorata ogni quattro settimane. Su 124 persone sottoposte a *screening*, 55/124 sono risultate sensibili a entrambi i bNAb e 21 sono state arruolate. Non sono state incluse 34/55 persone perché non soddisfacevano altri criteri di inclusione e una ha ritirato il consenso. Dieci partecipanti sono stati quindi randomizzati in ciascun gruppo di dosaggio. I risultati dettagliati dello *screening* di suscettibilità sono stati riportati in un poster separato (Selzer L et al. Poster 580).

Le caratteristiche di base includevano un'età mediana di 44 anni (IQR: 34-51); il 14% erano donne; il 14% neri, il 14% asiatici, il 33% ispanici/latini. La conta mediana dei CD4 era di 909 cellule/mmc (IQR: 687-1270, range: 547-1391). Il tempo mediano dalla diagnosi di HIV è stato di 8.2 anni (range: 2.6-26.3). La maggior parte delle persone aveva iniziato la ART entro un anno dalla diagnosi e la durata mediana dell'attuale ART era di 2.6 anni (range: 2.0-5.5). Il BMI mediano era di 30 kg/mq (range 21-54).

Tutti i partecipanti randomizzati sono stati inclusi nell'analisi di sicurezza (N = 21); quelli che hanno ricevuto i regimi completi dello studio (LEN orale, LEN sc e bNAb) sono stati inclusi nelle analisi di efficacia (N = 20).

Per quanto riguarda l'*endpoint* primario (sicurezza), non si sono verificati eventi avversi gravi, eventi avversi di grado 4 ed eventi avversi che hanno

Figura 1 Outcomes virologici alla settimana 26



Eron J, et al. CROI 2023, Oral 193

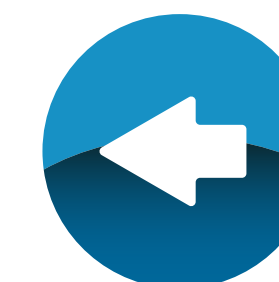
I risultati degli studi
con B/F/TAF

Altri studi
di ART

Update
su lenacapavir

I dati sulle
comorbidità

Verso la cura
di HIV



UPDATE SU LENACAPAVIR

LEN with bNAb, teropavimab and zinlirvimab, dosed every 6 months in PLWH *Eron J et al.*

portato all'interruzione del farmaco dello studio. Si sono verificati due eventi avversi di grado 3: una cellulite nel sito di iniezione al giorno 1, che si è risolta con terapia con antibiotici ed un eritema nel sito di iniezione al giorno 3, che si è risolto senza intervento al giorno 10. Gli eventi avversi che si sono verificati in ≥ 3 partecipanti sono stati: dolore al sito di iniezione, eritema, nodulo, indurimento, COVID-19, infezione del tratto respiratorio superiore.

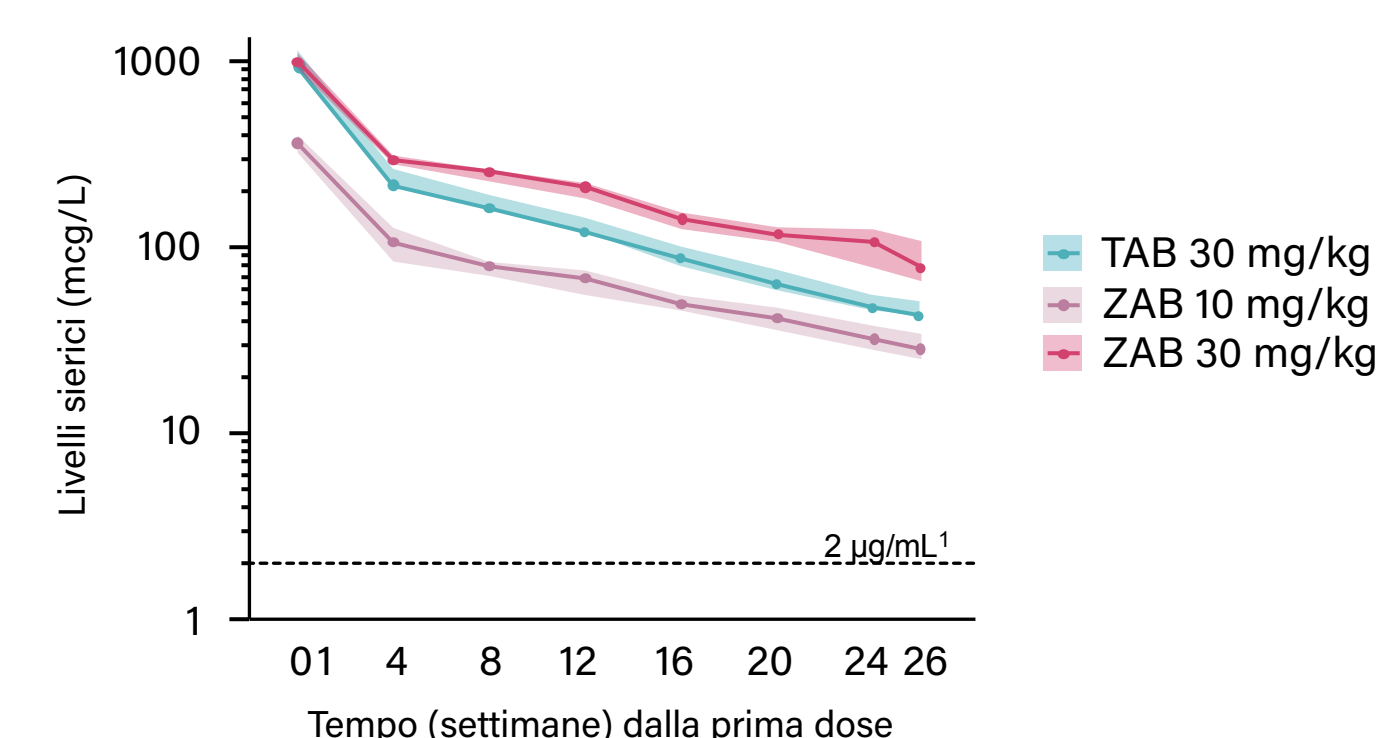
L'endpoint secondario (carica virale < 50 copie/mL alla settimana 26) è stato raggiunto da 9/10 partecipanti in ciascun gruppo (Figura 1).

Una persona nel braccio 1 (10 mg di ZAB) ha avuto una carica virale confermata > 50 copie/mL alla settimana 16 (inizialmente a 155 e confermata a 524 copie/mL). Non è stato possibile effettuare il sequenziamento a causa del basso numero di copie. La carica virale si è stabilizzata dopo il ripristino della ART basale. Una persona nel braccio 2 (30 mg di ZAB) ha ritirato il consenso alla settimana 12 con una carica virale < 40 copie/mL.

Sebbene la conta dei CD4 sia rimasta stabile nel corso dello studio, questi partecipanti erano già in trattamento stabile con ART da più di due anni, quindi erano da attendersi aumenti dei CD4 in caso di mantenimento della ART orale. Sebbene la conta mediana dei CD4 sia diminuita di circa 50 cellule/mm³ dal basale alla settimana 4 (n=20) e alla settimana 12 (n=18) e sia aumentata di circa 50 cellule/mm³ dal basale alla settimana 26 (n=18), è improbabile che questi cambiamenti siano significativi, soprattutto perché la conta dei CD4 era già molto alta al basale.

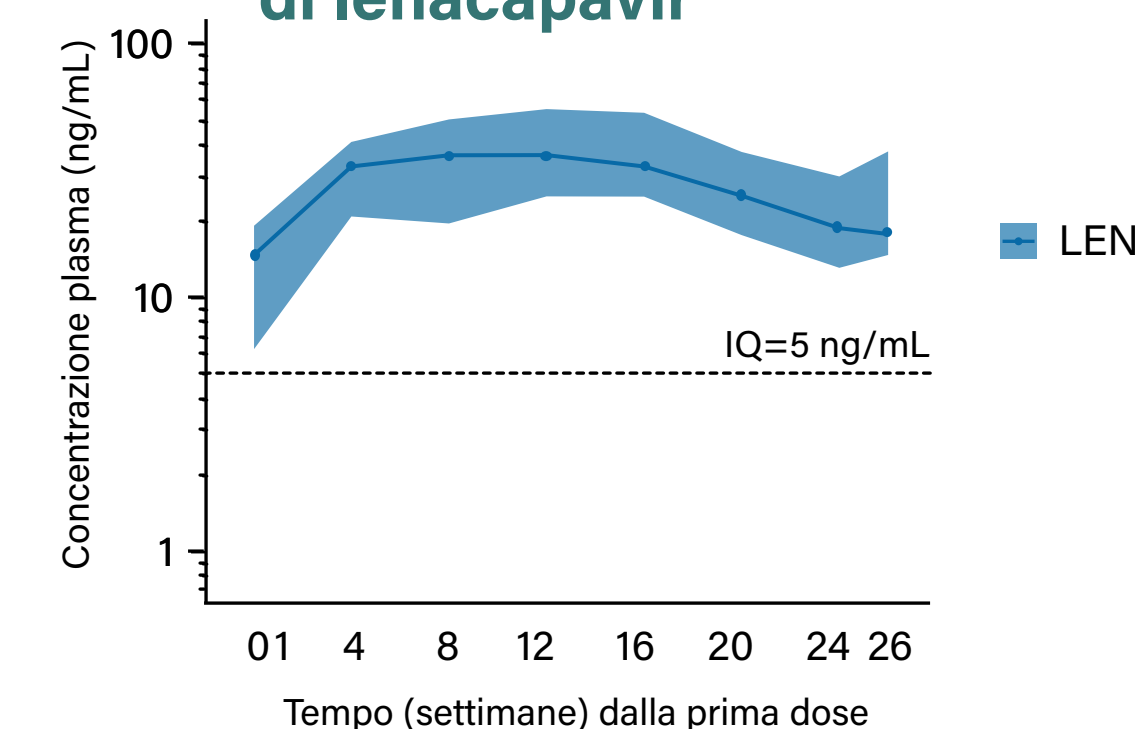
I livelli terapeutici di tutti e tre i farmaci sono rimasti al di sopra dell'IC₉₀ (> 2 ug/mL) per tutti i partecipanti alle settimane da 24 a 26 (Figura 2). I livelli di lenacapavir hanno raggiunto un IQ di 5 ng/mL alla settimana 4 e sono stati mantenuti per tutto il tempo. Lo stesso si è verificato nel partecipante che ha avuto un *rebound* virologico (Figura 3).

Figura 2 Profili concentrazione mediana-tempo (Q1, Q3) dei bNAb



I valori sono mediani (linee) e IQR (regione ombreggiata).
2 μ g/mL era il livello richiesto per la sensibilità nel test di screening
Eron J, et al. CROI 2023, Oral 193

Figura 3 Profili concentrazione mediana-tempo (Q1, Q3) di lenacapavir



I valori sono mediani (linee) e IQR (regione ombreggiata).
2 μ g/mL era il livello richiesto per la sensibilità nel test di screening
Eron J, et al. CROI 2023, Oral 193

Messaggi chiave

La combinazione di LEN + i due anticorpi neutralizzanti anti-HIV teropavimab e zinlirvimab risulta ben tollerata con un'elevata efficacia a 6 mesi in persone con HIV virosopresse selezionate. Questi risultati forniscono il *proof-of-concept* che questa combinazione potrebbe rappresentare una terapia *ultra long-acting* contro HIV con un dosaggio semestrale

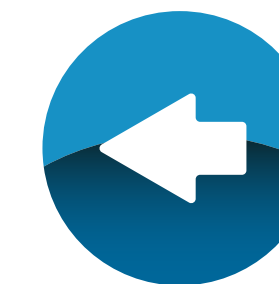
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P580

Susceptibility screening to bNABs TAB and ZAB in ART- suppressed participants

Selzer L et al.

L'elevata diversità dell'HIV-1 all'interno del gene env può portare allo sviluppo di una resistenza naturale, ponendo delle sfide all'applicazione degli anticorpi neutralizzanti (bNAb) come terapie antivirali. Lo *screening* dei pazienti per la suscettibilità ai bNAb può aiutare a identificare le persone idonee a ricevere questa nuova terapia.

Lo studio ha confrontato test genotipici e fenotipici per determinare la suscettibilità dei virus dei partecipanti a teropavimab e zinlirvimab durante uno studio di fase 1b che valutava la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia dei bNAb in combinazione con l'inibitore del capsido dell'HIV, lenacapavir (LEN), somministrato ogni 6 mesi in persone con HIV in terapia anti-retrovirale (ART) (Eron J et al, Oral presentation 193).

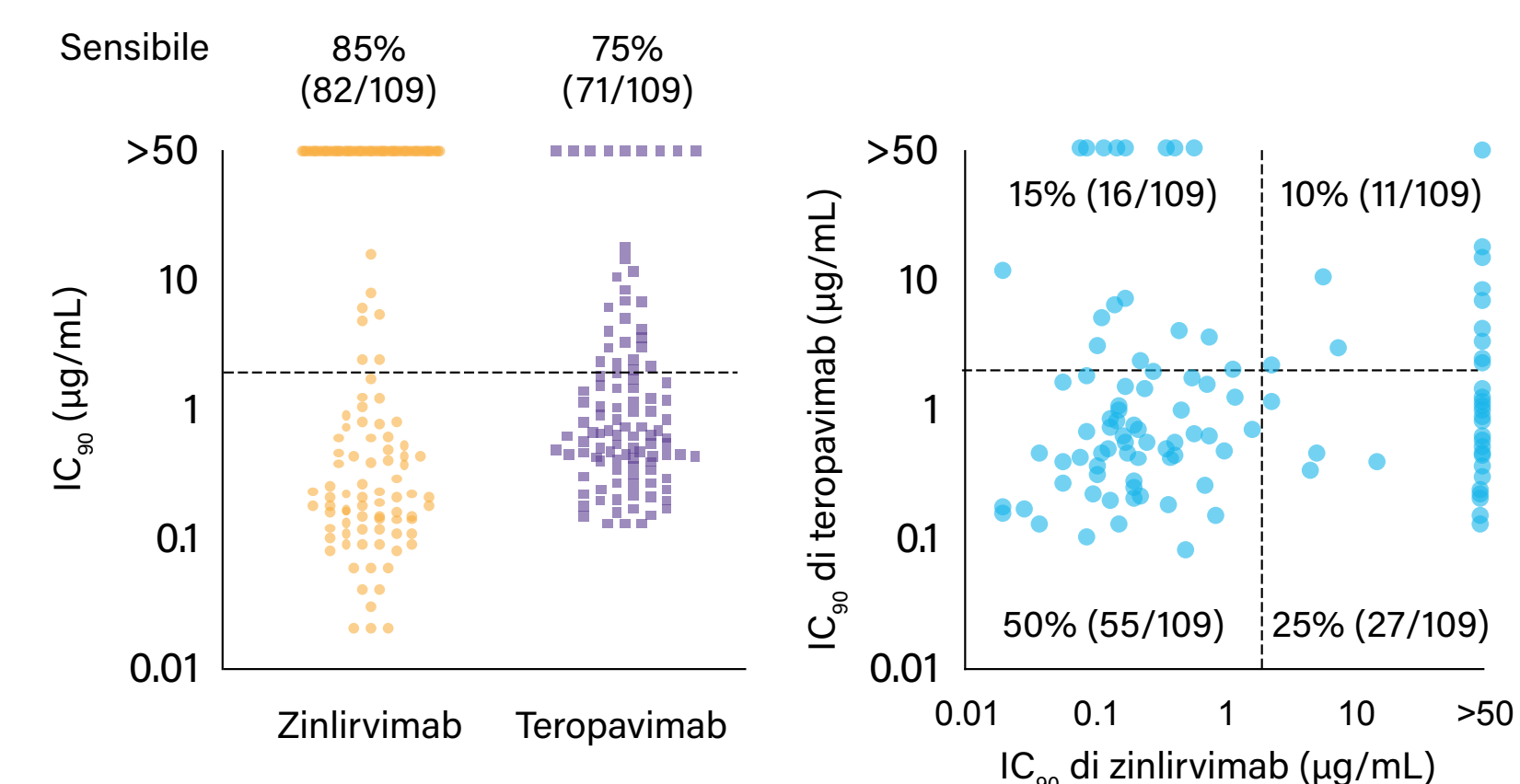
Le cellule mononucleari del sangue periferico (PBMC) di 124 partecipanti sono state raccolte al momento dello *screening* e utilizzate per valutare la suscettibilità a teropavimab e zinlirvimab utilizzando 3 metodi diversi.

L'analisi fenotipica dei provirus provenienti dai PBMC è stata eseguita con il test PhenoSense mAb DNA. In breve, il DNA provirale è stato estratto e il gene env è stato clonato in un vettore di espressione env. Teropavimab e zinlirvimab sono stati titolati contro gli pseudovirus generati per determinare l'IC₉₀ della neutralizzazione del virus. Il test di *outgrowth* virale è stato eseguito su PBMC isolate. I virus *outgrowth* con concentrazioni ≥ 1.000 copie/mL sono stati fenotipizzati utilizzando il test PhenoSense mAb RNA. Il gene dell'env di HIV è stato genotipizzato dal DNA provirale nelle PBMC utilizzando il *deep sequencing* tramite la piattaforma MiSeq.

In breve, i dati di neutralizzazione combinati con le informazioni sulla sequenza del virus derivate da CATNAP2 e da un *database* interno di Gilead sono stati utilizzati per identificare le posizioni aminoacidiche della proteina virale env importanti per la suscettibilità a teropavimab e zinlirvimab.

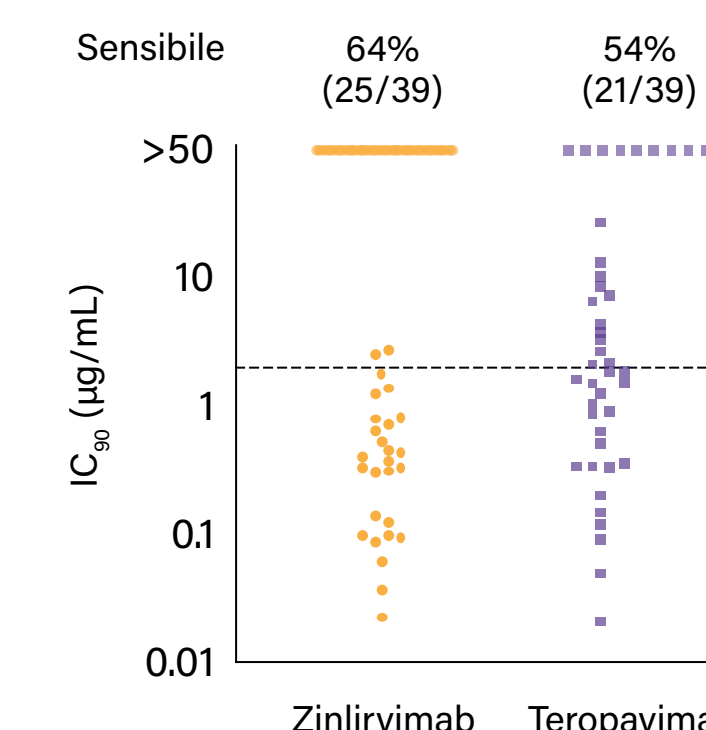
La variabilità delle sequenze è stata valutata per partecipante e per posizione aminoacidica. Solo le posizioni con una variabilità <1% nella quasispecie virale sono state considerate parte di una firma genotipica.

Figura 1 Distribuzione dei valori di IC₉₀ del test del DNA bNAb PhenoSense mAb nei partecipanti allo screening

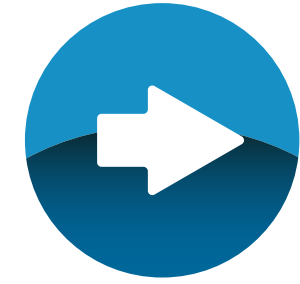
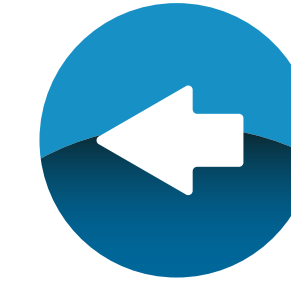


*Richiesto per l'arruolamento; †55 partecipanti hanno soddisfatto i criteri di sensibilità per entrambi i bNAb
Selzer L, et al. CROI 2023, Poster 580

Figura 2 Valori IC₉₀ per i virus *outgrowth* al test di *viral outgrowth* e al test mAb PhenoSense



Selzer L, et al. CROI 2023, Poster 580



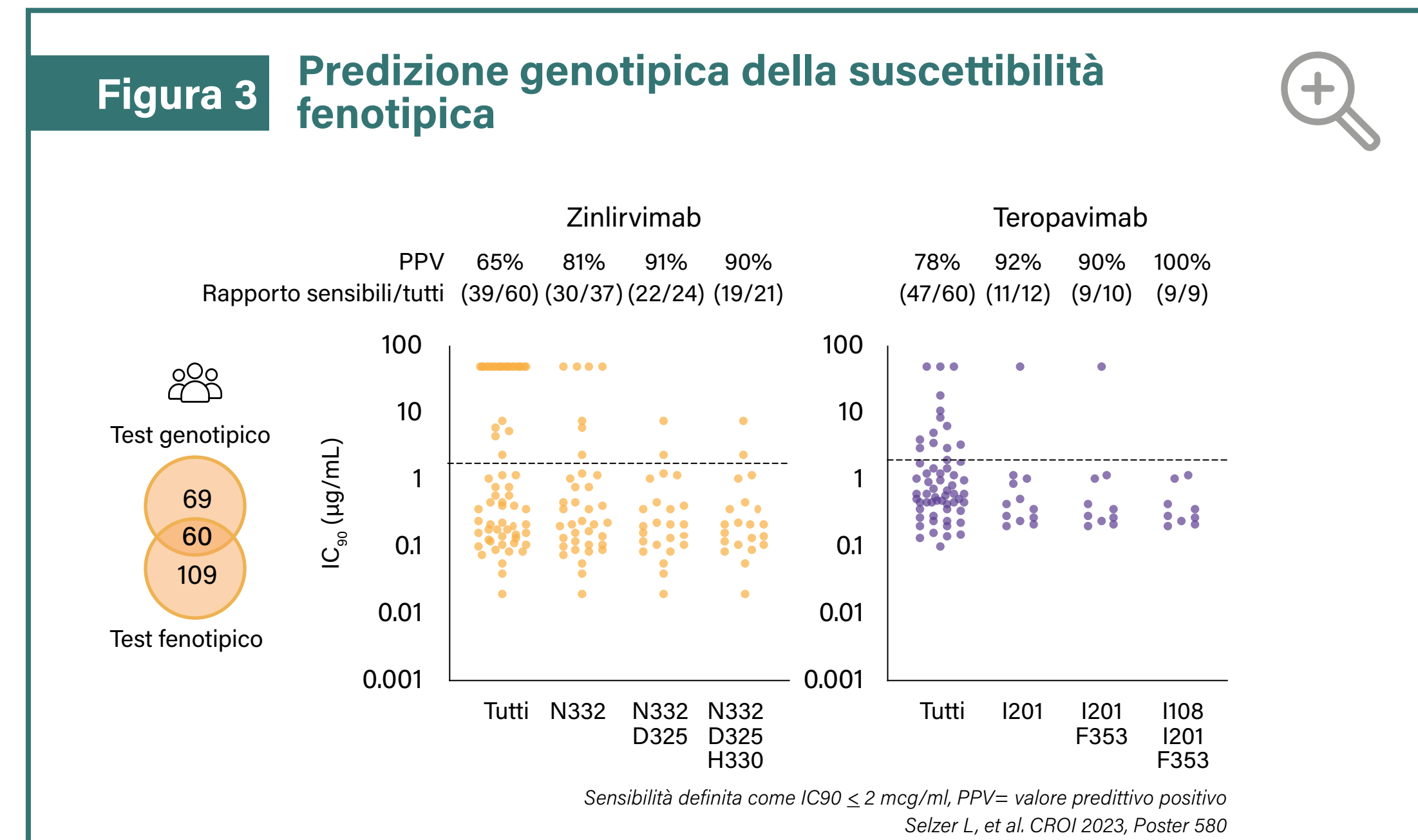
UPDATE SU LENACAPAVIR

Susceptibility screening to bNABs TAB and ZAB in ART- suppressed participants Selzer L et al.

I risultati del test PhenoSense sono stati ottenuti per 109 dei 124 partecipanti sottoposti a screening, con un tasso di fallimento complessivo del 12%. Il 75% (IC_{90} media geometrica: $0.73 \mu\text{g/mL}$) e l'85% (IC_{90} media geometrica: $0.26 \mu\text{g/mL}$) dei partecipanti avevano un $IC_{90} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ rispettivamente. Il 50% (55 su 109) dei partecipanti ha avuto una $IC_{90} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ per entrambi i bNAB. Il 90% (98 su 109) ha avuto una $IC_{90} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ per uno dei bNAB (Figura 3).

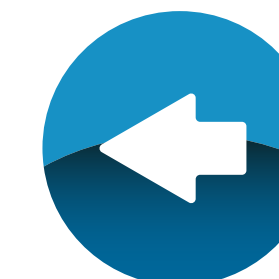
Dei 48 campioni dei partecipanti con crescita virale ≥ 1.000 copie/mL, 39 sono stati fenotipizzati con successo. Il 64% e il 54% dei virus di outgrowth dei partecipanti avevano una $IC_{90} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ rispettivamente a zinlirvimab e teropavimab (Figura 2).

Per i campioni di 60 partecipanti erano disponibili i dati di sensibilità genotipica e fenotipica. Le firme genotipiche provirali hanno predetto la sensibilità dei provirus e dei campioni con crescita virale con un alto valore predittivo positivo e una buona specificità (93-100% teropavimab, 71- 96% zinlirvimab), ma bassa sensibilità (Figura 3), suggerendo che possano essere utili a identificare le persone con virus suscettibili ai due bNAB.



Messaggi chiave

I risultati dello studio dimostrano una buona correlazione tra i 3 test, di fenotipizzazione, di genotipizzazione e di outgrowth virale in combinazione con il test di fenotipizzazione. Ogni test può avere un ruolo importante nell'identificare le persone con HIV che possono essere trattate con i bNAB



I dati sulle comorbidità

Dal CROI 2023 giungono messaggi-chiave importanti per la pratica clinica in diversi ambiti: dal ridimensionamento dell'impatto della classe degli inibitori dell'integrasi sullo sviluppo di malattia cardiovascolare nelle PLWH naive, alla mancanza di variazioni significative di peso legate all'uso *long term* degli INSTI, allo studio dei fattori determinanti la progressione della fibrosi epatica, ai dati delle coorti sulla riduzione della mortalità specifica per età e sull'impatto delle neoplasie *non-AIDS-defining*



Impact of INSTI on cardiovascular events in persons starting ART

Surial B et al.



Un importante dato sugli INSTI nei pazienti naive
Sergio Lo Caputo

L'impatto degli inibitori dell'integrasi (INSTI) sul rischio cardiovascolare è al centro di un dibattito tuttora in corso. Le PLWH in terapia con questi farmaci tendono ad aumentare di peso dopo l'inizio della terapia antiretrovirale (ART), e un aumento ponderale consistente potrebbe aumentare il rischio di malattia cardiovascolare. Gli studi condotti finora hanno prodotto risultati contraddittori: negli Stati Uniti uno studio su oltre 20.000 PLWH che hanno iniziato la ART con un INSTI aveva mostrato un rischio inferiore di eventi cardiovascolari gravi, mentre invece la coorte multicentrica RESPOND ha concluso che un regime INSTI-based aumentava il rischio di eventi cardiovascolari nel corso dei primi due anni di terapia; negli anni successivi l'aumento del rischio scompariva, lasciando i ricercatori in difficoltà nel trovare una spiegazione.

Lo Swiss HIV Cohort Study ha valutato il rischio di un evento cardiovascolare grave (ictus, infarto o procedura invasiva come angioplastica o *stent*) in 5.362 PLWH che avevano iniziato la ART in Svizzera a partire da maggio 2008, 1837 con un regime INSTI-based, 3.525 con un altro tipo di regime. I partecipanti allo studio sono risultati equamente distribuiti. L'età media di inizio della ART era 39 anni, circa la metà dei partecipanti fumava, il 10% era iperteso e l'1.5% aveva una precedente storia di CVD. Una percentuale maggiore di coloro che iniziavano la ART con un regime non-INSTI era costituita da donne (24% vs 16% di coloro che hanno ricevuto un INSTI) e persone di etnia africana (18% vs 11% di coloro che hanno ricevuto un INSTI) (Figura 1).

Gli INSTI, in aumento dal 2012 dopo la loro raccomandazione come terapia di prima linea, a partire dal 2014 hanno rappresentato la maggior parte

Figura 1 Caratteristiche basali

Caratteristiche	ART basata su INSTI	Altra ART
Età, anni, mediana (IQR)	39 (31-50)	38 (31-46)
BMI, kg/m ² , mediana (IQR)	24 (21-26)	23 (21-26)
Nadir conta CD4 mmc, mediana (IQR)	330 (188-482)	278 (171-372)
Donne, %	16	24
Neri, %	11	18
Storia di CVD, %	1.5	1.5
Fumatore attuale, %	46	47
Iperensione arteriosa, %	10	10
Trattamento ipoglicemizzante, %	2.6	1.8
Diabete, %	2.1	1.8

Surial B, et al. CROI 2023, Oral 149

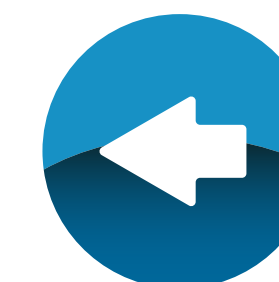
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



I DATI SULLE COMORBIDITÀ

Impact of INSTI on cardiovascular events in persons starting ART *Surial B et al.*

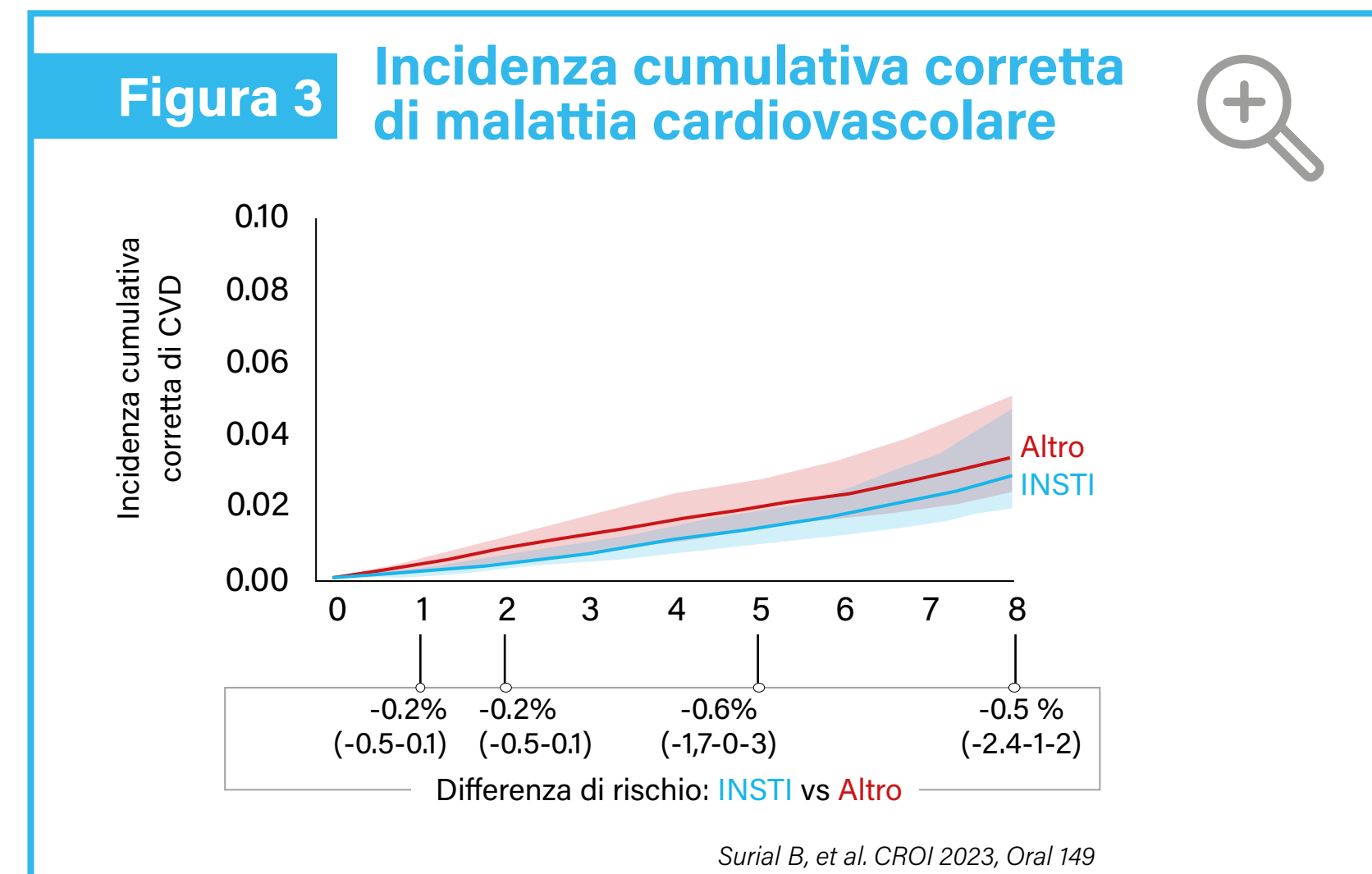
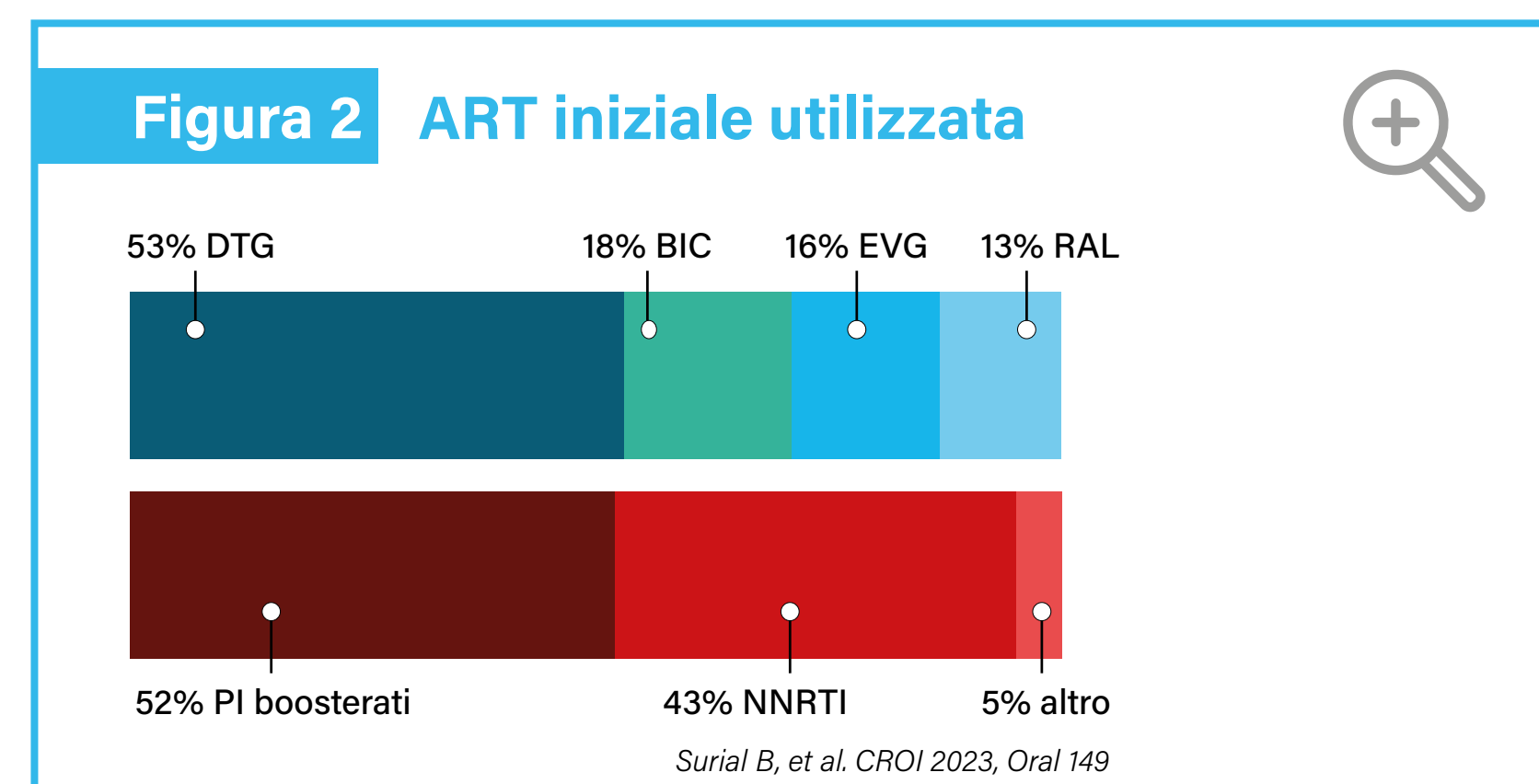
delle prescrizioni nei pazienti naive. Nel 2021, il 96% delle persone nella Swiss HIV Cohort ha iniziato la ART con un INSTI. Più della metà di chi aveva iniziato un INSTI ha ricevuto DTG (53%), i rimanenti BIC (18%), EVG (16%) o RAL (13%). Tra chi aveva iniziato la ART con un regime diverso, il 52% aveva ricevuto un inibitore della proteasi (PI) potenziato, il 43% un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) e il 5% un altro tipo di regime (**Figura 2**).

Circa una persona su quattro che aveva iniziato un regime INSTI-based aveva ricevuto anche abacavir, rispetto a una su otto di coloro che avevano iniziato un regime non INSTI-based. TAF è stato assunto dal 40% delle persone che hanno iniziato un regime INSTI-based, ma solo dall'1% di coloro che hanno iniziato un regime non-INSTI. Durante un *follow-up* mediano di 4,9 anni si sono verificati 116 eventi cardiovascolari.

Dopo aggiustamento per i fattori demografici e legati all'HIV, nonché per i fattori di rischio cardiovascolare, il *backbone* di NRTI e l'uso di farmaci ipolipemizzanti, non sono state riscontrate differenze significative nel rischio di eventi cardiovascolari in qualsiasi momento del *follow-up* (-0.2% di differenza di rischio a 2 anni e -0.6% di differenza di rischio a 5 anni) (**Figura 3**).

Va richiamata l'attenzione sui potenziali *bias* che potrebbero esistere negli studi su rischio cardiovascolare e ART con INSTI, come lo *switch* a INSTI di persone con comorbilità allo scopo di ridurre il rischio di interazioni farmaco-farmaco.

Va inoltre evidenziato che le donne, che hanno un rischio di malattia cardiovascolare più basso rispetto agli uomini, potrebbero non aver ricevuto un INSTI a causa dei timori di difetti del tubo neurale legati all'esposizione a DTG nel periodo periconcezionale.



Messaggi chiave

Non sono state riscontrate differenze in termini di eventi cardiovascolari tra le persone con HIV naive che iniziavano la terapia con INSTI e le persone che iniziavano la terapia basata su altre classi di farmaci. Studi simili con obiettivi analoghi dovrebbero valutare le persone ART-experienced che hanno modificato la terapia ad una basata su INSTI

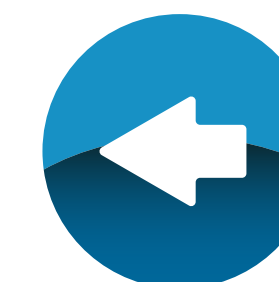
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbilità

Verso la cura di HIV



P706

Changes in Body Mass Index with longer-term integrase inhibitor use in REPRIEVE

Kileel EM et al.



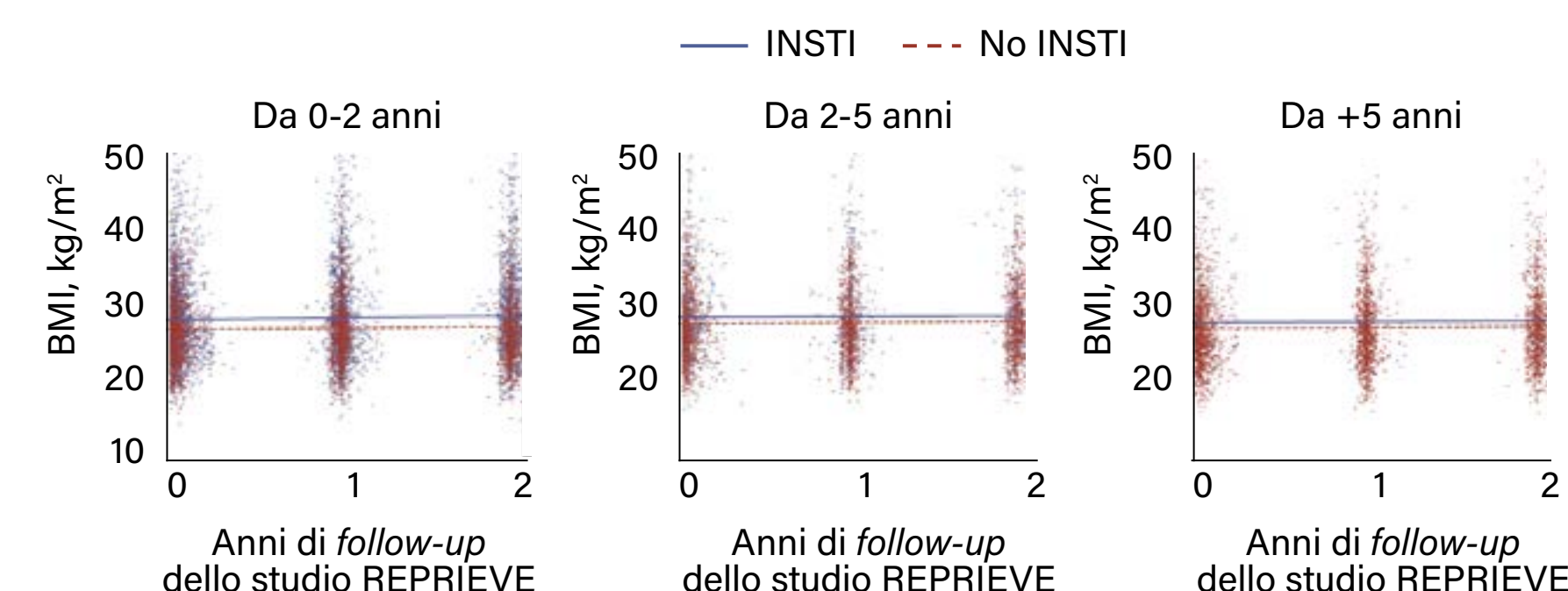
Ridimensionato
l'impatto
metabolico
Sergio Lo Caputo

Diversi studi hanno riportato un aumento di peso maggiore tra le PLWH in terapia con INSTI, in particolare nelle PLWH ART-naive, nelle donne e nelle persone di etnia afroamericana. Tuttavia, rimangono incertezze nella conoscenza dei modelli di incremento ponderale a lungo termine, oltre i primi due anni dall'inizio di regimi basati sugli INSTI.

REPRIEVE (NCT02344290) è uno studio randomizzato di prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) condotto su PLWH tra i 40 e i 75 anni di età in trattamento stabile con ART, che arruolava individui in regioni ad alto reddito o in America Latina/Caraibi con un dato relativo al BMI disponibile al basale e in ART da meno di 15 anni. Sono stati impiegati modelli a effetti misti con tempo di permanenza in studio come covariata continua per valutare la variazione a 2 anni dell'indice di massa corporea (BMI) in base all'utilizzo o meno di INSTI, stratificato in base alla durata del regime ART di ingresso: 0-2 anni, 2-5 anni, 5+ anni.

Nello studio sono stati inclusi 5.475 individui, di cui 2.493 in terapia con INSTI. L'aumento a 2 anni del BMI associato all'uso di INSTI è stato complessivamente $< 0.5 \text{ kg/m}^2$. Durante il *follow-up*, l'aumento è risultato maggiore tra coloro che erano in ART da meno di 2 anni, nelle donne e negli afroamericani, ma comunque $< 0.5 \text{ kg/m}^2$ (Figura 1). Nei soggetti che assumevano il regime ART iniziale da più di 2 anni, non è stato riscontrato un aumento di peso significativo correlato all'uso di INSTI nel periodo di *follow-up*, suggerendo che gli effetti sugli *endpoint* metabolici potrebbero essere minimi. I risultati sono stati generalmente simili tenendo conto delle differenze nell'uso di TDF e TAF.

Figura 1 Variazione del BMI in base allo stato INSTI, stratificato per durata del regime ART iniziale



Kileel EM, et al. CROI 2023, Poster 706

Messaggi chiave

Nella ampia coorte osservazionale REPRIEVE l'aumento del BMI associato all'uso di INSTI è risultato modesto dopo 2 anni di osservazione e legato al peso al momento dell'ingresso nello studio. La mancanza di variazioni significative di peso legate all'uso *long term* di INSTI suggerisce che gli effetti sugli *endpoint* metabolici possono essere minimi, ma occorre prestare attenzione a valutare tali cambiamenti in particolari gruppi a rischio come le donne e gli afroamericani

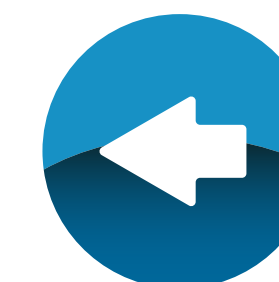
I risultati degli studi
con B/F/TAF

Altri studi
di ART

Update
su lenacapavir

I dati sulle
comorbidità

Verso la cura
di HIV



P617

Risk factors for liver fibrosis progression in HIV: a multi-center longitudinal study

Guaraldi G et al.



Steatosi epatica:
l'impatto
delle variabili
metaboliche
Sergio Lo Caputo

Le PLWH sono ad alto rischio di steatosi epatica associata a disfunzione metabolica (MAFLD). La fibrosi epatica (LF) è il fattore predittivo più significativo della progressione della malattia epatica e della mortalità.

Uno studio longitudinale di tre ampie coorti prospettiche di PLWH in Italia, Germania e Canada ha indagato l'effetto della MAFLD e dell'esposizione agli antiretrovirali sulla progressione della LF nelle PLWH. Sono stati inclusi pazienti con almeno due elastografie transitorie con parametri di attenuazione controllata (CAP). La progressione della LF è stata definita come sviluppo di una fibrosi significativa (definita come *stiffness* epatica >8 kPa), o transizione verso la cirrosi (definita come *stiffness* >13 kPa per i soggetti con *stiffness* >8 ma < 13 kPa al basale). La MAFLD è stata definita secondo i criteri di Eslam: presenza di steatosi epatica (CAP ≥248 dB/m), più uno qualsiasi tra diabete di tipo 2, sovrappeso (BMI>25 Kg/m²) o altre due anomalie metaboliche. Altri predittori includevano la coinfezione con HBV o HCV, l'aumento di peso (WG), definito come un aumento del 5% del BMI in due visite consecutive, e l'attuale esposizione a classi di ART. È stato utilizzato un modello multistato di Markov per descrivere il passaggio allo stato successivo di LF. Il modello di regressione di Cox è stato utilizzato per identificare i predittori di eventi di progressione della LF. Sono state incluse 1.183 PLWH (età mediana 52.9 anni, 77% maschi, tempo mediano dalla diagnosi di HIV 18 anni). La prevalenza di MAFLD era del 46.8%. Le coinfezioni con HBV e HCV erano presenti rispettivamente nel 3.6% e nel 21.9%. Al basale, la *stiffness* epatica era <8 kPa nell'85.6%, 8-12.9 kPa nell'8.6% e >13 kPa nel 5.7% delle PLWH. Durante un *follow-up* mediano di 2.5 anni, sono state eseguite da un minimo di due a un massimo di sei valutazioni annuali della LF. Il tasso di incidenza della progressione della LF è stato di 3.4 per 100 anni/persona.

La MAFLD, il BMI e il WG sono risultati associati ad un rischio più elevato di progressione della LF (Figura 1).

I maschi avevano un rischio minore di regressione della LF. I virus dell'epatite B e C non risultavano associati alla progressione della LF, probabilmente grazie ad un'adeguata gestione dell'infezione cronica da HBV e al trattamento efficace dell'HCV.

Figura 1 Analisi di regressione di Cox della progressione della fibrosi epatica

	Indice di rischio	Intervallo di confidenza	P
Esposizione attuale ad INSTI	1.47	0.61, 3.52	0.389
Esposizione attuale a TAF	0.85	0.39, 1.87	0.683
Esposizione attuale a NNRTI	0.83	0.32, 2.18	0.704
Esposizione attuale a PI	1.53	0.64, 3.63	0.340
Nadir CD4 < 200 cellule/mm ³	0.56	0.27, 1.17	0.120
Infezione cronica da HBV	2.08	0.56, 7.69	0.272
Infezione cronica da HCV	1.08	0.45, 2.57	0.868
MAFLD	2.50	1.06, 5.89	0.036
Aumento del BMI > 5%	2.64	1.32, 5.26	0.006

**Stiffness* epatica ≥ 8 kPa; †*stiffness* epatica ≥ 13 kPa per i soggetti con *stiffness* epatica ≥ 8-< 13 kPa al basale. MAFLD, steatosi epatica associata a disfunzione metabolica
Guaraldi G, et al. CROI 2023, Poster 617

Messaggi chiave

La progressione della fibrosi epatica si verifica in una percentuale significativa di PLWH, più alta di quanto riportato in letteratura nella popolazione generale. I suoi principali fattori determinanti sono le variabili di salute metabolica, mentre l'esposizione alla ART non sembra avere un impatto. Le PLWH dovrebbero essere sottoposte a *screening* di routine per lo sviluppo di fibrosi epatica, indipendentemente dalla coinfezione con epatite virale

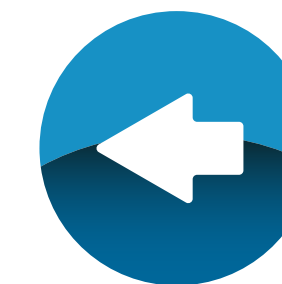
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P870

Trends in mortality in people living with HIV in an international cohort (RESPOND)

Tusch E et al.



La riduzione della mortalità nelle PLWH

Sergio Lo Caputo

Negli ultimi decenni i più potenti regimi ART hanno contribuito al calo della mortalità nelle PLWH, ma l'invecchiamento, le coinfezioni e le comorbidità mantengono un impatto importante. Per comprendere meglio la mortalità specifica per età in Europa e Australia, il consorzio di coorti RESPOND, che raccoglie oltre 30.000 PLWH, ha condotto un'analisi dal 2012 al 2019, confrontando la mortalità standardizzata per età nel tempo.

33.598 partecipanti hanno fornito 167.930 anni/persona di *follow-up* o una mediana di 4.8 anni di *follow-up* per persona (intervallo interquartile 3.1-8.0). La mortalità grezza per tutte le cause è diminuita di un terzo, da 13.0 nel 2012-2013 a 8.6 per 1.000 anni/persona nel 2018-2019.

L'età mediana al decesso è aumentata da 52 a 56 anni, un dato desolante se confrontato con l'aspettativa di vita di 79 anni in tutta Europa nel 2023.

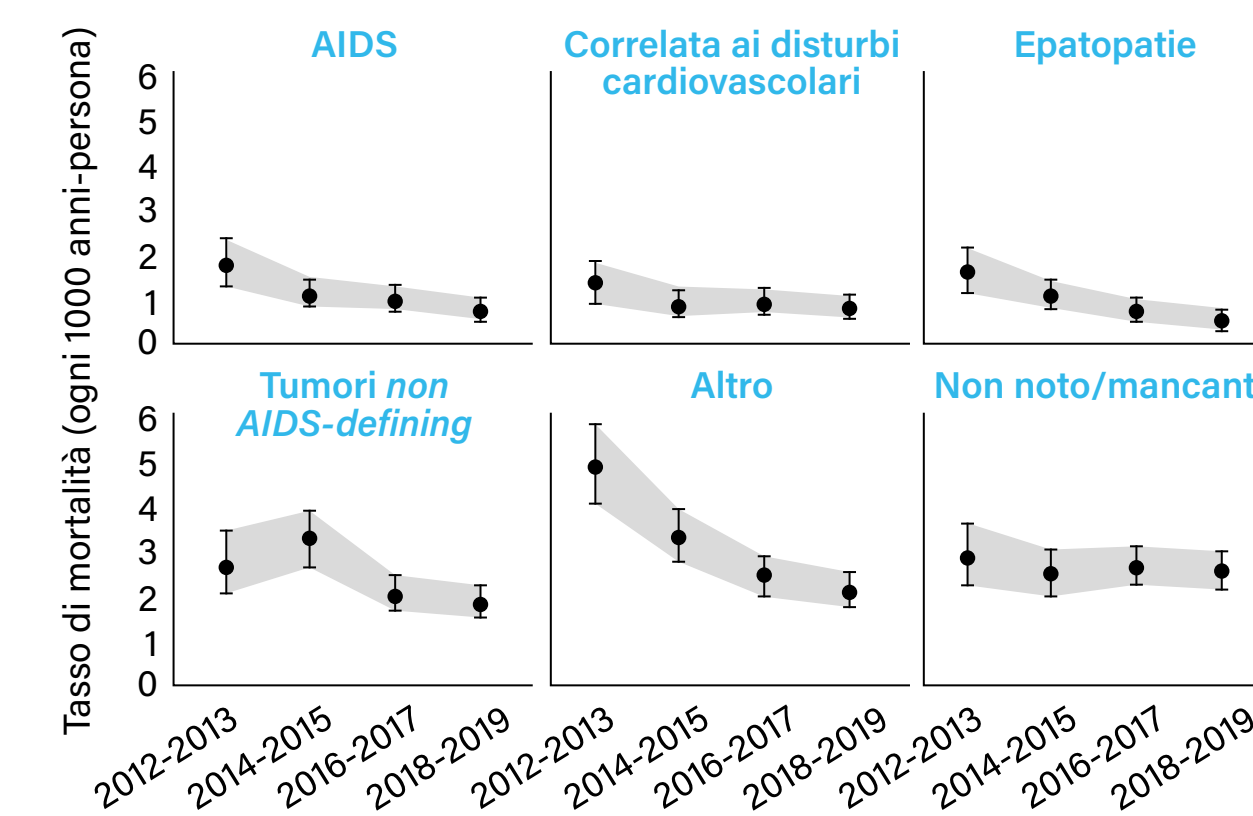
I tumori non correlati all'AIDS hanno mostrato un tasso di mortalità grezzo specifico più alto, pari a 2.20 per 1.000 anni/persona, seguito da AIDS (1.01), malattie cardiovascolari (0.85) ed epatopatie (0.79) (Figura 1). Tuttavia, l'analisi di regressione di Poisson aggiustata per età ha evidenziato una diminuzione della mortalità nel periodo di studio per tutte e quattro queste cause.

L'analisi multivariata ha dimostrato che i più forti fattori predittivi di mortalità per tutte le cause erano la conta dei CD4 < 350 cellule/mmc e la carica virale > 200 copie/ml, rispetto alla conta dei CD4 > 500 cellule/mmc e alla carica virale < 200 copie/ml (rapporto di incidenza aggiustato [aIRR] 9.78, intervallo di confidenza [IC] da 8.29 a 11.5).

Altri predittori indipendenti di una maggiore mortalità per tutte le cause sono stati: trasmissione dell'HIV attraverso l'uso di sostanze per via iniettiva (rispetto alla trasmissione MSM), trasmissione eterosessuale (rispetto a quella MSM), situazione immunovirologica compromessa (CD4 attuali ≤ 350 cellule/mmc + HIV-RNA >200 copie/mL) rispetto ad una soddisfacente (CD4 attuali ≥ 500 cellule/mmc + HIV-RNA <200 copie/mL), diabete, malattia renale cronica e in fase terminale, ipertensione, dislipidemia, malattia cardiovascolare, infezione cronica da HCV non trattata, malattia epatica in fase terminale, fumo attuale e pregresso. I predittori indipendenti di una minore mortalità per tutte le cause sono stati il periodo di calendario più recente (2014-2015, 2016-2017 o 2018-2019 rispetto al 2012-2013), l'etnia non bianca, che ha ridotto di un terzo le probabilità di mortalità per tutte le cause (aIRR 0.63, IC 95% 0.51-0.77), e abitare in Europa orientale rispetto all'Europa centro-occidentale, che ha ridotto le probabilità di mortalità per tutte le cause di circa il 20% (aRRR 0.78, IC 95% 0.63-0.96).

La mortalità per tutte le cause era fortemente associata ai fattori di rischio modificabili, in particolare stato immunologico e condizioni croniche.

Figura 1 Tassi di mortalità standardizzati per età



Tusch E, et al. CROI 2023, Abs 870

Messaggi chiave

La mortalità specifica per età è diminuita costantemente dal 2012 al 2019, periodo in cui l'età mediana al momento del decesso è passata da 52 a 56 anni, ancora di molto inferiore rispetto all'aspettativa di vita della popolazione generale

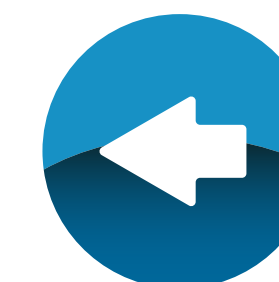
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P871

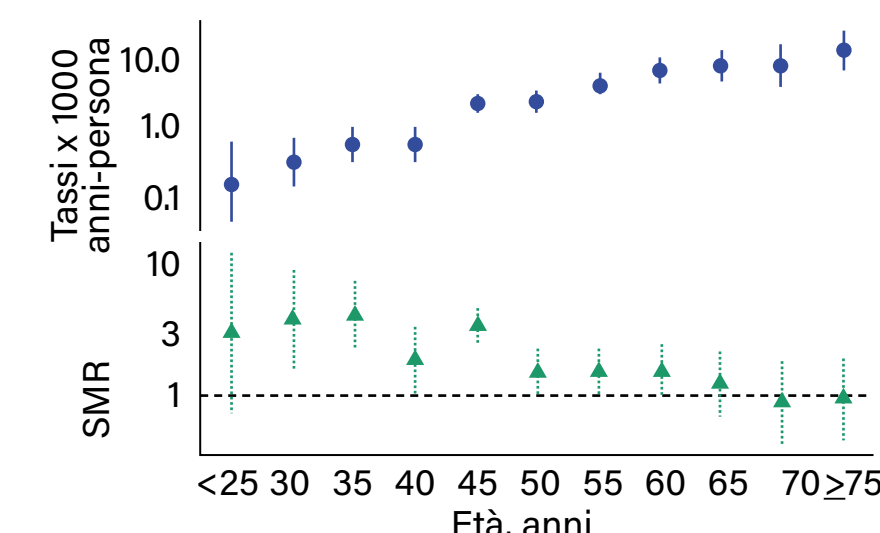
Non-AIDS defining malignancy mortality in people living with HIV

Rava M et al.

Lo studio in aperto, multicentrico e prospettico, ha valutato il tasso e i fattori prognostici della mortalità dovuta a neoplasie *non-AIDS defining* (NADM) nelle PLWH, naive e di età ≥ 20 anni al momento dell'arruolamento, tra il 2004-2020 nella coorte dell'AIDS Research Network spagnolo (CoRIS). I decessi per NADM erano tutti causati dal cancro, ad eccezione di quelli dovuti a neoplasie *AIDS-defining* come sarcoma di Kaposi, alcuni tipi di linfomi non-Hodgkin e carcinoma della cervice uterina. I tassi di mortalità ed i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) sono stati stimati utilizzando i tassi di mortalità per NADM della popolazione generale spagnola. Dei 17.329 partecipanti allo studio, l'85% erano uomini e l'età mediana era 35 anni. Il 62% aveva acquisito HIV attraverso contatti omo/bisessuali, il 69.4% erano europei, il 41% fumatori attuali, la conta mediana [IQR 213-583] di CD4 era 391 cellule/mmc, il 34% aveva una carica virale di HIV >100.000 copie/mL, il 13% diagnosi di AIDS, il 10% presentava anticorpi del virus dell'epatite C, il 3% antigeni di superficie dell'epatite B. Il tasso di mortalità complessivo è stato di 1.51 (IC 95% 1.29, 1.76) per 1.000 anni/persona (PY), superiore del 73% a quello della popolazione generale (SMR: 1.73; IC 95% 1.48, 2.02) (Figura 1).

I tassi di mortalità più elevati sono stati riscontrati per le neoplasie polmonari (0.56 per 1.000 PY; IC 95% 0.44, 0.73) ed epatiche (0.18 per 1.000 PY; IC 95%; 0.12, 0.28). I tassi di mortalità sono aumentati con l'età, mentre gli SMR sono diminuiti da 3.42 (IC 95% 1.63, 7.18) a ≤ 35 anni a 0.92 (IC 95% 0.56, 1.53) a ≥ 70 anni. Il rischio di mortalità per neoplasie *non-AIDS defining* era più elevato nei soggetti che avevano acquisito l'infezione attraverso contatti eterosessuali (HR: 1.48; IC 95% 1.07, 2.03) e l'uso di sostanze per via iniettiva (HR: 1.54; IC 95% 0.87, 2.76), rispetto agli uomini che fanno sesso con altri uomini (MSM). I fattori prognostici variabili nel tempo per la mortalità da neoplasie *non-AIDS defining* sono risultati: fumo attivo (HR: 2.23; IC 95% 0.96, 5.18), presenza di anticorpi del virus dell'epatite C (HR: 1.74; IC 95% 1.09, 2.78) o dell'antigene di superficie dell'epatite B (HR: 2.02; IC 95% 1.12, 3.66) e diminuzione della conta dei CD4 (HR: 8.49; IC 95% 5.46, 13.20 per CD4 < 200 cellule/mmc, HR: 4.10; IC 95% 2.57, 6.55 per CD4 200-349 cellule/mmc; HR: 2.50; IC 95% 1.64, 3.80 per CD4 350-499 cellule/mmc rispetto a CD4 ≥ 500 cellule/mmc).

Figura 1 Tassi di mortalità standardizzati e rapporti di mortalità (SMR) in base all'età



	<25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	≥ 75
Tasso	0.15	0.3	0.57	0.54	2.3	2.26	4.11	6.69	7.88	8.11	13.99
SMR	2.94	3.66	4	1.83	3.35	1.54	1.53	1.53	1.24	0.89	0.96

Rava M. CROI 2023, abs#871

Messaggi chiave

Le PLWH presentano un rischio più elevato di decesso per neoplasie *non-AIDS defining*. Il fumo, le coinfezioni da epatiti virali e l'immunosoppressione aumentano in modo indipendente il rischio di decesso per neoplasie *non-AIDS defining* rispetto alla popolazione generale, soprattutto in giovane età. I CD4 < 200 sono il fattore predittivo più forte, quindi una ART efficace è importante per prevenire il decesso per neoplasie *non-AIDS defining*.

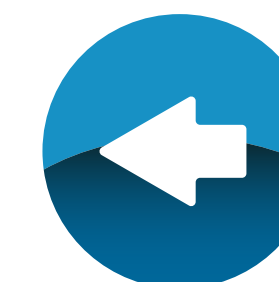
I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



P471

Dolutegravir is associated with more depressive symptoms in older people with HIV

Roy U et al.



L'impatto dei farmaci sul Sistema Nervoso Centrale
Sergio Lo Caputo

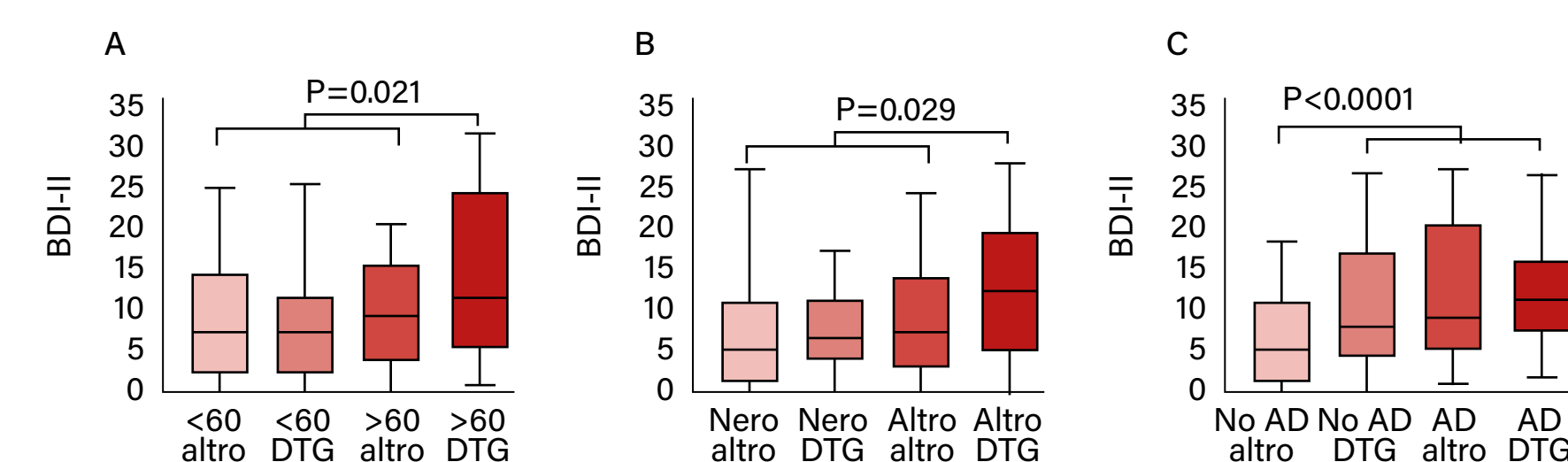
L'utilizzo di dolutegravir (DTG) è stato correlato ad eventi avversi neuropsichiatrici come la depressione nelle PLWH. Tuttavia, le valutazioni standardizzate della depressione tra le PLWH che assumono DTG non sono state finora ben caratterizzate. La coorte CHARTER ha analizzato l'influenza concomitante dell'età e dell'uso di antidepressivi sulla depressione tra le PLWH in terapia con DTG. 280 partecipanti sono stati valutati in modo completo nel progetto CHARTER Aging: tutti erano in ART e avevano un HIV RNA plasmatico ≤ 200 copie/mL.

Il Beck Depression Inventory (BDI)-II e le sue quattro sottoscale sono stati confrontati con le caratteristiche demografiche, l'uso di INSTI e di antidepressivi, e i biomarcatori clinici in un disegno trasversale. I dati sono stati analizzati utilizzando la regressione lineare, inclusa la regressione lineare multivariata con selezione a ritroso mediante il Criterio di Informazione di Akaike.

L'età media dei partecipanti era 56,2 anni (28.9% ≥ 60), il 18.6% erano donne, il 38.9% erano afroamericani e il 72.5% aveva una pregressa diagnosi di AIDS. La conta media dei CD4 era di 622.8 cellule/mmc. La durata media dell'attuale regime ART era di 38 mesi e più di due terzi dei partecipanti stavano usando un INSTI. Nel complesso, l'uso di INSTI non era associato ai valori di BDI-II, ma l'uso di DTG tendeva ad associarsi a punteggi peggiori di BDI-II ($p=0.064$), in particolare nella sottoscala Apatia ($p=0.019$). L'analisi multivariata ha identificato che l'uso di DTG ($p=0.009$), il non essere afroamericani ($p<0.001$), il sesso femminile ($p=0.008$) e l'età > 60 anni ($p=0.063$) erano associati a punteggi peggiori della BDI-II (Figura 1).

Le interazioni con l'uso di DTG selezionate dal Criterio di Informazione di Akaike comprendevano l'età, l'uso di antidepressivi e l'etnia.

Figura 1 Associazione di DTG a valori più elevati di BDI-II in persone di almeno 60 anni (A), persone di etnia non nera (B) e persone che non usavano farmaci antidepressivi (C)



Beck Depression Inventory (BDI)-II. AD= antidepressivi.
Roy U et al. CROI 2023, abs471

Messaggi chiave

L'utilizzo di dolutegravir può aumentare i sintomi depressivi nelle PLWH di età > 60 anni, che non usano antidepressivi o di etnia diversa da quella afroamericana. Al contrario, dolutegravir non è risultato associato a un aumento dei sintomi depressivi nelle PLWH di età < 60 anni, che assumevano un antidepressivo, o di etnia afroamericana

I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV

Verso la cura di HIV

Il programma di ricerca sulla cura include nuovi dati provenienti da molteplici studi collaborativi che valutano nuove terapie di combinazione mirate a colpire il *reservoir* virale dell'HIV e a potenziare la risposta immunitaria per mantenere il controllo virologico in assenza di terapia antiretrovirale. I risultati supportano le nuove strategie basate su anticorpi neutralizzanti, candidati vaccini e agonisti dei recettori *toll-like*



A placebo-controlled randomized trial of the HTI immunogen vaccine and vesatolimod

Mothe B et al.



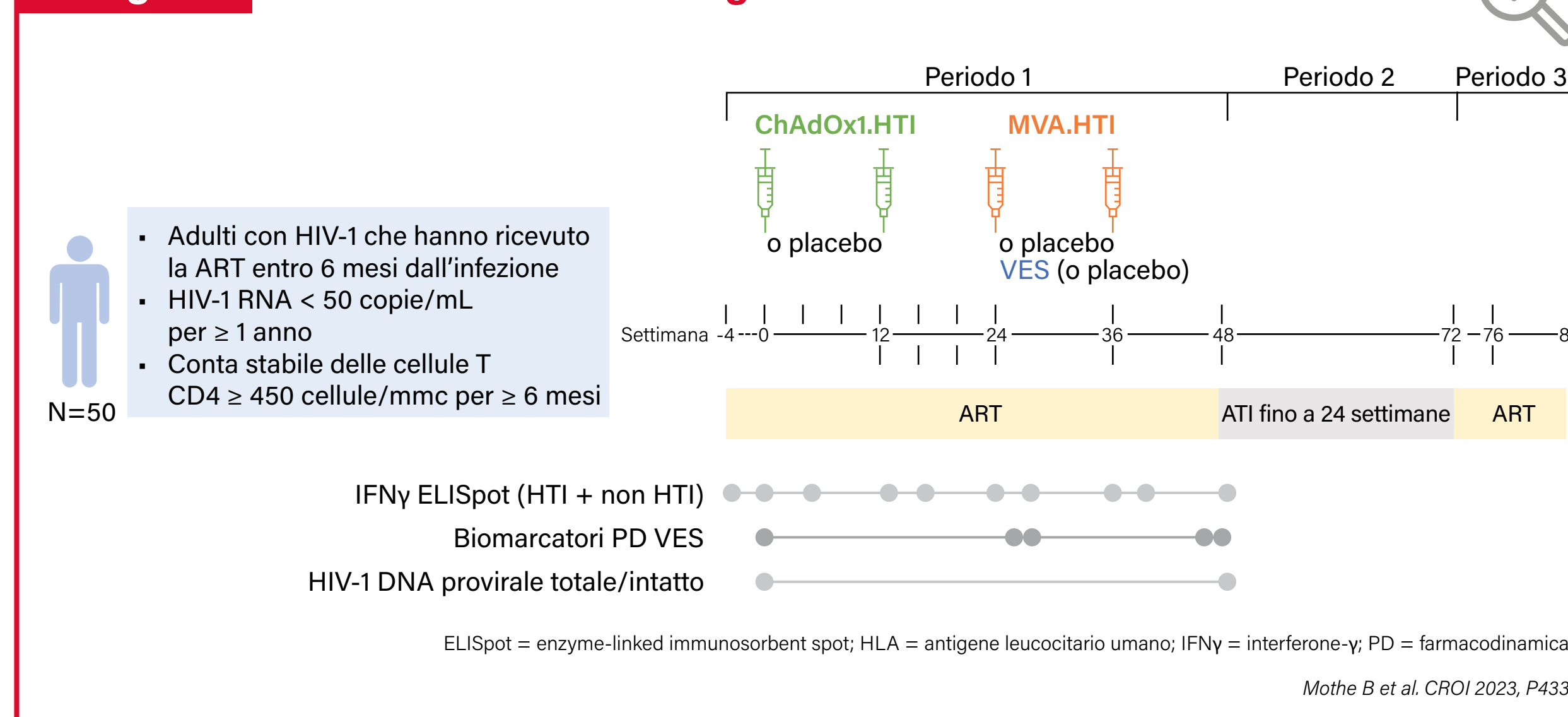
Una terapia di combinazione innovativa
Gabriella d'Ettore

I vaccini terapeutici progettati per potenziare l'immunità delle cellule T specifiche per HIV sono ritenuti una componente chiave di qualsiasi strategia di cura dell'HIV: il nuovo vaccino immunogeno per le cellule T HIVACAT (HTI) è progettato per suscitare risposte immunitarie cellulari alle regioni dell'HIV all'interno delle proteine antigene gruppo-specifico (Gag), polimerasi (Pol), fattore di infettività virale (Vif) e fattore regolatore negativo (Nef) che sono associate al controllo virale nell'uomo.

Nelle PLWH trattate precocemente con ART, la risposta delle cellule T specifiche per HIV indotta da una combinazione di DNA. HTI (D), MVA. HTI (M) e ChAdOx1.HTI (C) è stata associata a un tempo più lungo di sospensione della ART durante l'interruzione analitica del trattamento (ATI).

Vesatolimod (VES) è un agonista del recettore *toll-like 7* (TLR7) in fase di studio come parte di una strategia di cura dell'HIV; gli agonisti del TLR7 attivano le risposte immunitarie e potenzialmente portano a un migliore controllo dell'HIV in combinazione con altri farmaci.

Figura 1 Studio AELIX 003: disegno



VERSO LA CURA DI HIV

A placebo-controlled randomized trial of the HTI immunogen vaccine and vesatolimod *Mothe B et al.*

Lo studio di fase 2a AELIX-003, in doppio cieco, randomizzato, ha valutato sicurezza, immunogenicità ed efficacia dei vaccini ChAdOx1.HTI e MVA.HTI (indicati collettivamente come CCMM) insieme a VES in adulti che hanno ricevuto la ART entro i primi 6 mesi dall'acquisizione di HIV. I partecipanti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere CCMM e VES orale 6 mg o placebo mentre continuavano la ART. I criteri per la ripresa della ART durante l'ATI erano una carica virale plasmatica (pVL) > 100.000 copie/mL, pVL > 10.000 copie/mL per 8 settimane consecutive, o CD4 < 350 cellule/mmc.

Un totale di 50 partecipanti è stato randomizzato; 47 (placebo: n = 17; CCMM + VES: n = 30) sono entrati nella fase ATI e hanno interrotto la ART. Di questi 47 partecipanti, 46 (placebo: n = 17; CCMM + VES: n = 30) hanno completato lo studio, 1 nel gruppo placebo ha interrotto per decisione personale (**Figura 1**).

Per quanto riguarda la sicurezza di CCMM + vesatolimod un partecipante ha manifestato un evento avverso grave (colangite acuta) alla 46^a settimana, considerato dallo sperimentatore non correlato ai farmaci in studio. Non si sono verificati casi di sindrome da rilascio di citochine. Per quanto riguarda la sicurezza dell'ATI, non si sono verificati casi di sindrome retrovirale acuta clinicamente rilevante che abbiano richiesto la ripresa precoce della ART. Otto partecipanti hanno avuto una lieve infezione da COVID-19, che non ha determinato la ripresa precoce della ART, 1 partecipante ha ripreso la ART alla settimana 18 dell'ATI a causa di un'infezione acuta da epatite B. Tutti i partecipanti hanno raggiunto una pVL < 50 copie/mL dopo la ripresa della ART.

Dati preliminari sull'immunogenicità del vaccino HTI mostrano che i 21 partecipanti che hanno ricevuto CCMM + VES hanno mostrato risposte ampie e fortemente specifiche per HTI (**Figura 2 e 3**).

Al momento dell'interruzione, quasi il 50% di tutte le cellule T di HIV erano specifiche per i bersagli dell'HTI, senza alcun modello specifico di immunodominanza tra le sottoproteine di HIV coperte dall'immunogeno HTI. VES ha aumentato in modo consistente la produzione di citochine della fase acuta (IFN α e antagonista del recettore dell'interleuchina-1 [IL-1RA]) e di chemochine (proteina-10 inducibile da IFN γ [IP-10] e del chemoattrattore delle cellule T inducibile da IFN ϵ delle cellule T- α [ITAC]) 24 ore dopo la somministrazione in chi riceveva CCMM + VES.

Figura 2 Entità individuale e mediana della risposta HTI

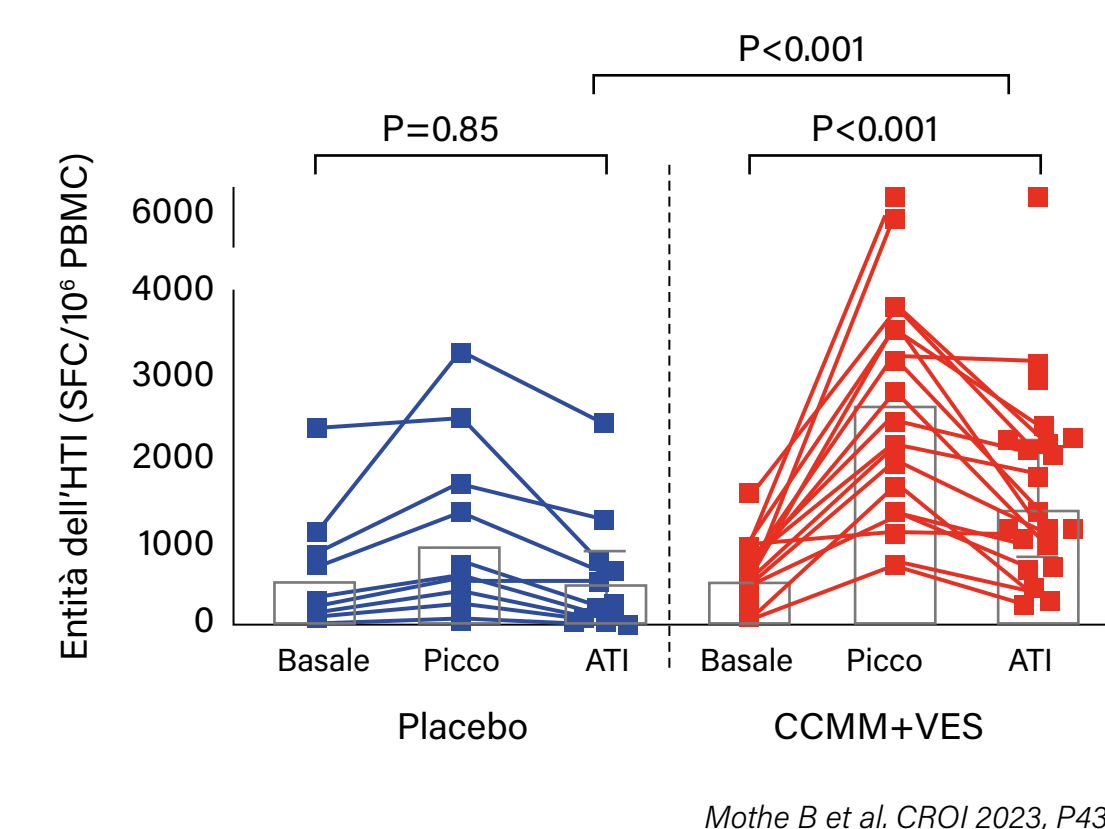
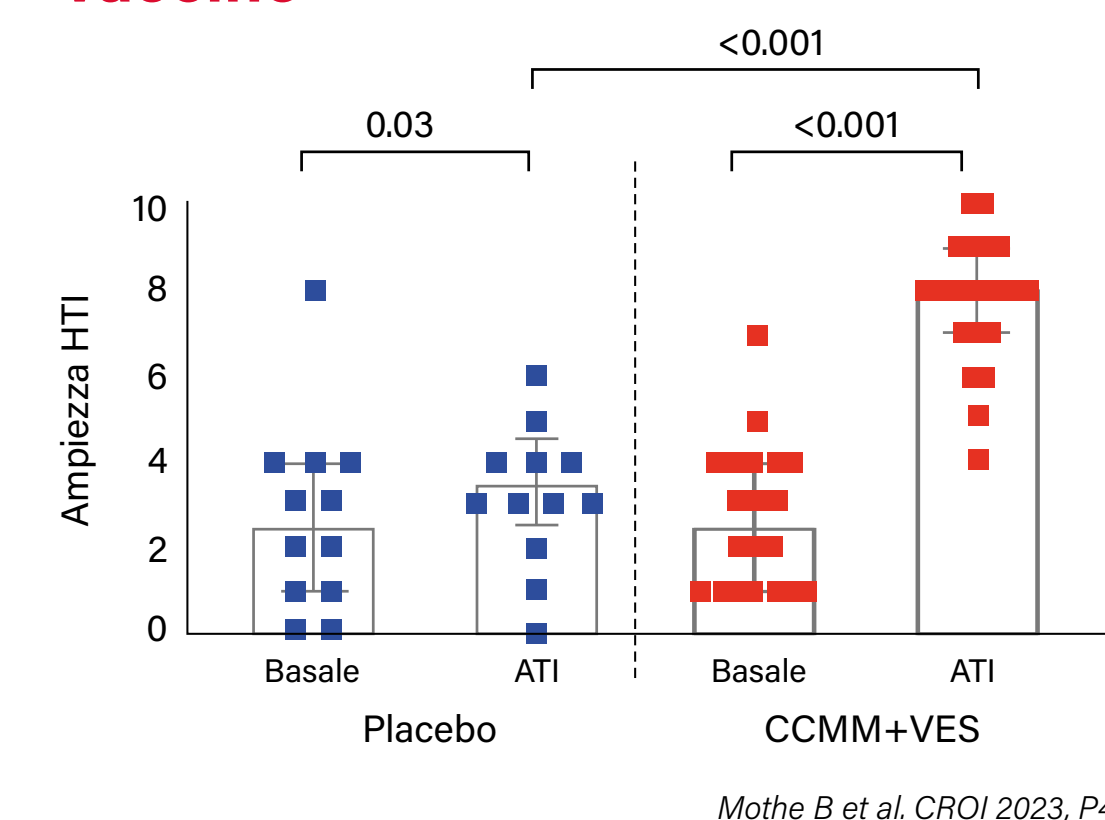


Figura 3 Ampiezza cumulativa (mediana e IQR) delle risposte attivate dal vaccino

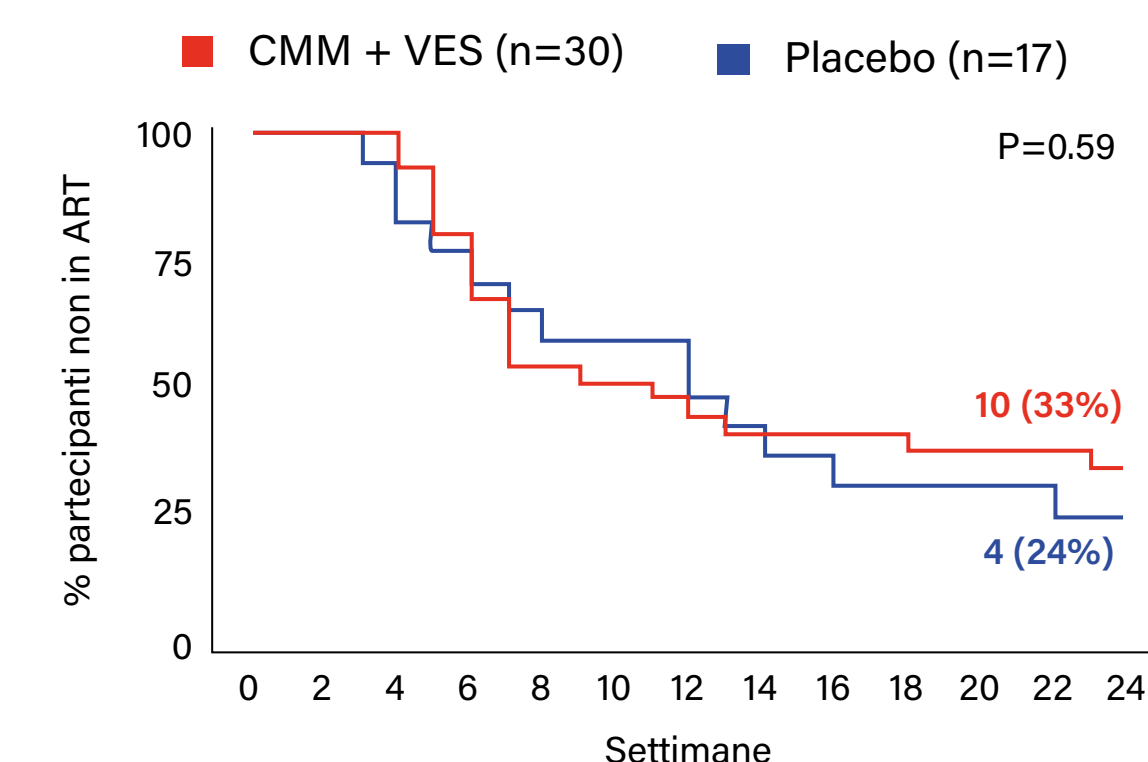


VERSO LA CURA DI HIV

A placebo-controlled randomized trial of the HTI immunogen vaccine and vesatolimod Mothe B et al.

Non sono state osservate differenze nella riduzione dell'HIV-1 DNA provirale totale (integrato) o intatto (competente per la replicazione) tra i bracci. In termini di durata dell'ATI, 10 dei 30 partecipanti (33%) nel gruppo terapia attiva sono rimasti senza ART per 24 settimane rispetto a 4 dei 17 riceventi placebo (24%) (Figura 4). I motivi della ripresa dell'ART prima delle 24 settimane di ATI erano pVL \geq 100.000 copie/mL (16 CCMM + VES; 8 placebo) e pVL \geq 10.000-100.000 copie/mL per 8 settimane consecutive (2 CCMM + VES; 5 placebo). Un partecipante che assumeva CCMM + VES ha ripreso volontariamente la ART alla 23^a settimana di ATI e 1 partecipante CCMM + VES alla 18^a settimana a causa di infezione da epatite B. Nel gruppo CCMM + VES, una pVL pre-intervento più elevata si è associata a risultati virologici peggiori (minor tempo al *rebound* virale > 50 e > 10.000 copie/mL e pVL più elevata alla fine dell'ATI). Nel gruppo placebo, una minore dimensione del *reservoir* virale prima dell'intervento è stata associata a migliori risultati virali (maggiore tempo di sospensione dell'ART e minore pVL alla fine dell'ATI). Nel gruppo CCMM + VES, una maggiore entità e ampiezza della risposta vaccinale è stata correlata a migliori risultati virologici (maggiore tempo di *rebound* virale > 50 o >10.000 copie/mL, e maggiore tempo di sospensione dell'ART, rispettivamente).

Figura 4 Proporzione di partecipanti nei gruppi placebo e CCMM + VES che rimangono senza ART dopo l'ATI



Il test log-rank stratificato è stato eseguito aggiustando il fattore di stratificazione potenziale per un controllo virale superiore.
Mothe B et al, CROI 2023, P433

Messaggi chiave

La combinazione di vaccino immunogeno HTI e agonista del recettore *toll-like 7* (TLR7) vesatolimod come parte di una strategia di cura dell'HIV in PLWH trattate precocemente è risultata sicura e ben tollerata. Dati immunologici preliminari suggeriscono che i vaccini HTI somministrati in combinazione con VES inducono alti livelli di risposte delle cellule T specifiche per HTI, VES ha coerentemente indotto una risposta farmacocinetica per più dosi nella terapia combinata con il vaccino HTI. I risultati virologici sono correlati all'entità del *reservoir* prima dell'intervento terapeutico durante l'ATI. L'entità e l'ampiezza della risposta al vaccino sono state correlate a migliori risultati virologici. L'impatto di vesatolimod sull'attività antivirale delle cellule T specifiche per HTI e sul controllo del virus deve ancora essere approfondito

P437

Vesatolimod pharmacodynamic response associates with time to HIV rebound

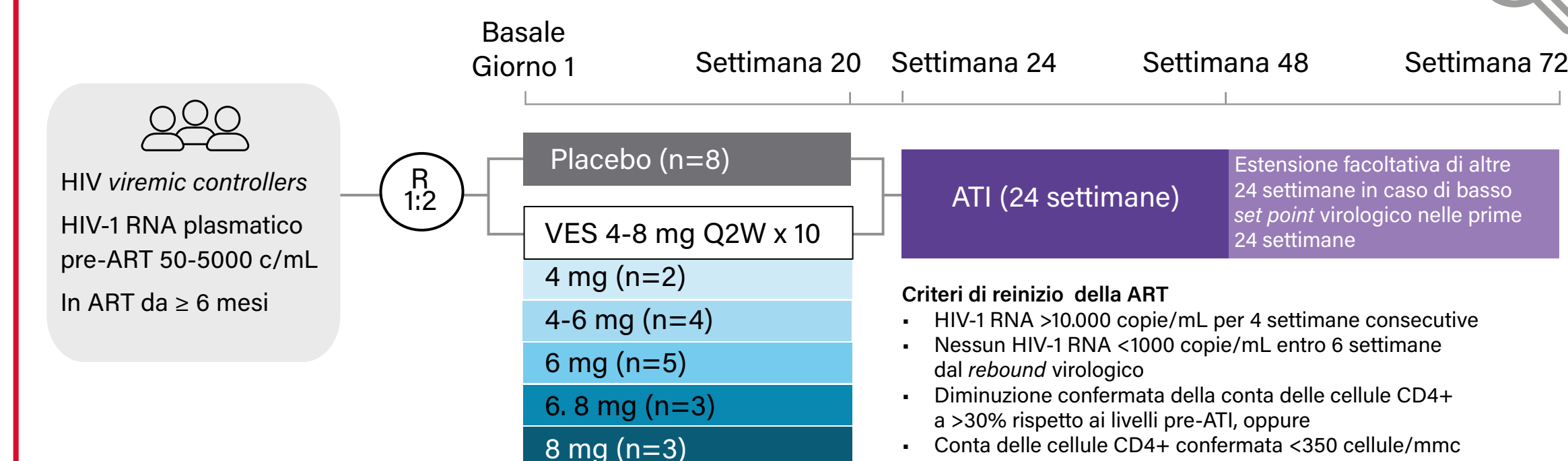
Zhang L et al.

GS-US-382-3961 è uno studio clinico di fase 1b, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, sull'utilizzo di vesatolimod (VES) negli HIV *virologic controllers*, sottogruppo di PLWH con una storia di mantenimento di bassi livelli plasmatici di HIV-1 RNA in assenza di ART. Lo studio ha approfondito l'associazione tra profilo farmacocinetico (PK) e farmacodinamico (PD) di VES dopo la 1° dose e l'*outcome* virologico dopo l'interruzione della ART (ATI) (Figura 1).

VES ha indotto risposte farmacodinamiche significative entro 24 ore dalla 1° dose negli HIV *viremic controllers*. L'effetto biologico mediato da VES si è associato all'*outcome* virologico. Gli aumenti di ISG e CCL4 a 24 ore dalla 1° dose si sono associati ad un più lungo tempo al *rebound* di HIV (Figura 2).

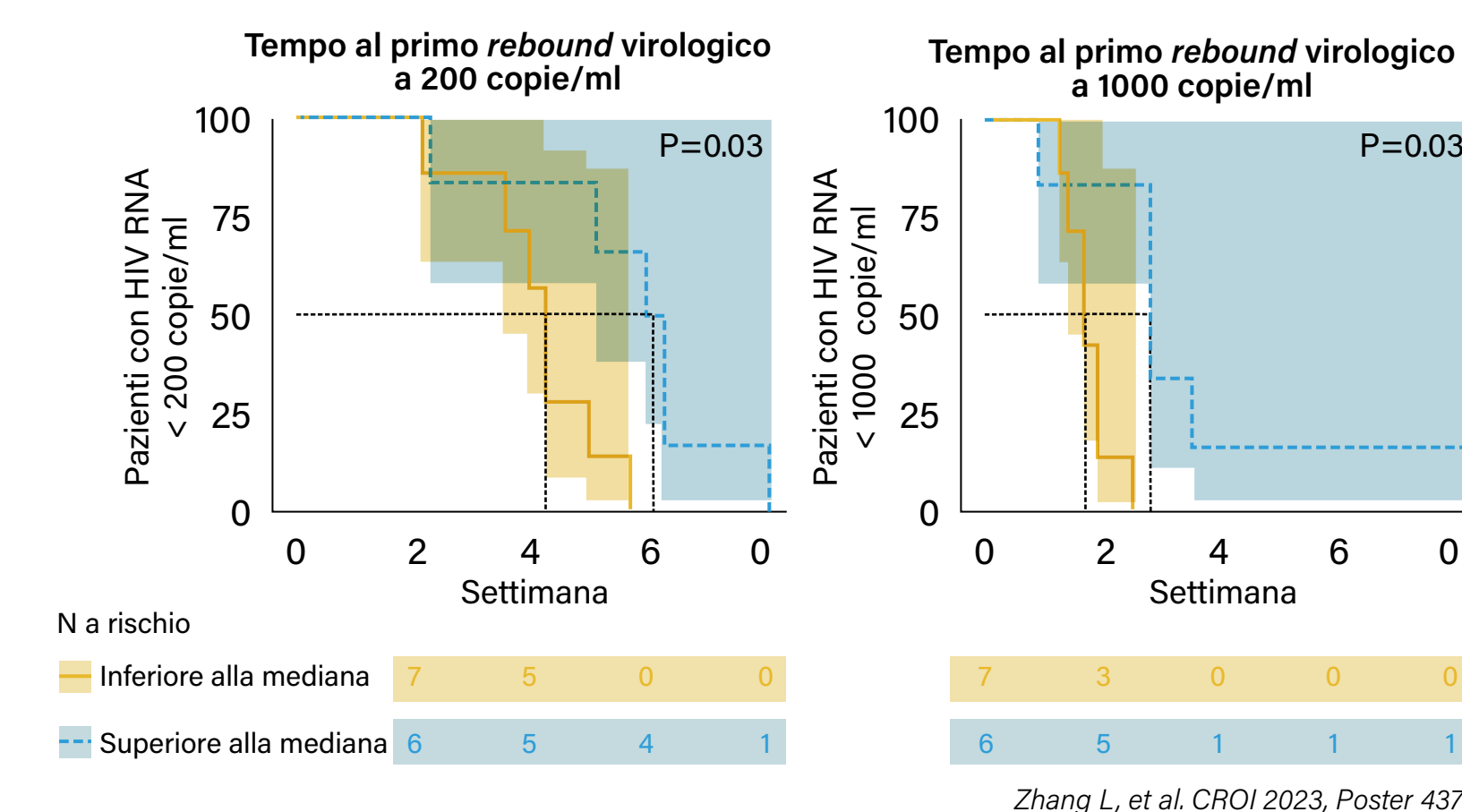
Diversi biomarcatori immunitari sono stati correlati con il profilo farmacocinetico di VES: ISG15, MX1, OAS1, IFN α , IP-10, IL-1RA, MCP1, CCL4, CCL8, CXCL9 e IL8. Non sono state trovate associazioni tra il profilo farmacocinetico di VES e il tempo al *rebound* di HIV e la durata del controllo di HIV durante l'ATI o il test eseguito sul DNA provirale intatto. Ulteriori biomarcatori si sono associati al controllo di HIV durante l'ATI: fattore VII, MMP3 e ICAM1 al più lungo tempo al *rebound* di HIV/controllo virale, BDNF, IL2 e MMP9 al più breve tempo al *rebound* di HIV/controllo virale. Un aumento più elevato di MMP9 24 ore dopo la 1° dose si è associato a un più rapido *rebound* di HIV e ad una durata più breve del controllo durante l'ATI. Questa analisi è limitata dal piccolo numero di partecipanti e sono necessari ulteriori studi con coorti indipendenti più ampie, comprese quelle che non erano in controllo virologico prima dell'ATI, per comprendere e convalidare l'associazione tra profili farmacologici di VES ed esiti virologici.

Figura 1 Studio GS-US-382-3961: disegno



Zhang L, et al. CROI 2023, Poster 437

Figura 2 Associazione tra aumento più elevato dei geni stimolati dall'IFN 24 ore dopo la prima dose e maggior tempo al *rebound* virologico



Zhang L, et al. CROI 2023, Poster 437

Messaggi chiave

Il trattamento con VES ha comportato un modesto ritardo nel tempo di *rebound* di HIV.
VES ha indotto risposte PK e PD significative entro 24 ore dalla prima dose negli HIV *viremic controllers*

I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV

0136

The impact of 3BNC117, 10-1074, and lefitolimod on HIV-1 persistence: the TITAN trial

Søgaard O et al.



Il commento
allo studio TITAN
Gabriella d'Ettorre

Uno degli obiettivi della attuale strategia di cura dell'HIV è riuscire ad indurre uno stato di remissione a lungo termine nelle PLWH. La maggior parte degli interventi si è basata sulla strategia di *shock and kill* per eradicare il *reservoir* latente di HIV nei pazienti in terapia antiretrovirale. Alcuni studi hanno dimostrato di ottenere la reversione della latenza ma senza una riduzione dei *reservoir* clinicamente significativa. Una strategia alternativa è rappresentata dal mirare al *reservoir* virale e all'aumento delle risposte immuni durante interruzione della terapia ART.

L'ipotesi dello studio è che l'agonista dei *toll-like receptor* 9 lefitolimod possa innescare le cellule del sistema immunitario innato ed adattativo prima dell'esposizione antigenica, aumentando la presentazione antigenica alle cellule CD8 e potenziando in tal modo l'immunità CTL-mediata HIV-specifica. Gli anticorpi neutralizzanti rallenterebbero o controllerebbero il rilascio antigenico di HIV contribuendo così allo sviluppo di risposte immuni adattative potenti.

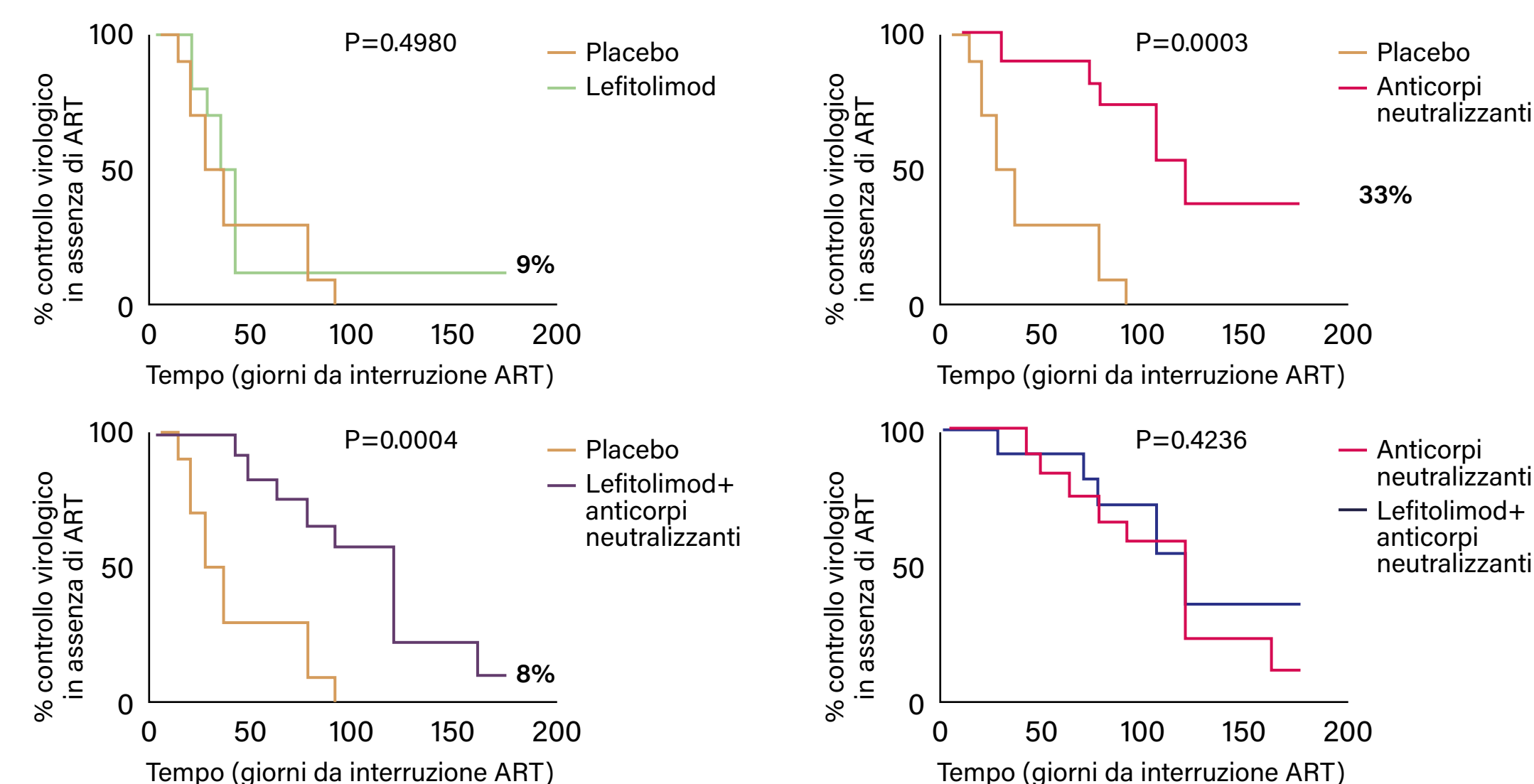
Lo studio prevedeva la somministrazione di lefitolimod 120 mg sc/settimana per 8 settimane iniziando 2 settimane prima dell'interruzione terapeutica. Gli anticorpi neutralizzanti 3BNC117 30 mg/kg e 10-1074 20 mg/kg sono stati somministrati 1 giorno prima dell'ATI e dopo 3 settimane durante l'ATI. I criteri di inclusione prevedevano l'essere in terapia da almeno 18 mesi, l'inizio della terapia durante la fase precoce o cronica dell'infezione, un valore di CD4 > 500 cellule/mmc, un livello plasmatico di HIV-RNA < 50 copie/ml per almeno 15 mesi (permesso un singolo *blip* > 50 ma < 500 copie/ml), la sensibilità virale a 3BNC117 e 10-1074.

Lo studio prevedeva 4 bracci di trattamento: gruppo A placebo (n=11), gruppo B lefitolimod (n=11), gruppo C anticorpi neutralizzanti bNAb (n=12), gruppo D lefitolimod + bNAbs (n=12). L'età media dei pazienti era rispettivamente di 54, 44, 51 e 48 anni nei 4 gruppi, la durata della ART 11, 12, 10 e 8 anni, la conta dei CD4 743, 665, 1027 e 832 cellule/mmc.

Sei individui non hanno soddisfatto i criteri di ripresa dell'ART durante l'ATI di 24 settimane (1 in B; 4 in C; 1 in D).

Il tempo mediano alla perdita del controllo virologico è stato di 32 giorni (*range* interquartile [IQR]:21-77) nel gruppo A, di 35 giorni (IQR:28-42) nel gruppo B, di 119 giorni (IQR:77-175) nel gruppo C e di 98 giorni (IQR:70-119) nel gruppo D. I gruppi che hanno ricevuto i bNAb hanno avuto un tempo si-

Figura 1 Tempo al *rebound* virologico



Søgaard O et al. CROI 2023, Oral 136

I risultati degli studi
con B/F/TAF

Altri studi
di ART

Update
su lenacapavir

I dati sulle
comorbidità

Verso la cura
di HIV

VERSO LA CURA DI HIV

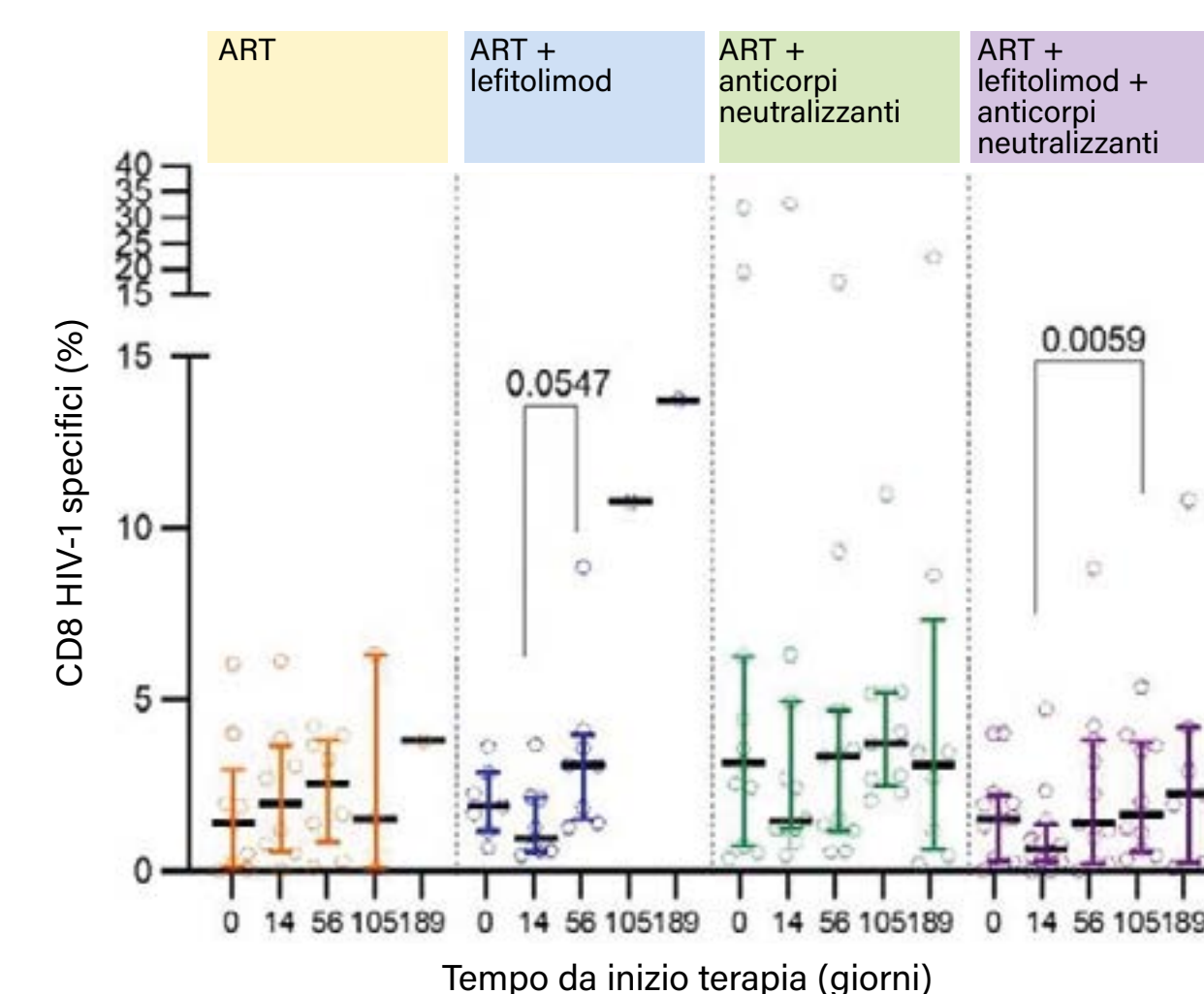
A placebo-controlled randomized trial of the HTI immunogen vaccine and vesatolimod Mothe B et al.

gnificativamente più lungo alla perdita del controllo virologico rispetto al placebo (*log-rank*, $p < 0.0005$). Il 33% dei pazienti trattati con i due bNAb hanno completato le 24 settimane di interruzione terapeutica senza *rebound* virologico rispetto allo 0% del gruppo placebo. La combinazione di lefitolimod e bNAb rispetto ai soli bNAb non ha ottenuto un miglioramento del controllo virologico (*log-rank*, $p=0.42$) (**Figura 1**).

È stato evidenziato un aumento dell'immunità specifica nei confronti di HIV nei partecipanti che hanno ricevuto gli anticorpi neutralizzanti (**Figura 2**).

Nel gruppo D sono stati riportati più eventi avversi lievi, mentre sono stati segnalati due eventi avversi gravi (una reazione vasovagale [non correlata] e una reazione correlata all'infusione [considerata correlata a 3BNC117]).

Figura 2 Immunità specifica delle cellule T nei confronti di HIV



Sogaar O et al. CROI 2023, Oral 136

Messaggi chiave

L'ipotesi dello studio è che l'agonista dei *toll-like receptor 9* lefitolimod agisca sulle cellule del sistema immunitario innato ed adattativo prima dell'esposizione antigenica potenziando in tal modo l'immunità CTL-mediata HIV-specifica

I risultati degli studi con B/F/TAF

Altri studi di ART

Update su lenacapavir

I dati sulle comorbidità

Verso la cura di HIV



Con la sponsorizzazione non condizionante di



GILEAD

Creating Possible

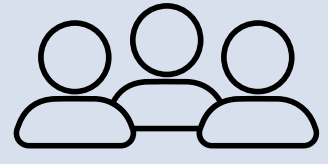
Editore: **Effetti srl** - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it - tel. 02 3343281 - fax 02 38002105
Direttore Responsabile: **F. Tacconi**
Coordinamento Scientifico: **A. Lazzarin**
Coordinamento Redazionale: **L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani**
Direzione grafica e impaginazione: **Effetti srl**
Segreteria di Redazione: **A. Nespolon, E. Valli**

© Effetti srl 2023
Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

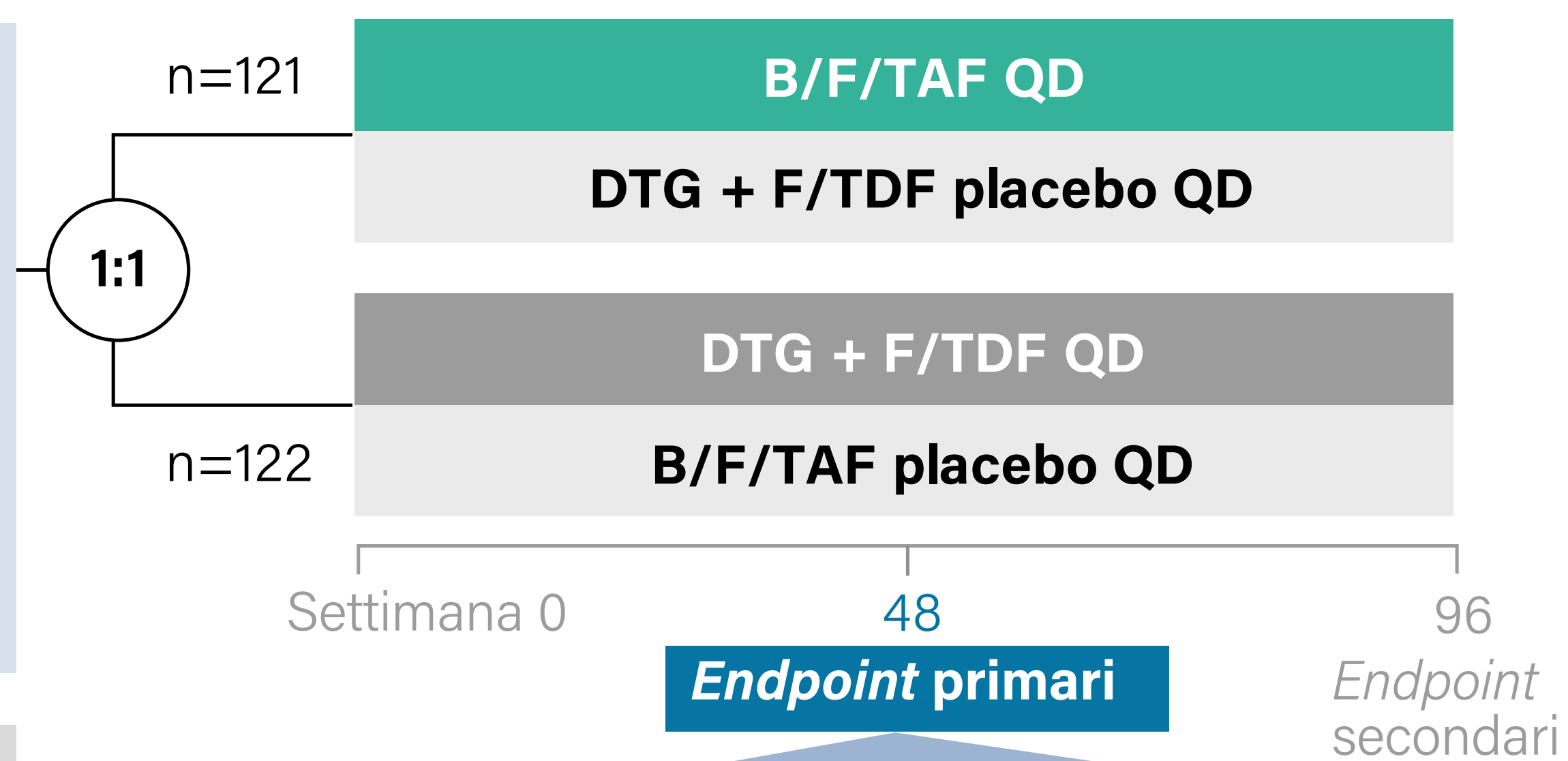
Supplemento n° 1 alla rivista **ReadFiles** n° 1 marzo 2023. Anno 24
Trimestrale di aggiornamento medico
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 7 febbraio 2006.

Figura 1 Studio ALLIANCE: disegno




Persone con HIV e HBV non in trattamento
HIV-1 RNA ≥ 500 c/mL
HBV DNA ≥ 2.000 UI/mL
Sensibilità genotipica dell'HIV a FTC e TFV
eGFR_{CG} ≥ 50 mL/min

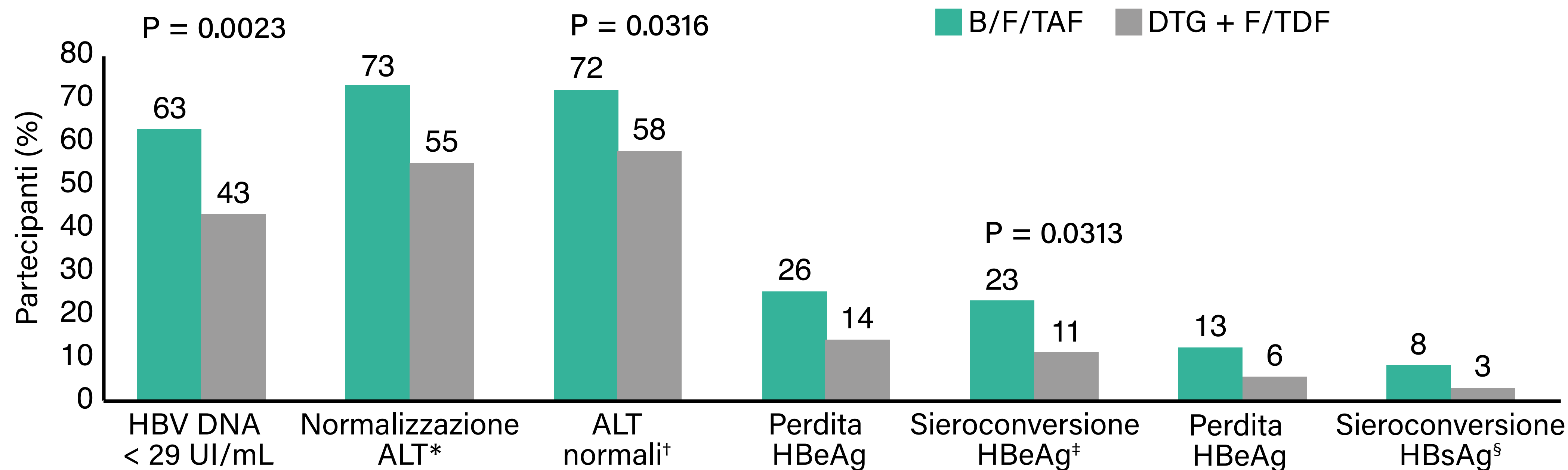
Randomizzazione stratificata per
HBeAg (positivo vs negativo)
HBV DNA (< vs $\geq 8 \log_{10}$ UI/mL)
Conta delle cellule CD4+ (< vs ≥ 50 cellule/mmc)



HIV-1 RNA < 50 c/mL (FDA *Snapshot*), B/F/TAF non inferiore a DTG+F/TDF
HBV DNA < 29 UI/mL (analisi M=F), B/F/TAF superiore a DTG+F/TDF

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata secondo Cockcroft-Gault; M=F, mancante = fallimento
1. Avihingsanon A, et al. CROI 2023, Oral 116 2. Avihingsanon A, et al. AIDS 2022, Oral OALBX0105

Figura 2 Studio ALLIANCE: outcome per HBV alla settimana 48 (M=F)



Outcome	B/F/TAF n/N	DTG + F/TDF n/N
HBV DNA < 29 UI/mL	75/119	53/122
Normalizzazione ALT*	44/60	26/47
ALT normali†	86/119	71/122
Perdita HBeAg	23/90	14/97
Sieroconversione HBeAg‡	21/90	11/97
Perdita HBeAg	15/119	7/121
Sieroconversione HBsAg§	10/119	4/121

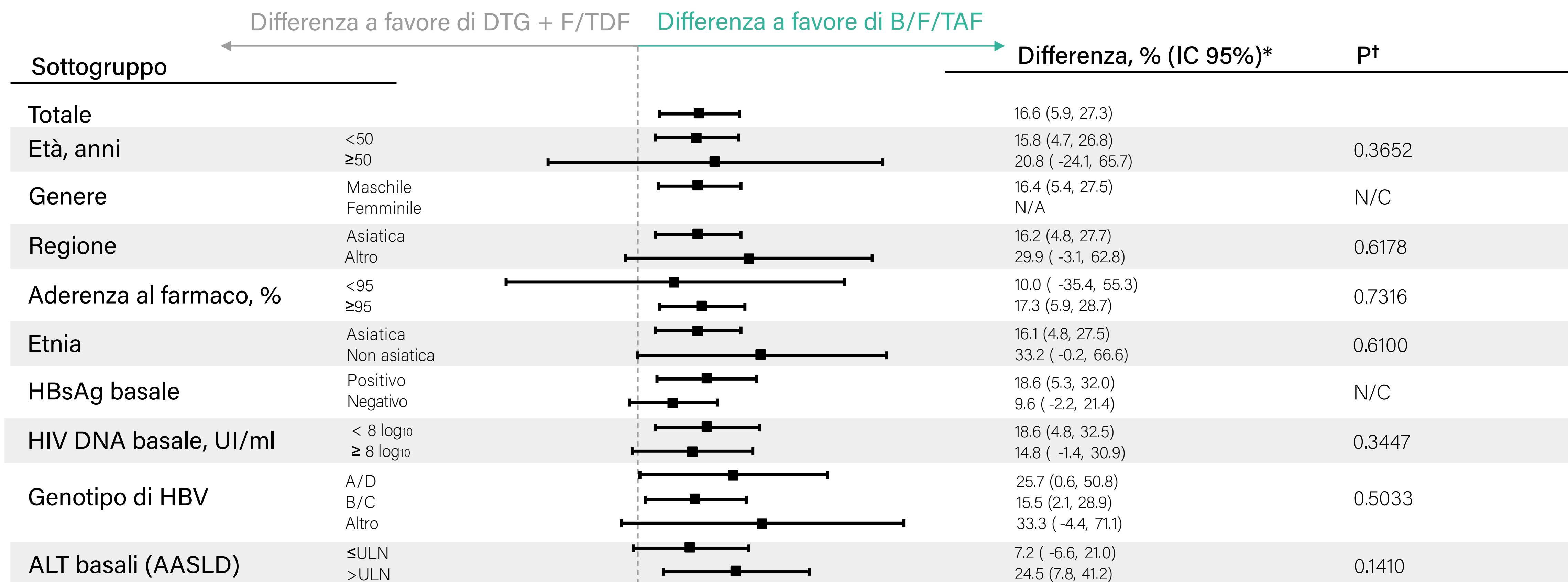
*Proporzione di partecipanti con ALT > ULN al basale con ALT normali [≤ 25 U/L (femmine), ≤ 35 U/L (maschi)] alla settimana 48; †Proporzione di partecipanti con ALT normali (secondo i criteri AASLD) alla settimana 48; ‡Definito come perdita di HBeAg sierico e sviluppo di anticorpi anti-HBeAg;

§Definito come perdita di HBsAg sierico e sviluppo di anticorpi anti-HBsAg

Avihingsanon A, et al. CROI 2023, Oral 116

Figura 3

Differenza tra i regimi nella proporzione di partecipanti con HBV DNA <29 UI/mL alla settimana 48, per sottogruppo (M = F)



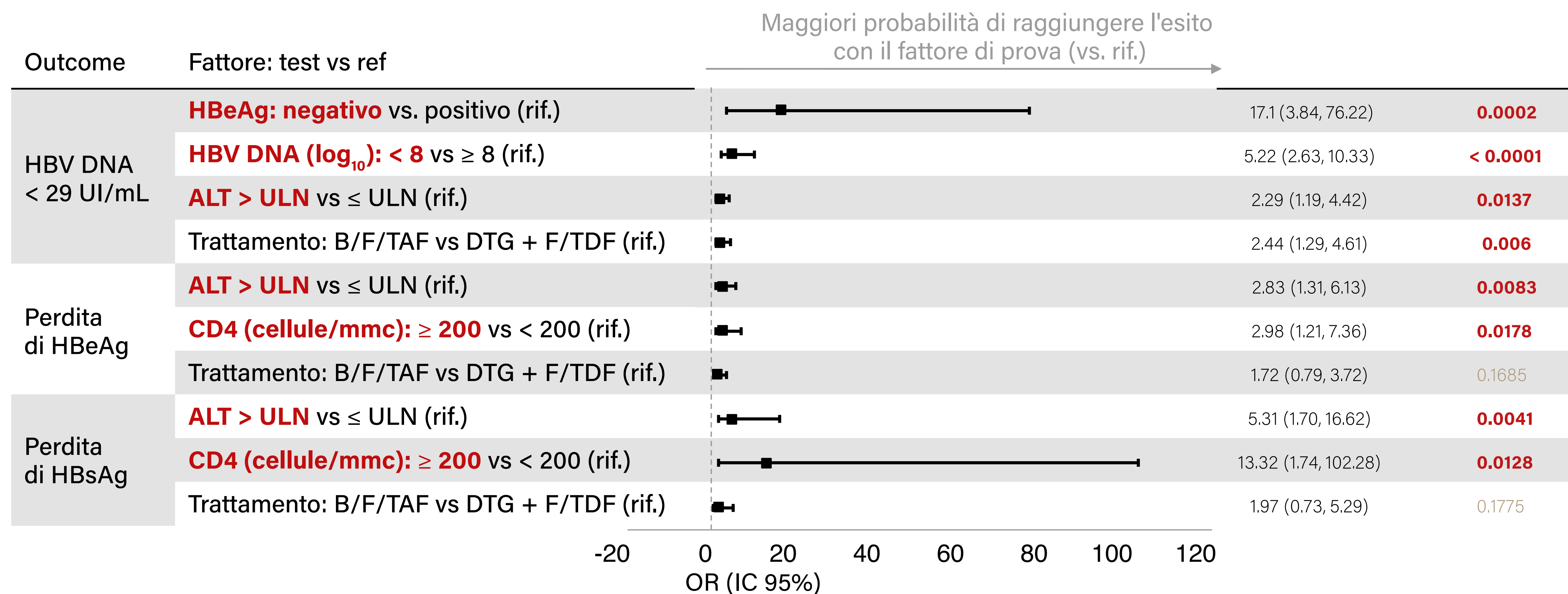
Differenza nella proporzione di partecipanti in ciascun braccio di trattamento, % (IC 95%)

*Calcolato sulla base delle proporzioni di Mantel-Haenszel aggiustate in base allo stato HBeAg al basale (positivo vs. negativo) e all'HBV DNA al basale (< 8 log₁₀ UI/mL vs. ≥ 8 log₁₀ UI/mL), se non è il fattore di sottogruppo; il valore †P per il test di omogeneità è stato ricavato dal test di Wald dell'interazione tra trattamento e sottogruppo sulla base di un modello di regressione logistica; N/A, non applicabile; N/C, non calcolabile (a causa della mancanza di varianza nel/i sottogruppo/i)

Avihingsanon A, et al. CROI 2023, Oral 116

Figura 4

Predittori basali della risposta al trattamento dell'HBV: analisi di regressione logistica multivariata (set di analisi completo)

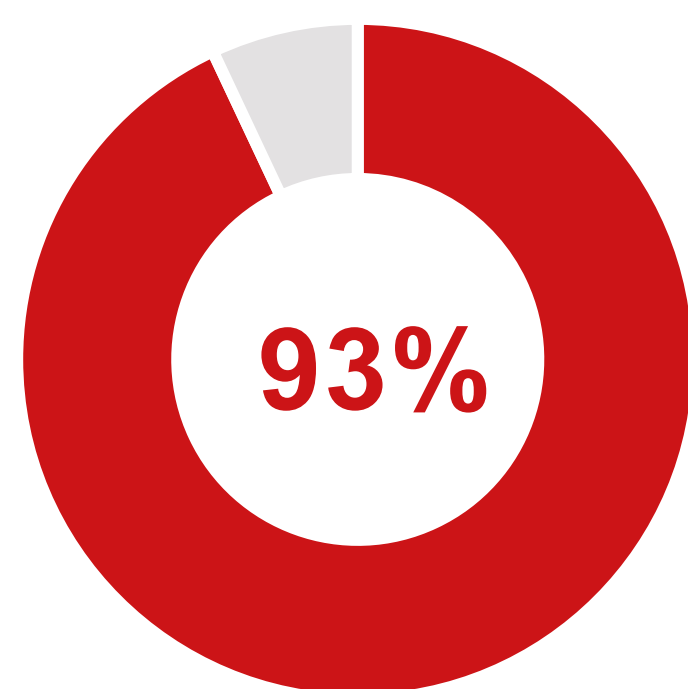


ALT, alanina aminotransferasi; IC, intervallo di confidenza; UI/mL, unità internazionali per millilitro; OR, odds ratio; ref., riferimento; ULN, limite superiore di normalità
Avihingsanon A, et al. CROI 2023, Oral 116

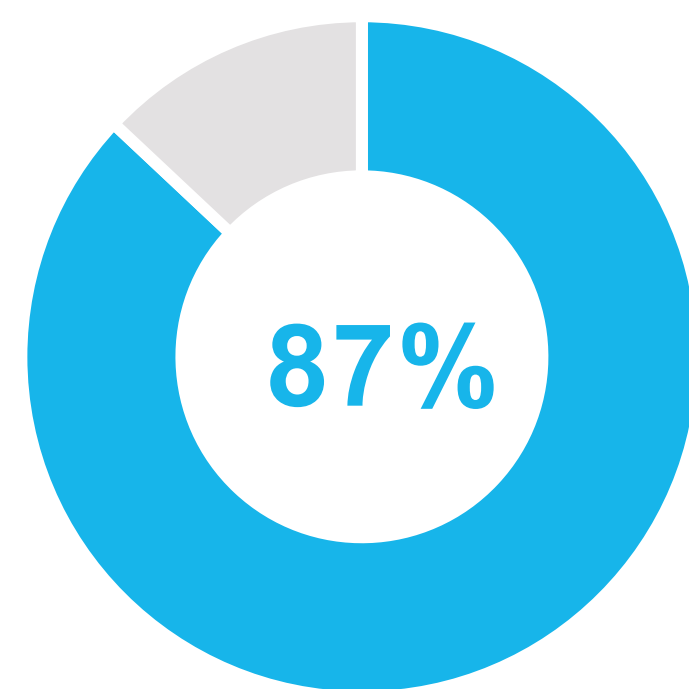
Figura 1 Partecipanti mantenuti in terapia



Inizio rapido



Inizio standard



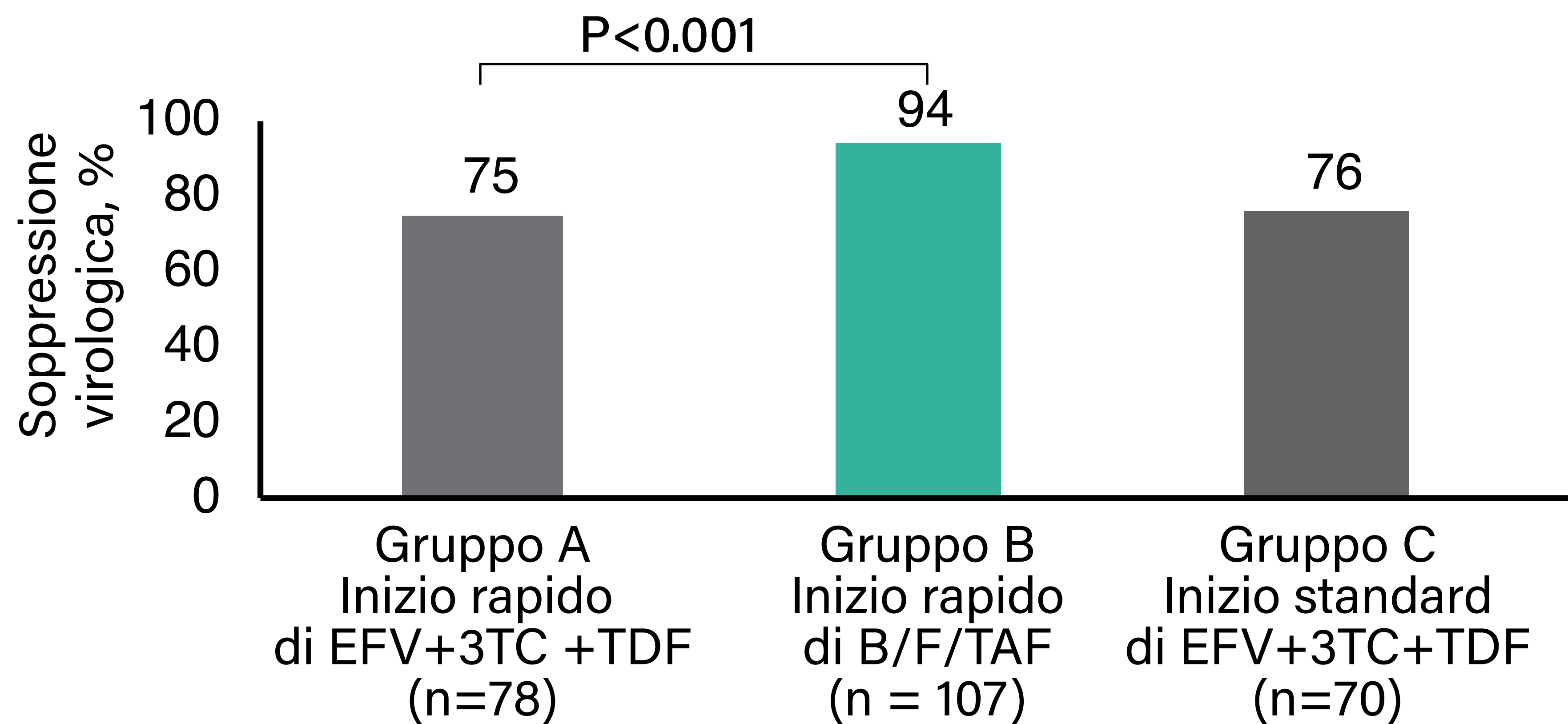
Numero di partecipanti assegnati vs. che hanno continuato il trattamento

Gruppo A	EFV + 3TC + TDF	126 vs. 108
Gruppo B	B/F/TAF	132 vs. 131
Gruppo C	EFV + 3TC + TDF	122 vs. 104
Gruppo D	B/F/TAF	91 vs. 82

Dai L et al. CROI 2023, Poster 521

Figura 2

Soppressione virologica alla settimana 24 tra i soggetti che hanno completato il *follow-up*



Dai L et al. CROI 2023, Poster 521

Figura 1

Caratteristiche basali relative alla tossicità

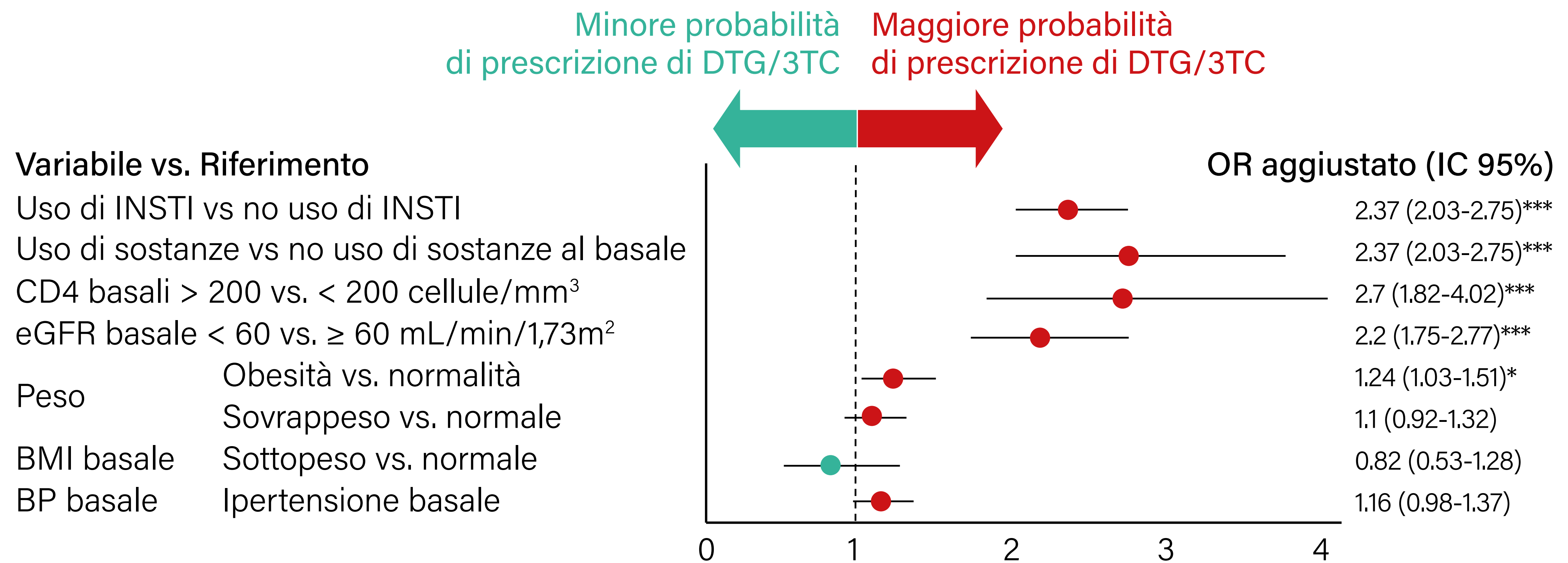


Caratteristiche	B/F/TAF (n = 5.884)		DTG/3TC (n = 1.112)		P	
	n	%	n	%		
eGFR (mL/min/1.73m ²)	< 60	365	6	152	15	< 0.001
	60–89	1.934	35	457	44	< 0.001
	90+	3.225	58	436	42	< 0.001
Abuso di alcol	359	6	39	4	< 0.05	< 0.05
Diabete	275	5	72	6	< 0.05	< 0.05
HBV	146	2	10	1	< 0.05	< 0.05
Dislipidemia	948	16	308	28	< 0.001	< 0.001
Ipertensione	1.455	25	377	34	< 0.001	< 0.001
Osteoporosi	111	2	42	4	< 0.001	< 0.001
Malattia renale	179	3	113	10	< 0.001	< 0.001
Fumo	888	15	131	12	< 0.05	< 0.05
Abuso di sostanze	585	10	53	5	< 0.001	< 0.001
Uso precedente di INSTI	661	59	2.103	36	< 0.05	< 0.05

Sax I, et al. CROI 2023, Poster 532

Figura 2

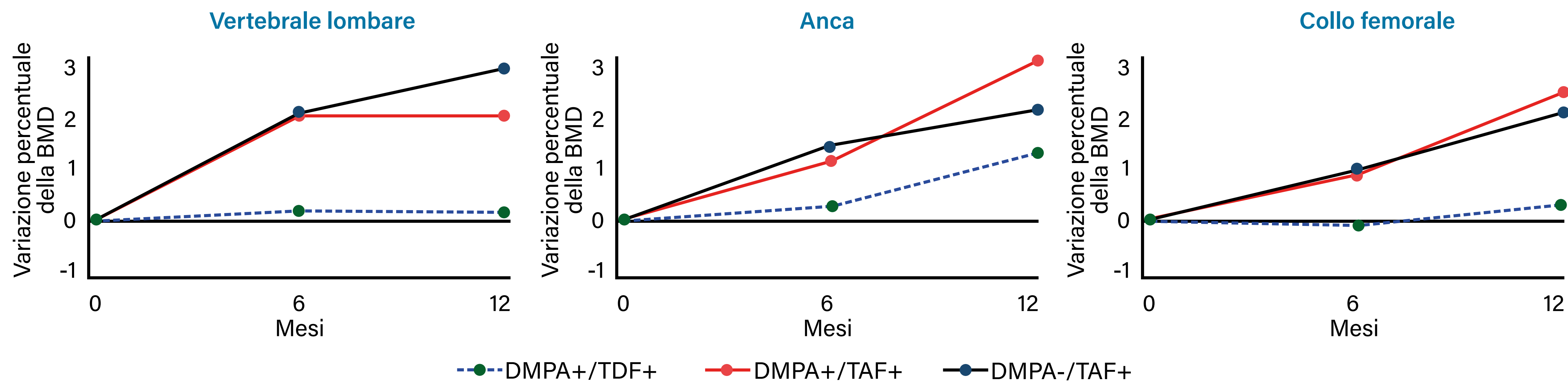
Caratteristiche associate alla prescrizione di DTG/3TC vs B/F/TAF



*P < 0.05; ***P < 0.001

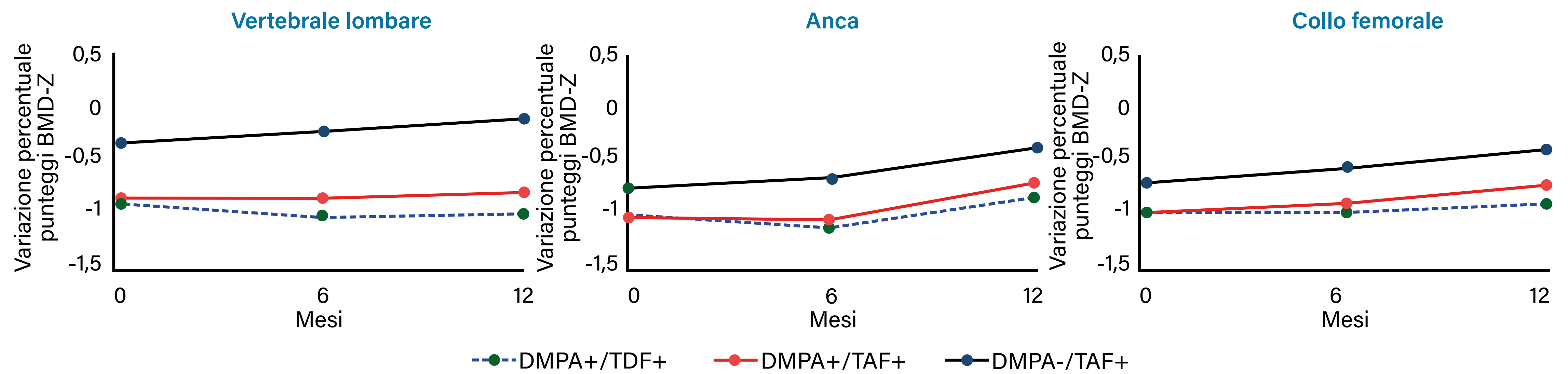
Sax I, et al. CROI 2023, Poster 532

Figura 1 Variazione media percentuale della BMD



Kiweewa Matovu F et al. CROI 2023, abs#0685

Figura 2 Variazione media percentuale dei punteggi BMD-Z



Kiweewa Matovu F et al. CROI 2023, abs#0685

Figura 1

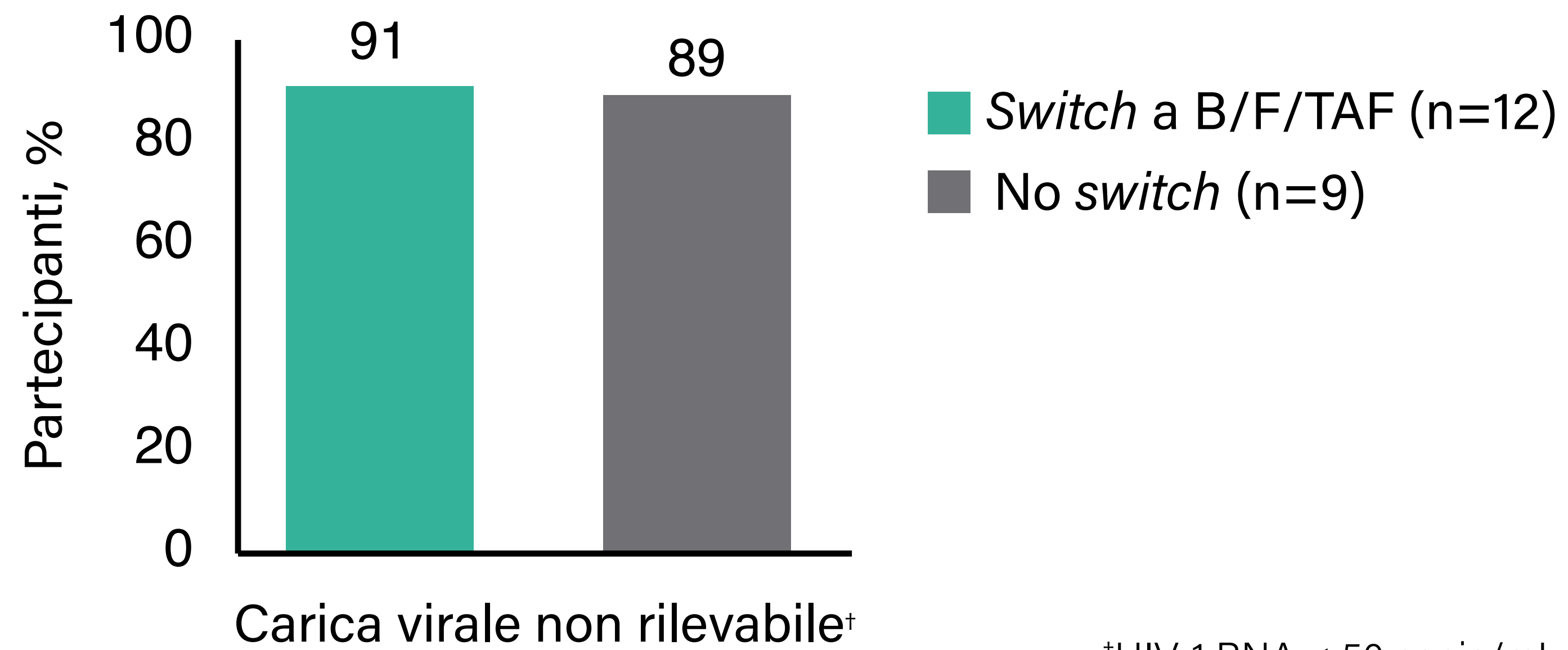
Studio MOBETTA su donne *transgender* che passano a B/F/TAF: caratteristiche basali



Caratteristica*	Switch a B/F/TAF (n=12)	No switch (n=9)
Età, anni	44 (36, 56)	48 (44,50)
Diabete mellito	0	11
Dislipidemia	50	78
BMI, kg/m ²	27 (25, 30)	30 (27, 33)
Regime ART		
Basato su INSTI	67	67
Basato su NNRTI	25	33
EFV	8	11
Basato su PI (ATV)	8	0
TAF	67	44
ABC	8	44
TDF	25	11

*I dati sono espressi in mediane (IQR) o frequenza (%)
Hyatt AN, et al. CROI 2023, Poster 675

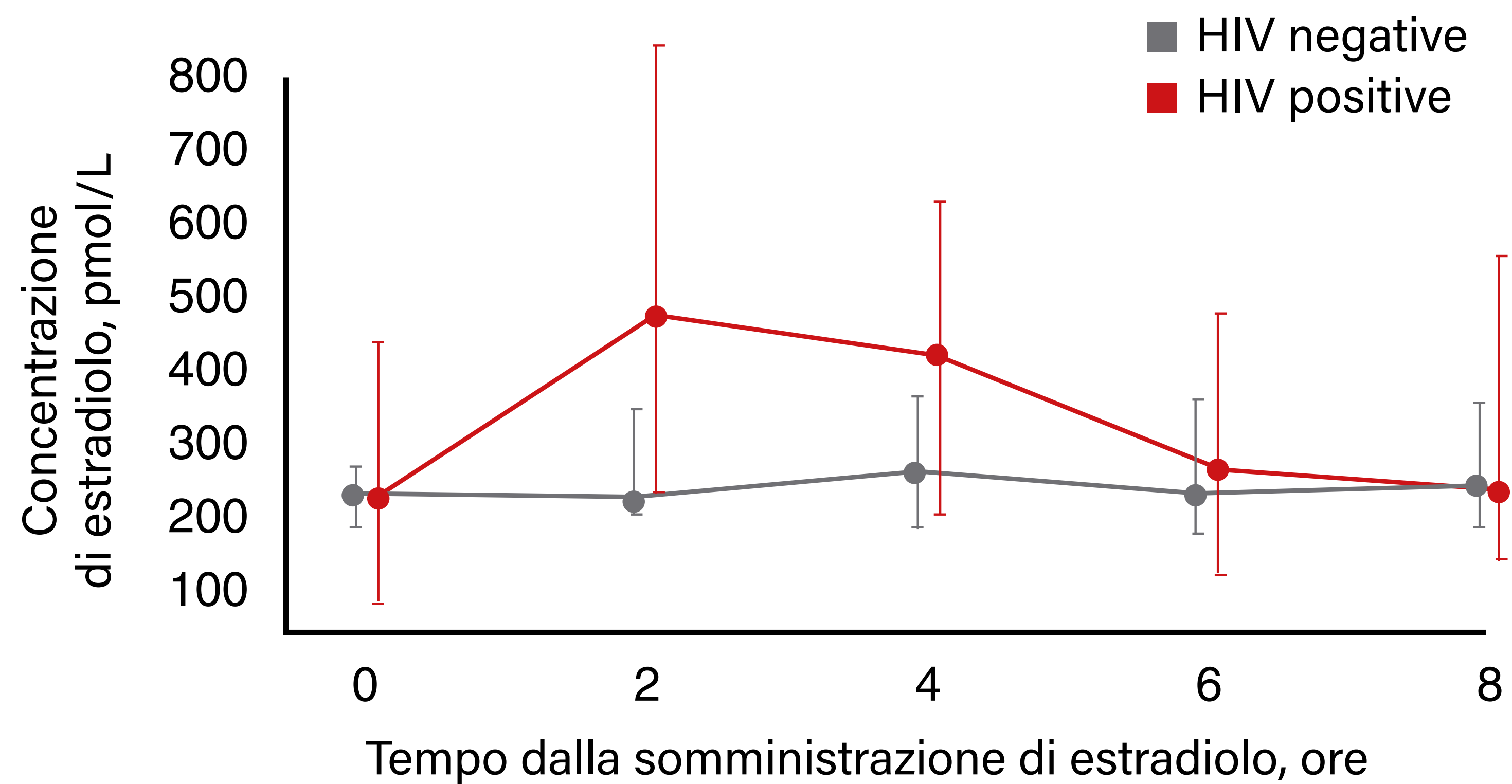
Figura 2 Outcome della terapia alla settimana 48



[†]HIV-1 RNA < 50 copie/mL
Hyatt AN, et al. CROI 2023, Poster 675

Figura 1

Concentrazioni di estradiolo nelle donne *transgender* con HIV in terapia con INSTI rispetto a quelle senza HIV

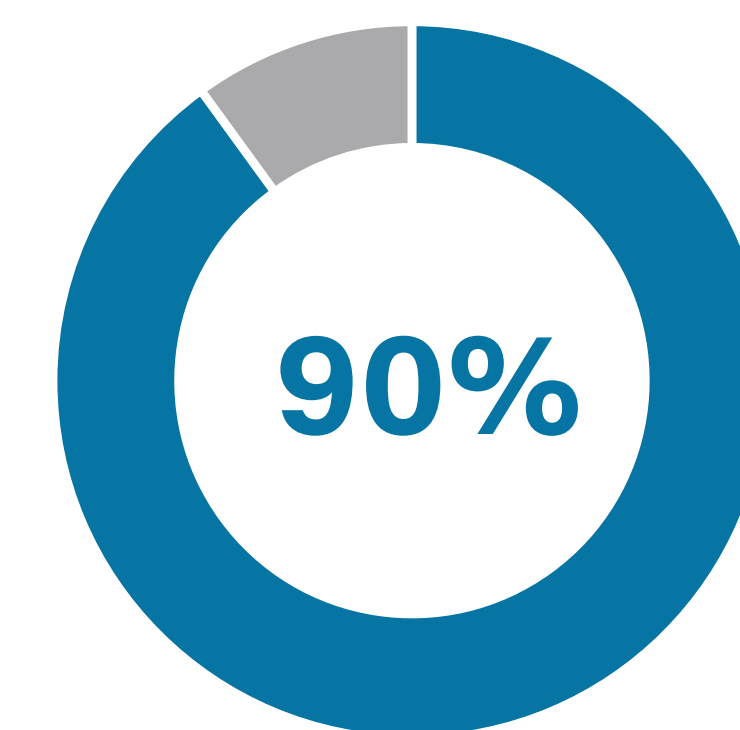


Loutfy M, et al. CROI 2023, Poster 498

Figura 1 Parametri PK di bicteggravir in gravidanza



Mediana (IQR)	2° trimestre (n = 10)	3° trimestre (n = 21)	Postpartum (n = 11)
AUC_{tau} , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$	53.4 (49.4, 70.3)	51.8 (38.8, 66.9)	126.0 (80.3, 140.0)
$C_{24'}$, $\mu\text{g}/\text{mL}$	1.13 (0.59, 1.37)	1.01 (0.69, 1.21)	3.30 (1.81, 3.78)
$T_{1/2}$, h	11.2 (9.6, 11.7)	11.3 (9.4, 12.0)	18.3 (15.2, 22.8)
C_{max} , $\mu\text{g}/\text{mL}$	4.02 (3.69, 4.90)	3.70 (3.07, 4.66)	8.18 (6.40, 9.39)



90% delle partecipanti aveva ottenuto la virosoppressione al momento del parto

Powis KM, et al. CROI 2023, Poster 783

Figura 1 Studio osservazionale di *real world*

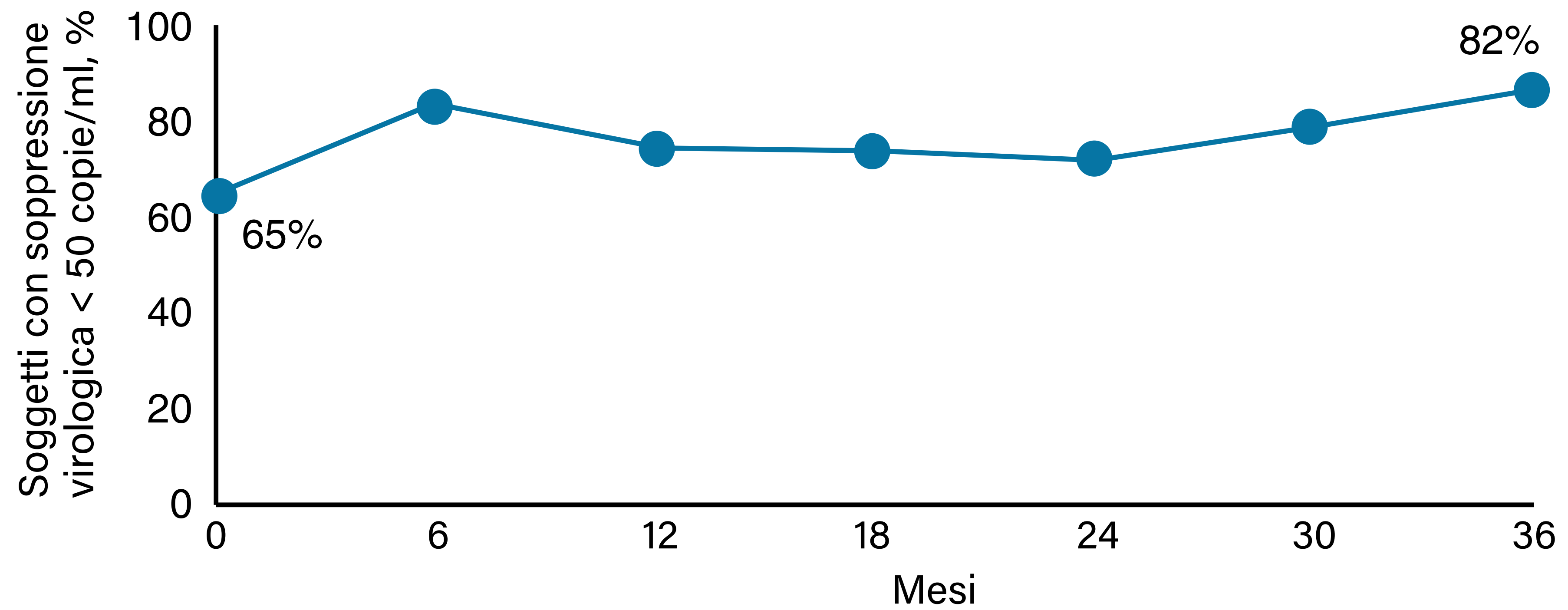


Caratteristiche dei bambini/adolescenti		Totale (N=60)
Storia terapeutica	Precedente esposizione alla ART, n (%)	56 (93.3)
	Precedente esposizione a DTG e/o EVG/c, n (%)	51 (85.0)
RAM nel gene dell'integrasi prima dell'inizio di B/F/TAF	Nessuna , n (%)	44 (84.6)
	L74I, n (%)	5 (9.6)
	E157Q, n (%)	3 (5.8)
Caratteristiche al momento dell'inizio di B/F/TAF	Età, anni, mediana (IQR)	11.1 (8.9-14.4)
	Soggetti con pVL \geq 50 copie/mL, n (%)	21 (35.0)
	Conta dei CD4, cellule/mm ³ , mediana (IQR)	787 (540-1,131)
GSS cumulativo del regime B/F/TAF*	2, n (%)	13 (23.6)
	> 2, n (%)	42 (76.4)

Frangé P, et al. CROI 2023, Poster 830

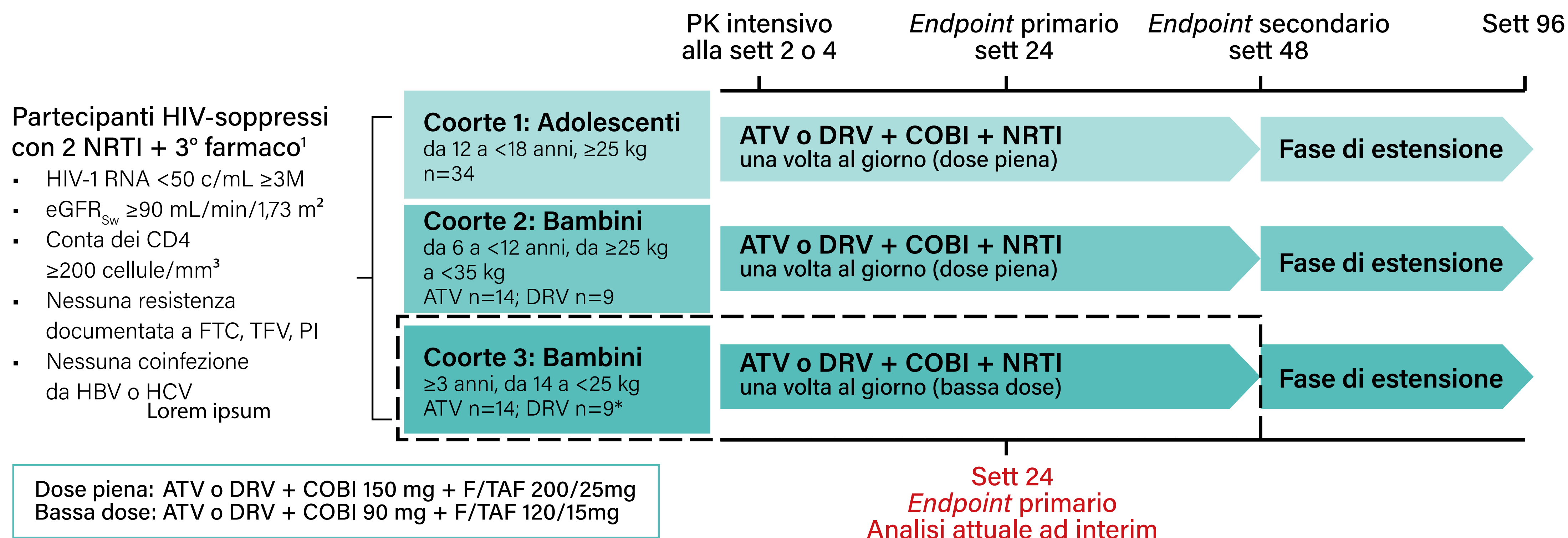
Figura 2

**Percentuale di bambini/adolescenti
in soppressione virologica**



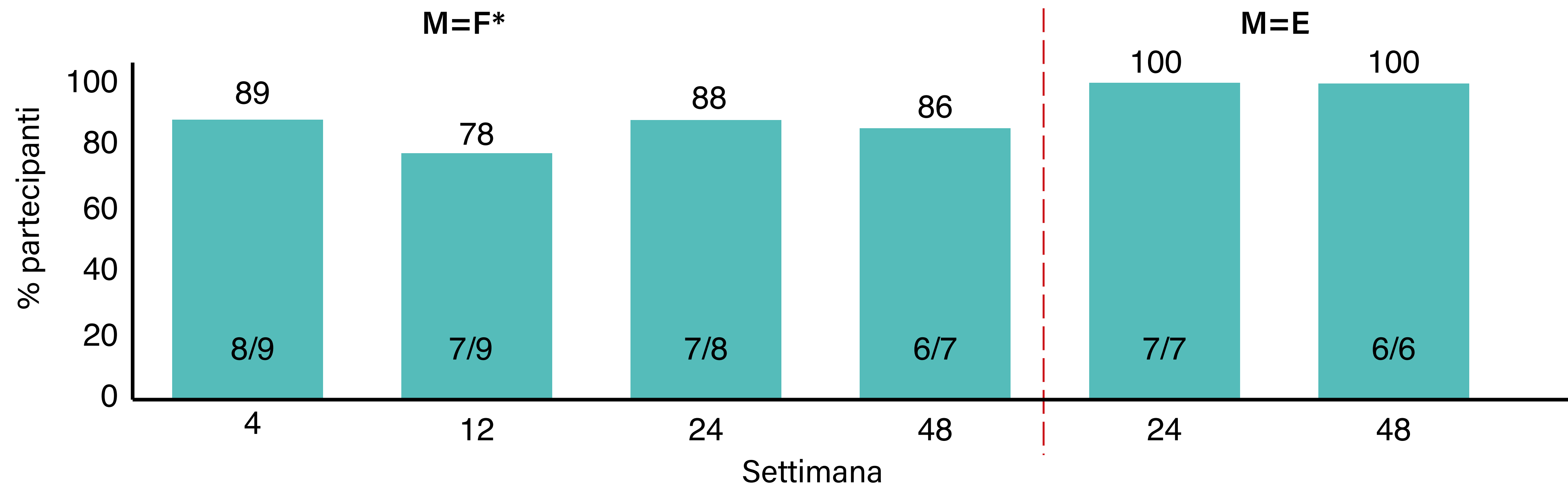
Frangé P, et al. CROI 2023, Poster 830

Figura 1 Disegno dello studio GS-US-216-0128



*Arruolamento: Sudafrica (n = 2) e Zimbabwe (n = 7); i risultati qui presentati escludono i soggetti in trattamento con ATV. eGFR_{sw}, velocità di filtrazione glomerulare stimata dall'equazione di Schwartz; HBV, virus dell'epatite B; HCV, virus dell'epatite C
Mujuru HA, et al. CROI 2023, Poster 829

Figura 2 Outcome virologico: HIV-RNA < 50 copie/ml



*L'analisi Snapshot FDA non è stata utilizzata in questa analisi perché non tutti i partecipanti hanno completato le settimane 24 e 48.

M=E, mancante = escluso; M=F, mancante = fallimento

Mujuru HA, et al. CROI 2023, Poster 829

Figura 3 Dati di sicurezza alla settimana 48



N (%)	Coorte 3 (n=9)
Qualsiasi evento avverso	9 (100)
Evento avverso correlato allo studio	2 (22)
Eventi avversi di grado 3 o 4	0
Eventi avversi gravi	0
Eventi avversi che hanno determinato interruzione del farmaco	0
Anomalie di laboratorio di grado 4 o 4	1 (11)

Mujuru HA, et al. CROI 2023, Poster 829

Figura 1

**Regressione di Cox aggiustata per IPCW
in base a durata di soppressione virologica**

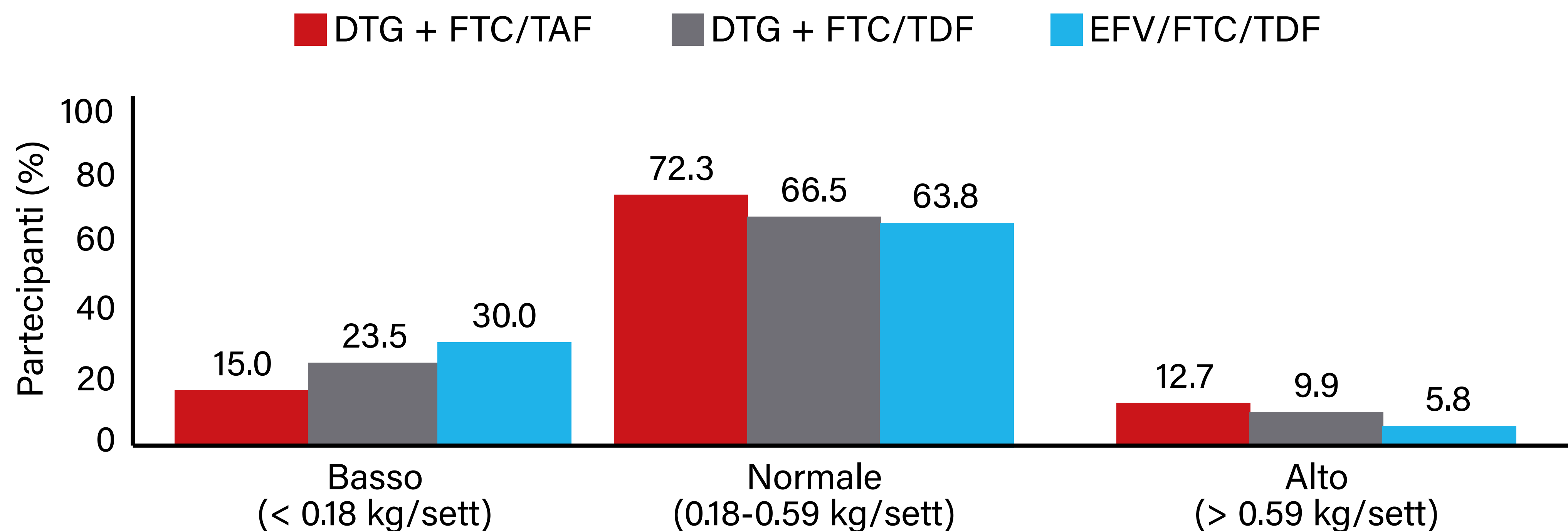


Variabile	aHR (IC95%)	P
6 mesi		
3DR no RAM	Rif.	Rif.
3DR e M184V/I, no TAMs	2.46 (0.84-7.15)	0.099
2DR no RAM	0.89 (0.30-2.64)	0.826
2DR e M184V/I, no TAM	7.53 (1.63-34.73)	0.010
24 mesi		
3DR no RAMS	Rif.	Rif.
3DR e M184V/I, no TAMs	1.72 (0.51-5.77)	0.379
2DR no RAM	0.97 (0.44-2.13)	0.930
2DR e M184V/I, no TAM	9.18 (2.08-40.46)	0.003

*Stratificati come: TAM senza M184V/I, M184V/I e nessuna TAM, TAM più M184V/I, altre mutazioni agli NRTI. 2DR, regime a due farmaci; 3DR, regime a tre farmaci; aHR, hazard ratio aggiustato; DT, doppia terapia; IPCW, ponderazione inversa della probabilità di censura; TAM, mutazione dell'analogo della timidina;
Borghetti A, et al. CROI 2023, Poster 574

Figura 1

Aumento di peso *antepartum* basso, normale e alto per gruppo di trattamento



*L'analisi di mediazione causale è stata utilizzata per separare l'effetto stimato del gruppo di studio sul rischio degli esiti composti della gravidanza in due effetti (effetto mediato dalla variazione di peso, modellato in modo continuo, ed effetto non mediato dalla variazione di peso, modellato come esito binario).
Brummel S, et al. CROI 2023, Poster 774

Figura 1 Caratteristiche basali dei pazienti



Caratteristiche	Gruppo randomizzato		Gruppo non randomizzato	Totale N = 72
	LEN n = 24	Placebo n = 12	LEN n = 36	
Età, anni, mediana (<i>range</i>)	55 (24-71)	54 (27-59)	49 (23-78)	52 (23-78)
Femmina alla nascita, %	29	25	22	25
Razza nera, %	42	55	31	38
Ispano/latino, %	25	36	14	21
HIV-1 RNA, log ₁₀ c/mL, mediana (intervallo)	4.2 (2.3-5.4)	4.9 (4.3-5.3)	4.5 (1.3-5.7)	4.5 (1.3-5.7)
HIV-1 RNA > 75.000 c/mL, %	17	50	28	28
Conta dei CD4, cellule/mmc, mediana (<i>range</i>)	172 (16-827)	85 (6-237)	195 (3-1,296)	150 (3-1,296)
Conta dei CD4 ≤ 200 cellule/mmc, %	67	92	53	64
Anni dalla diagnosi di HIV, mediana (intervallo)	27 (13-39)	26 (14-35)	23 (9-44)	24 (9-44)
Numero di farmaci ARV precedenti, mediana (<i>range</i>)	9 (2-24)	9 (3-22)	13 (3-25)	11 (2-25)
Numero di farmaci antiretrovirali nel regime in fallimento, mediana (intervallo)	3 (1-7)	3 (2-6)	4 (2-7)	3 (1-7)
Resistenza nota a ≥ 2 farmaci della classe, %				
NRTI	96	100	100	99
NNRTI	92	100	100	97
PI	83	67	83	81
INSTI	83	58	64	69

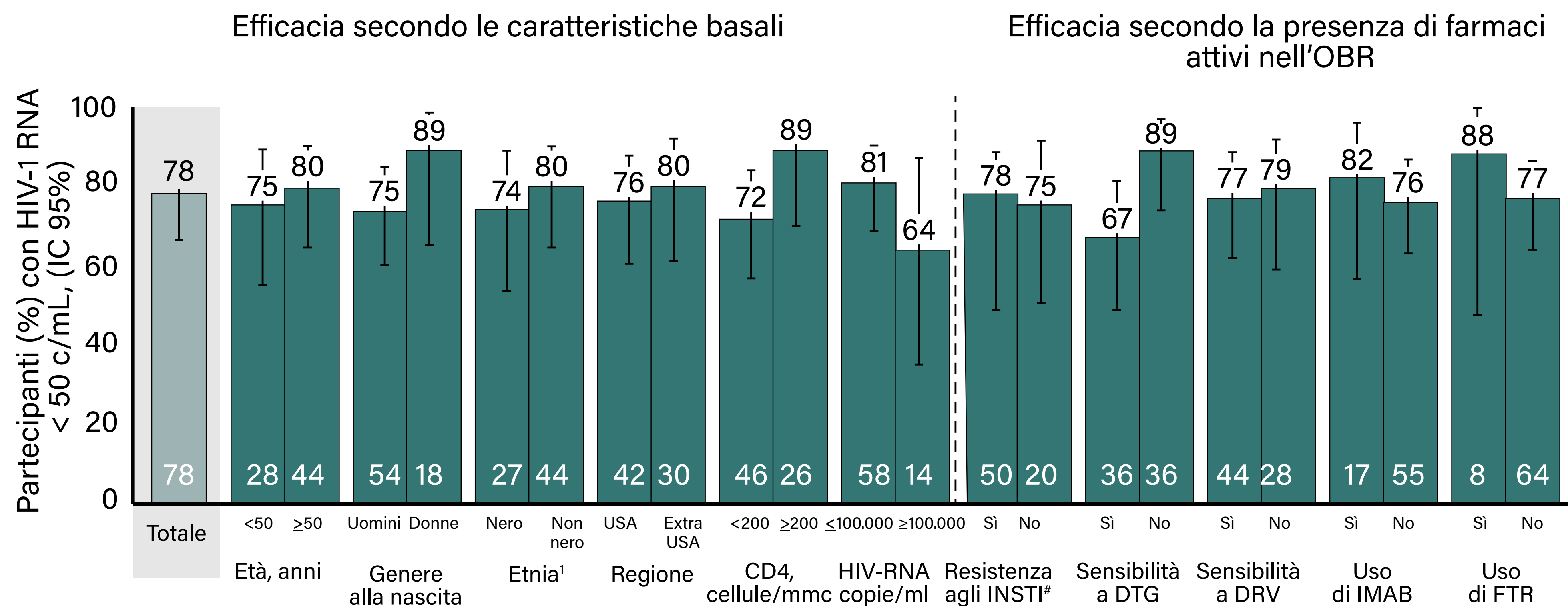
1. Ogbuagu O, et al. CROI 2023, Poster 523; 2. Segal-Maurer S, et al. vCROI 2021, Oral 127; 3. Molina JM, et al. IAS 2021, Oral OALX01LB02; 4. Segal-Maurer S, et al. N Engl J Med 2022;386:1793-803

Figura 2

Analisi di sottogruppo *post-hoc* alla settimana 52: soppressione virologica (HIV-1 RNA < 50 copie/mL)



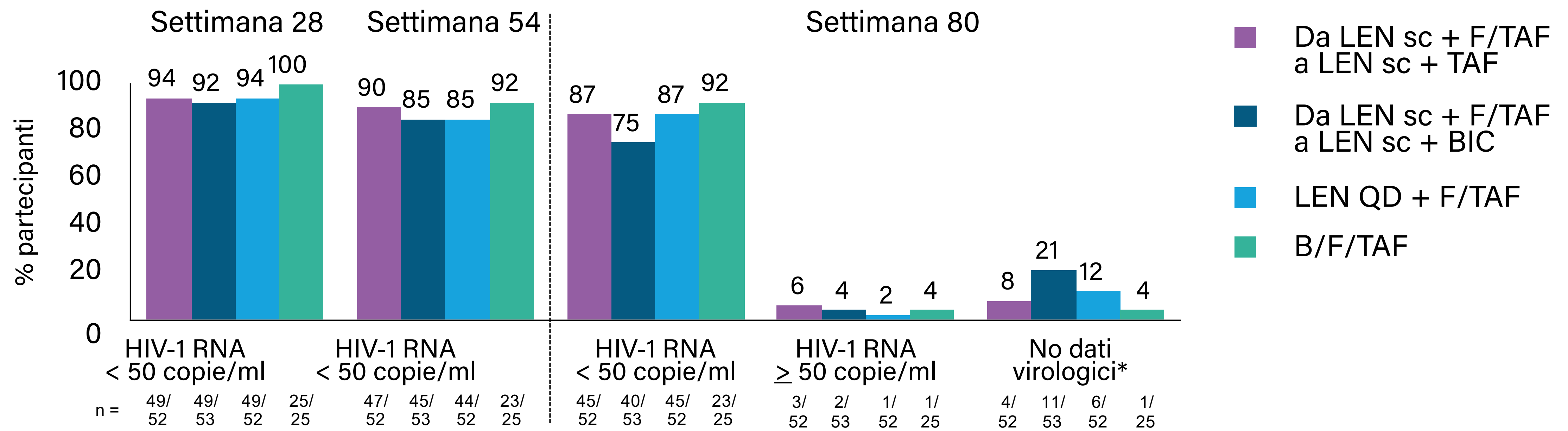
Coorte randomizzata e non randomizzata



*N totale in ciascun sottogruppo; †Riportato come "non consentito" per un partecipante; ‡Inclusa la resistenza fenotipica e genotipica a bicitegravir, cabotegravir, dolutegravir, elvitegravir e raltegravir; dati mancanti per due partecipanti. FTR, fostemsavir; HTE, heavily therapy-experienced; IMAB, ibalizumab; OBR, optimized background regimen
 Ogbuagu O, et al. CROI 2023, Poster 523

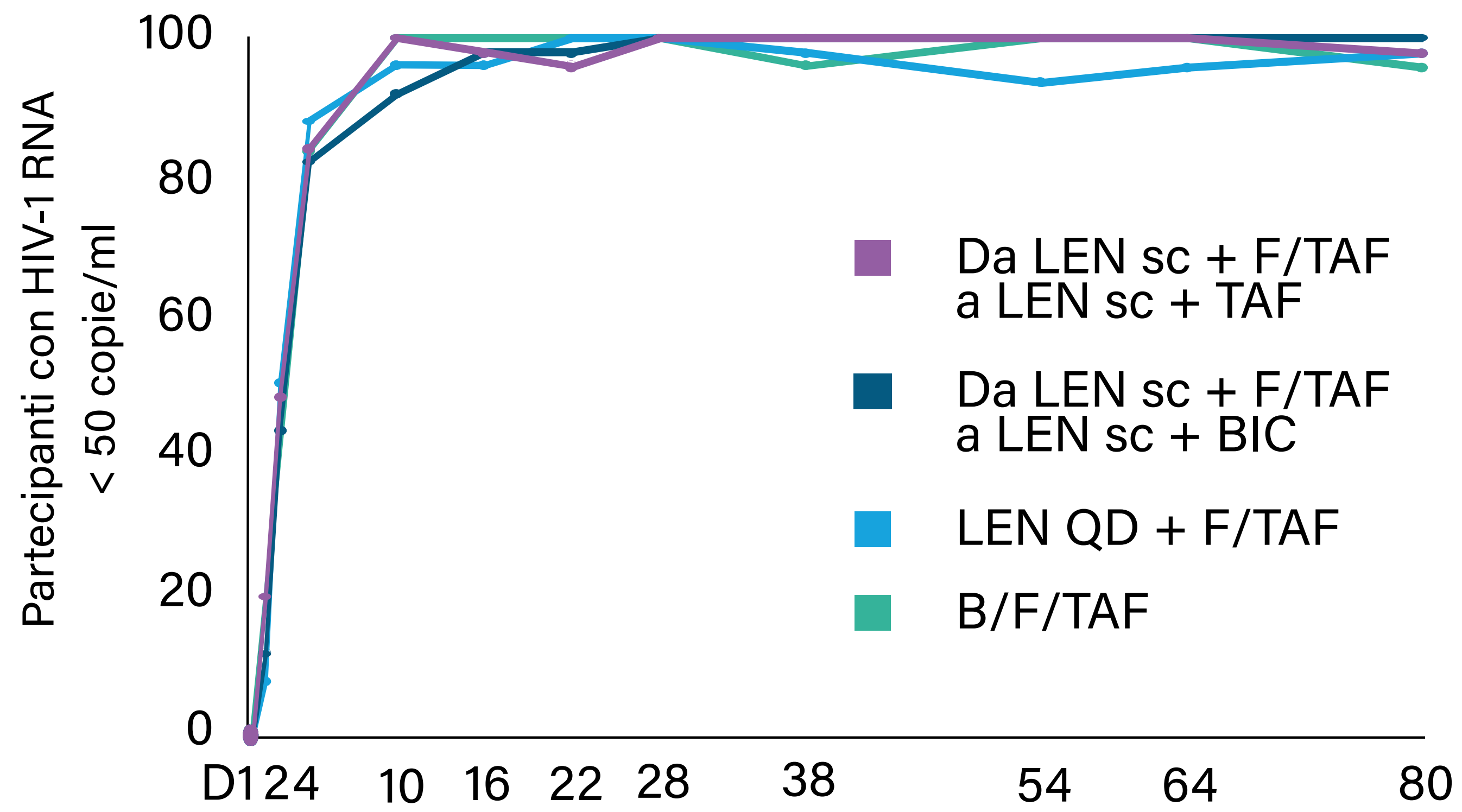
Figura 1

Efficacia alla settimana 80, risultati virologici (FDA Snapshot)



Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522

Figura 2 Partecipanti con HIV-1 RNA < 50 copie/ml



M=E, on treatment
Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522

Figura 3

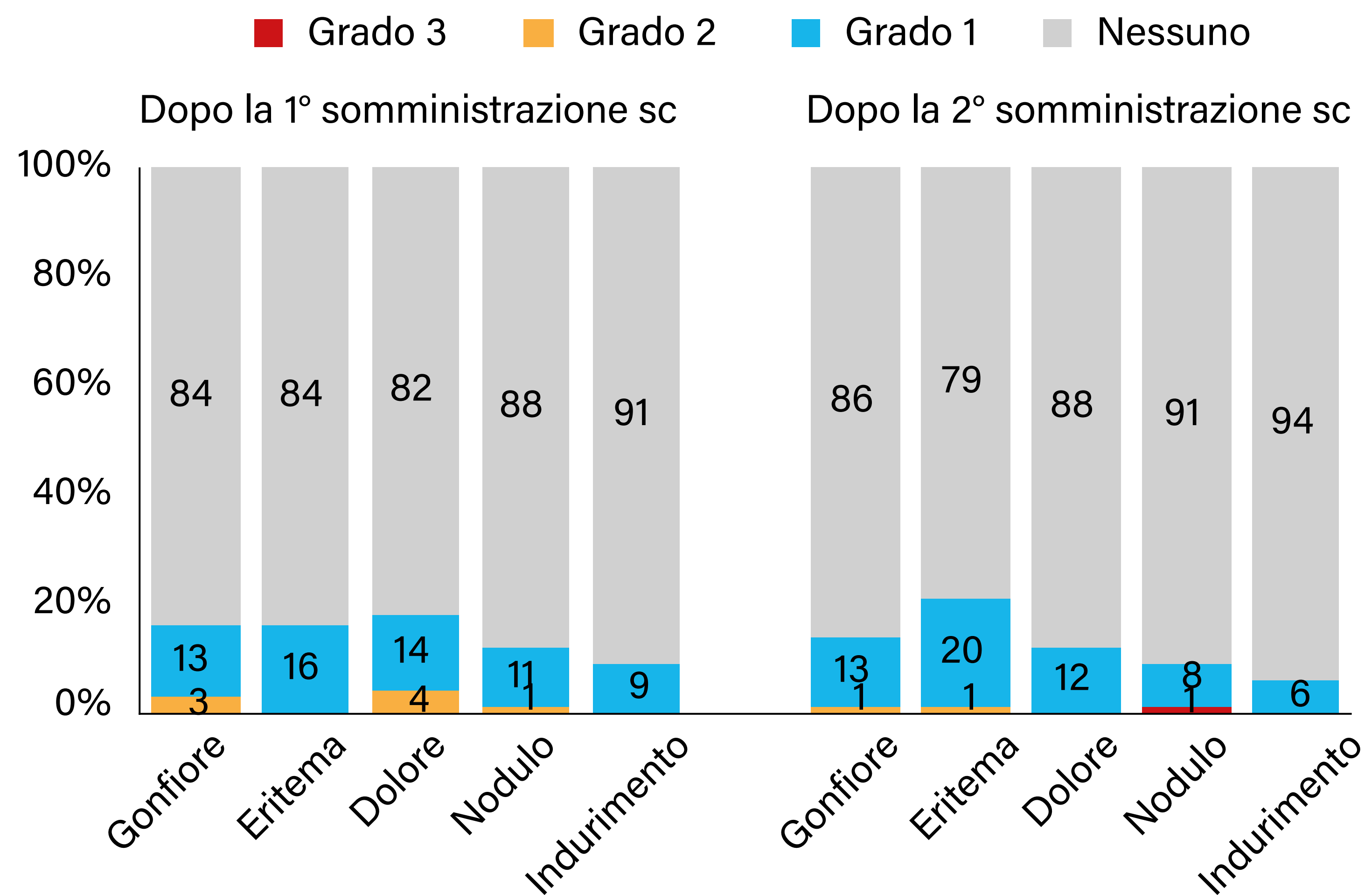
Analisi della resistenza alla settimana 80¹⁻³



Partecipanti, n*,1	TG 1 n = 52	TG 2 n = 53	TG 3 n = 52	TG 4 n = 25
Con criteri per test di resistenza	2	1	3	1
Resistenza LEN emergente Q67H + K70R	1	1	1	0

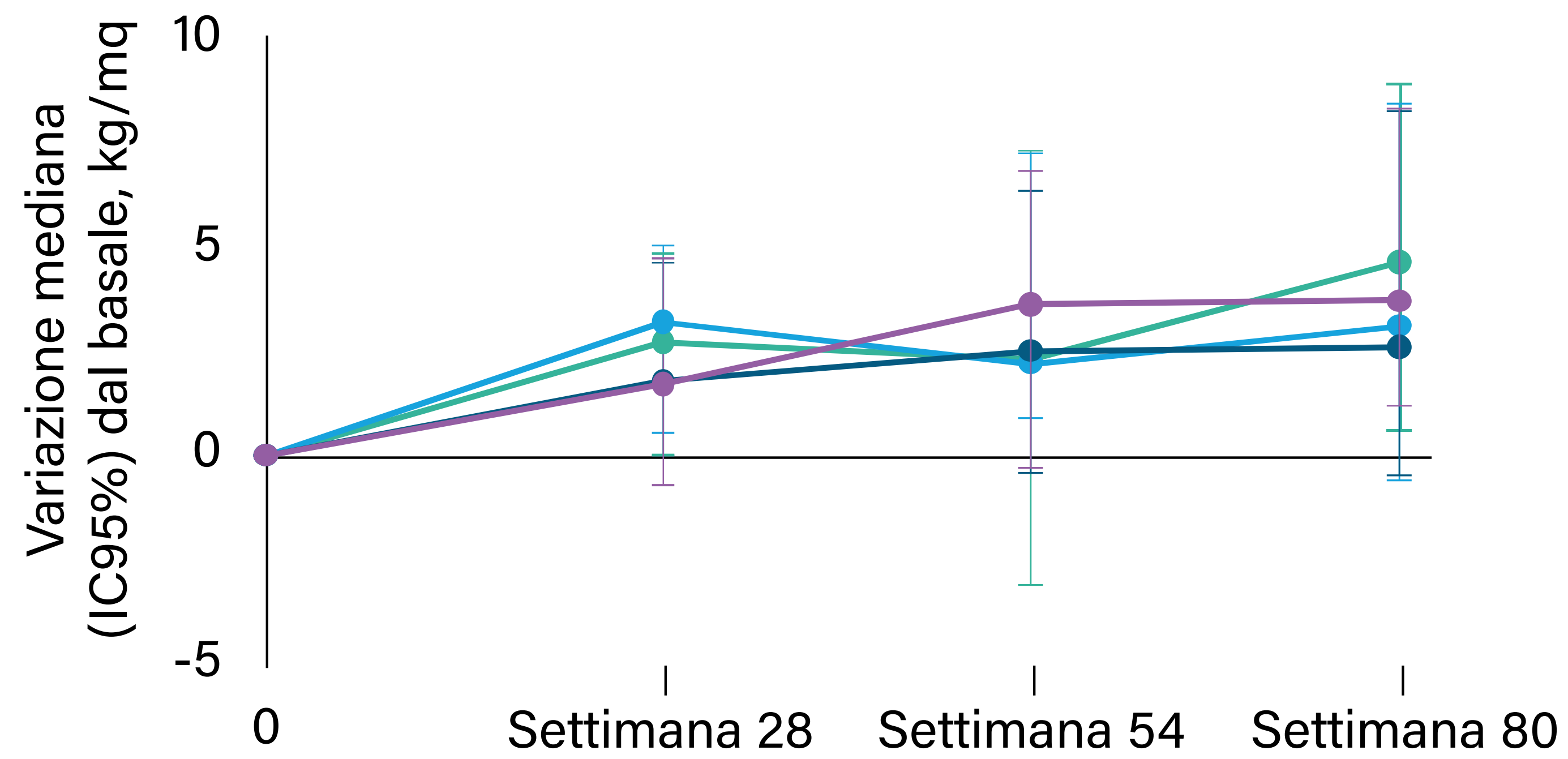
1. Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522; 2. Gupta SK, et al. IAS 2021, Abstr OALB0302;
3. VanderVeen L, et al. IDWeek 2021, Oral 73

Figura 4 Reazioni nel sito di iniezione*



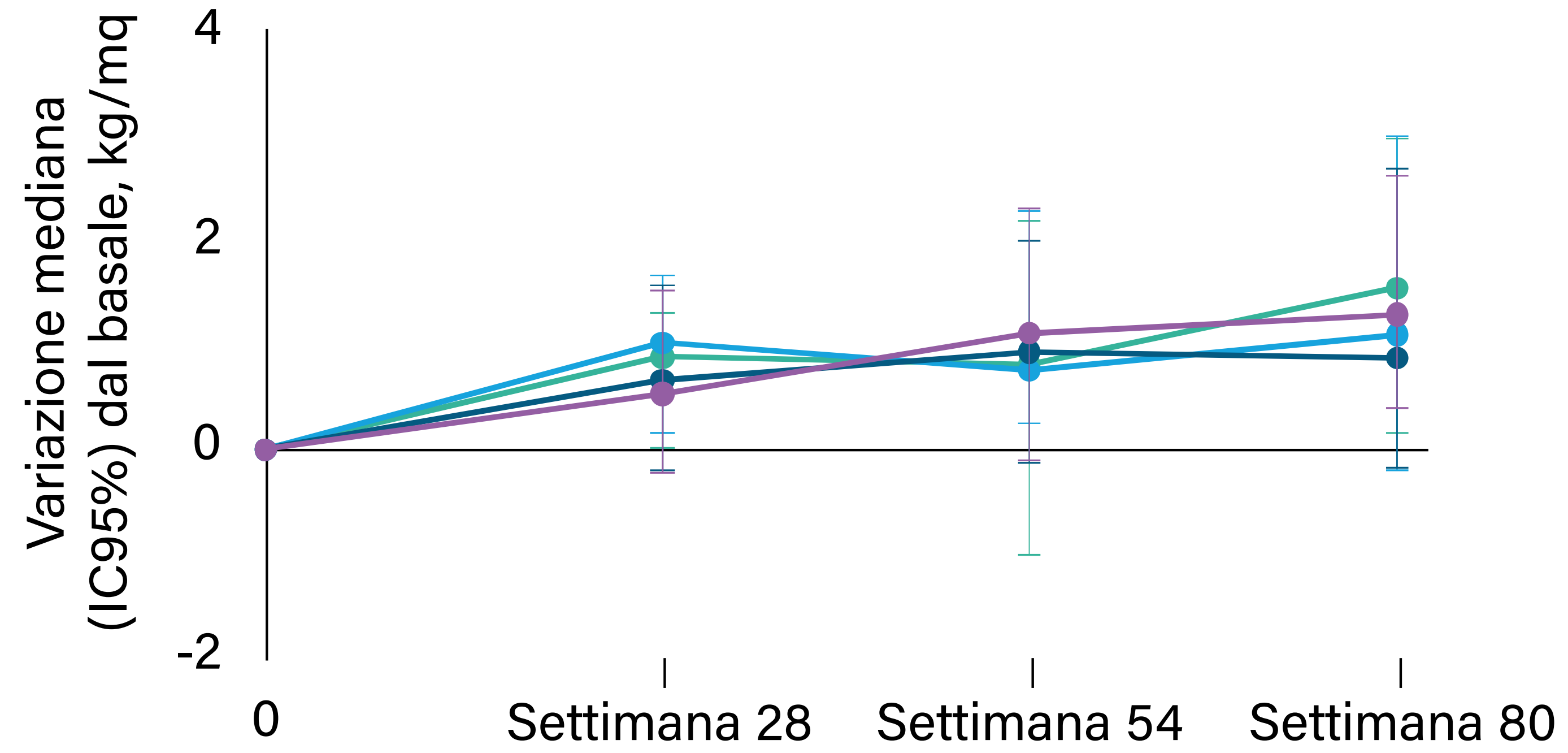
*I tipi di ISR includono quelli > 5% sia alla 1° che alla 26° settimana
 Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522

Figura 5 Variazione peso corporeo



Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522

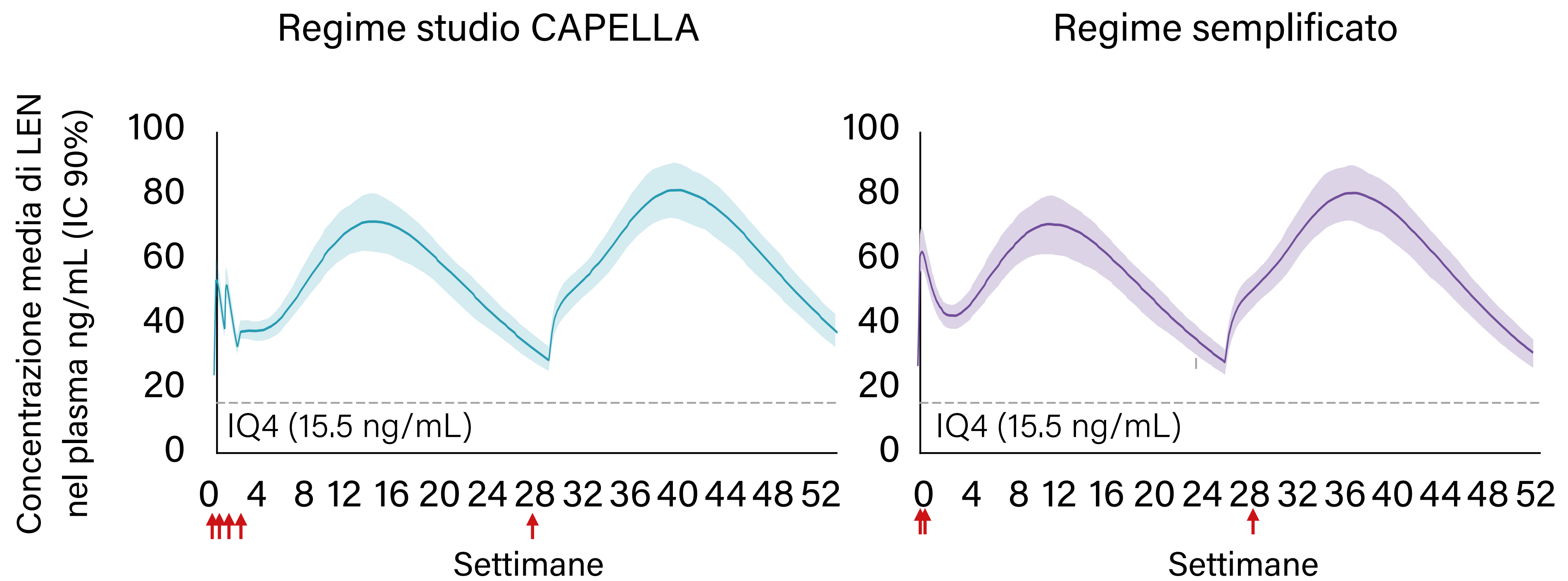
Figura 6 **Variazione BMI**



Hagins D, et al. CROI 2023, Poster 522

Figura 1

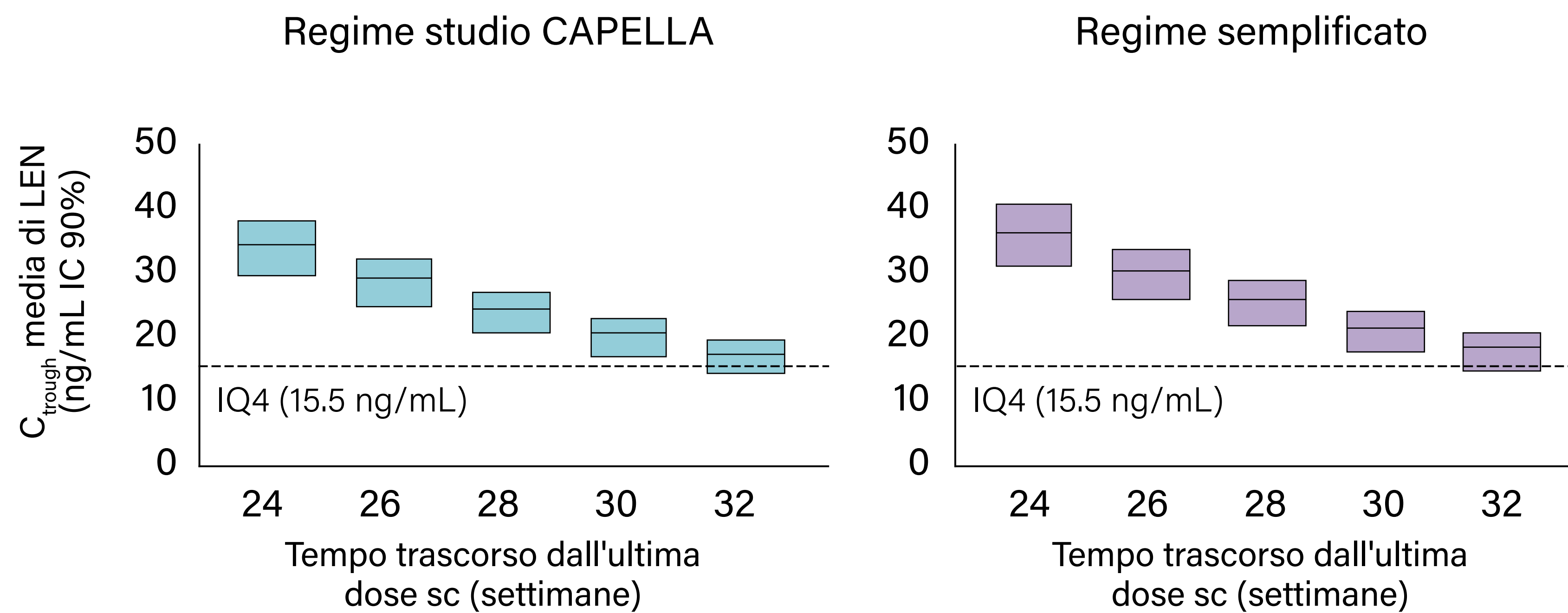
Profilo tempo-concentrazione di LEN simulato in adulti con HIV (vs soglia IQ4)



Shaik N, et al. CROI 2023, Poster 504

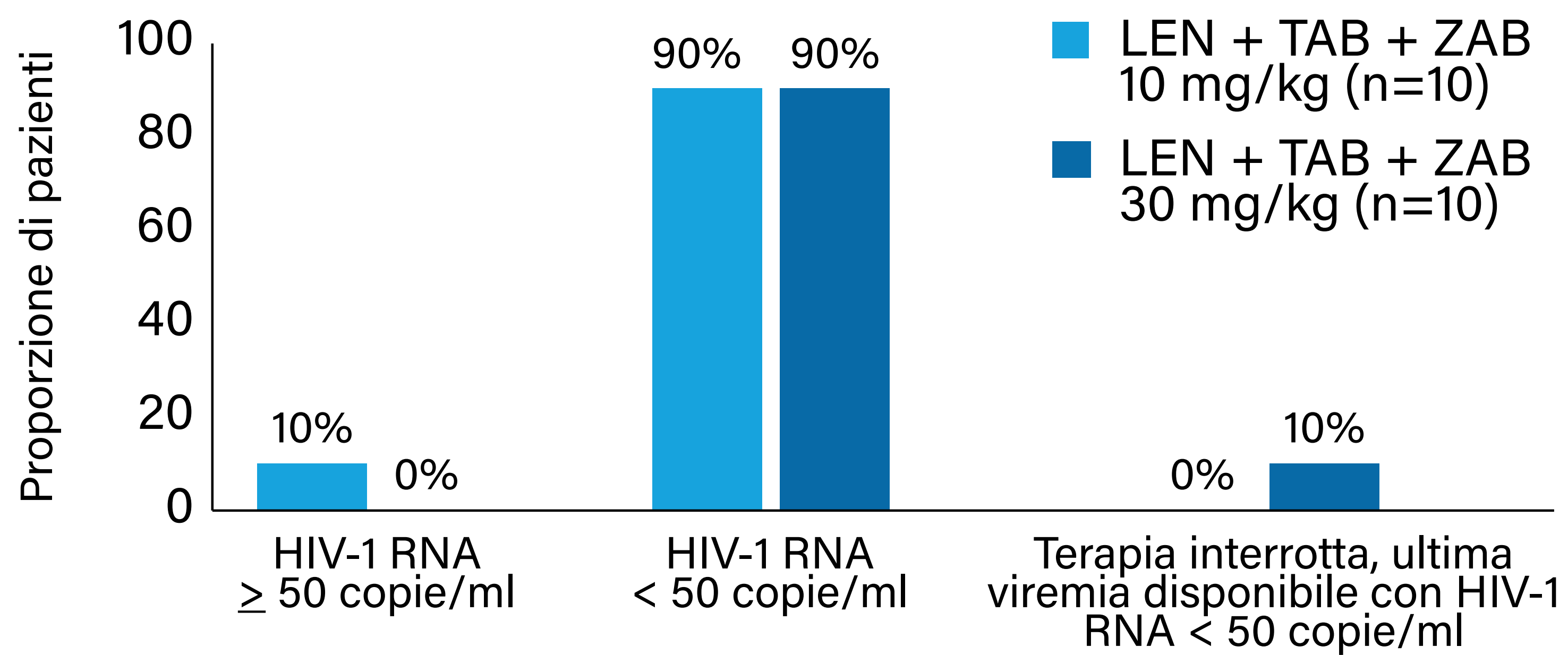
Figura 2

C_{trough} di LEN simulata alle settimane 24-32 in adulti con HIV



Shaik N, et al. CROI 2023, Poster 504

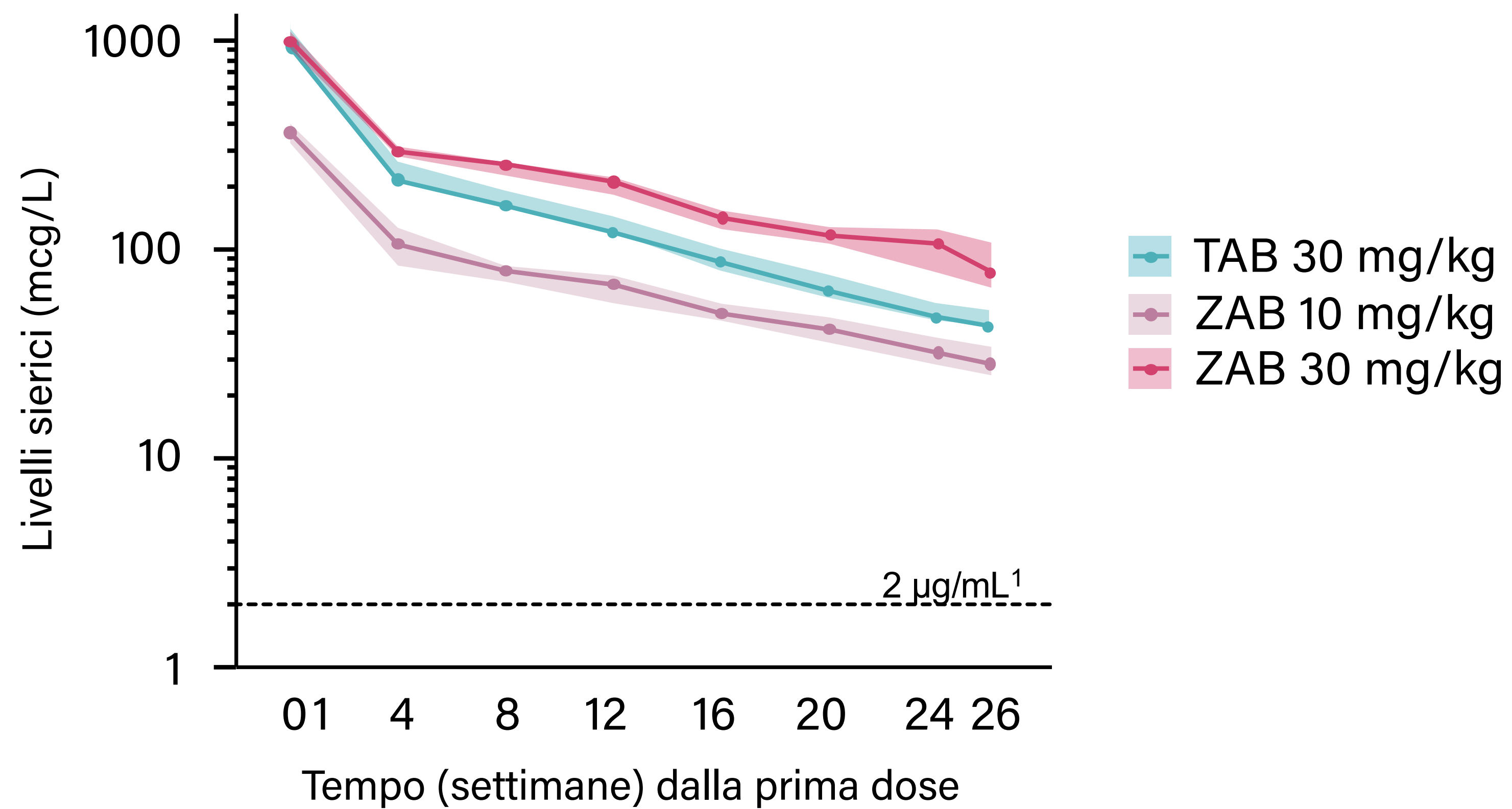
Figura 1 *Outcomes virologici alla settimana 26*



Eron J, et al. CROI 2023, Oral 193

Figura 2

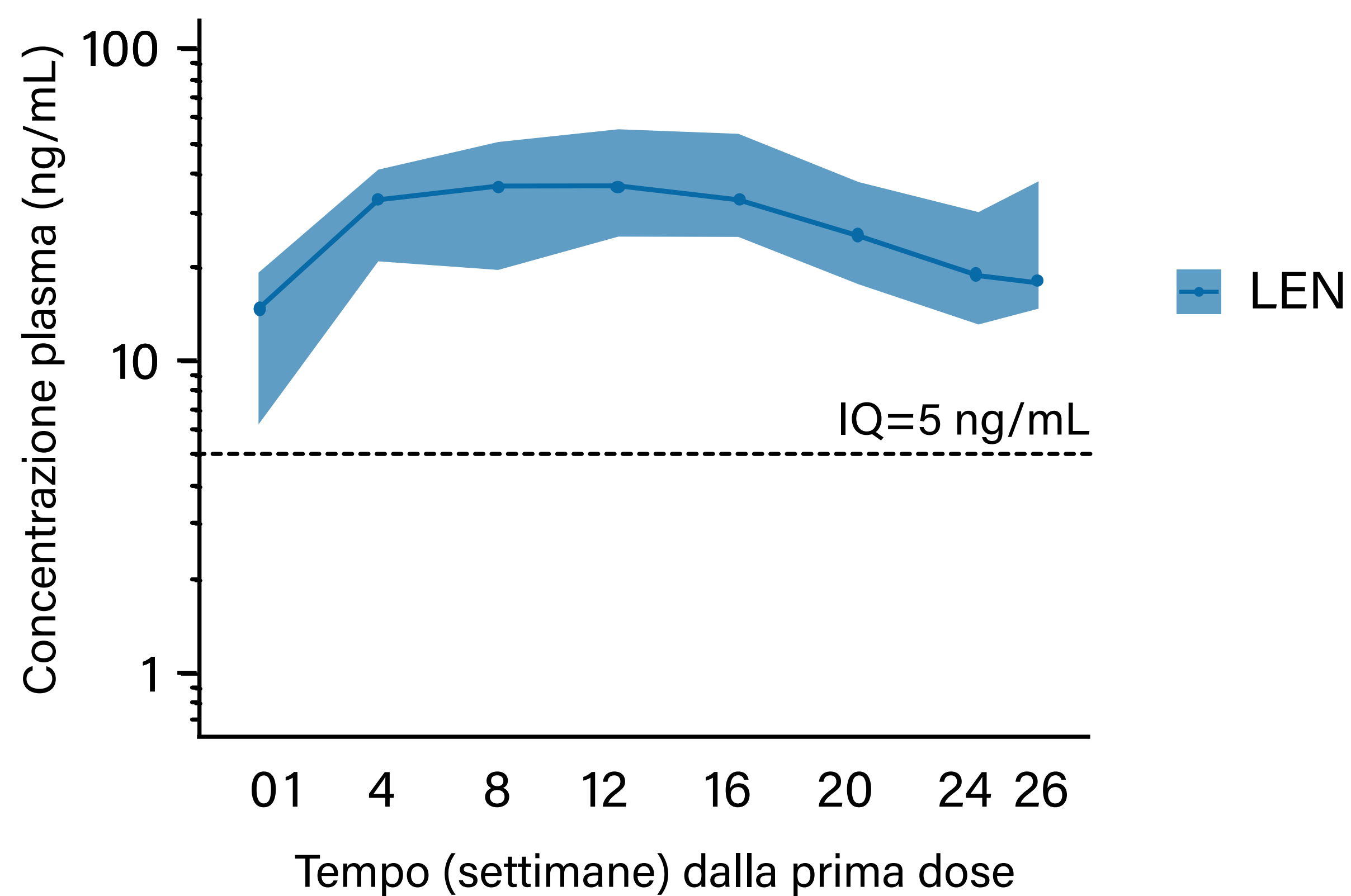
Profili concentrazione mediana-tempo (Q1, Q3) dei bNAbs



I valori sono mediani (linee) e IQR (regione ombreggiata).
2 µg/mL era il livello richiesto per la sensibilità nel test di *screening*
Eron J, et al. CROI 2023, Oral 193

Figura 3

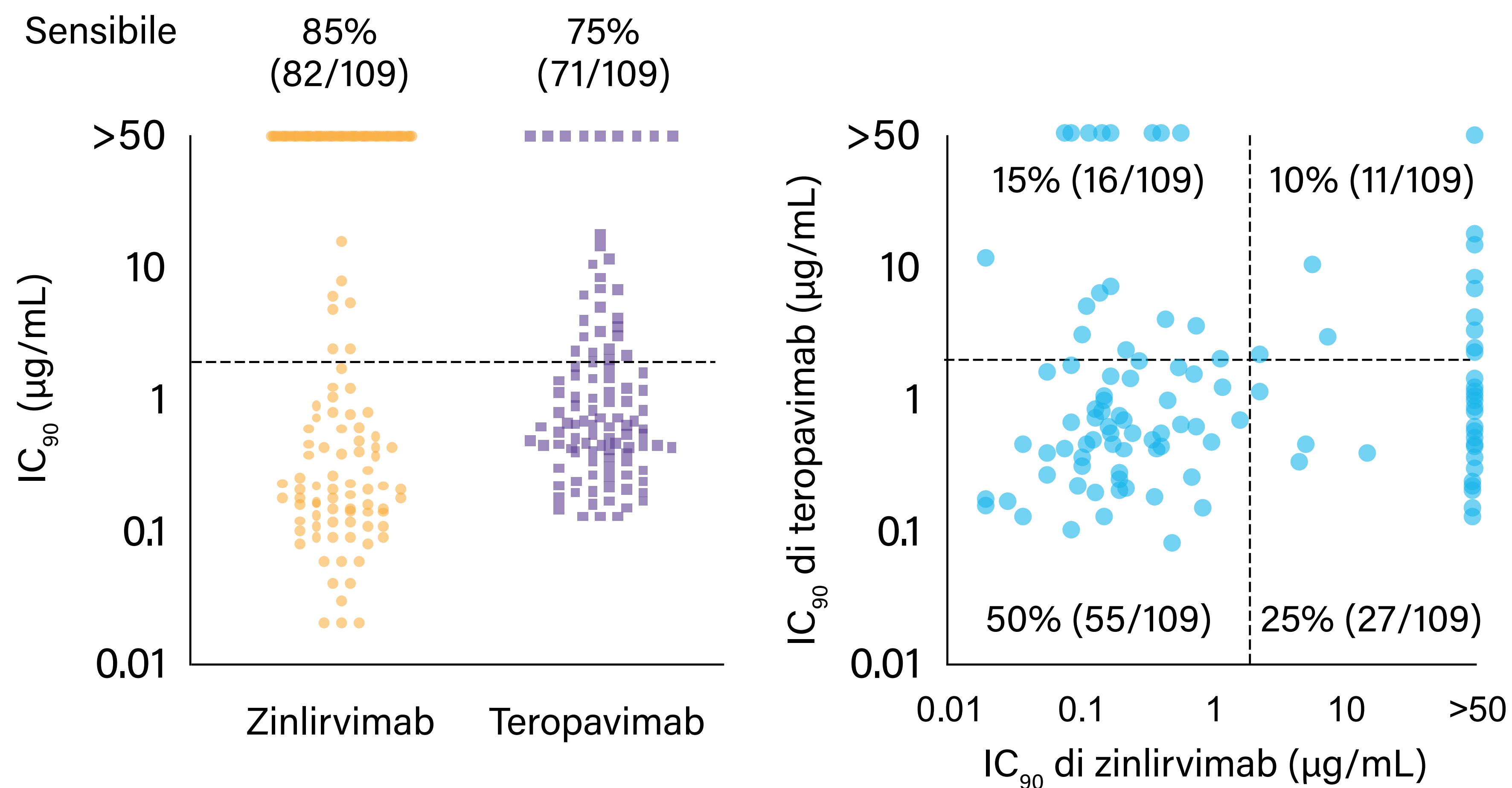
Profili concentrazione mediana-tempo (Q1, Q3) di lenacapavir



I valori sono mediani (linee) e IQR (regione ombreggiata).
2 µg/mL era il livello richiesto per la sensibilità nel test di *screening*
Eron J, et al. CROI 2023, Oral 193

Figura 1

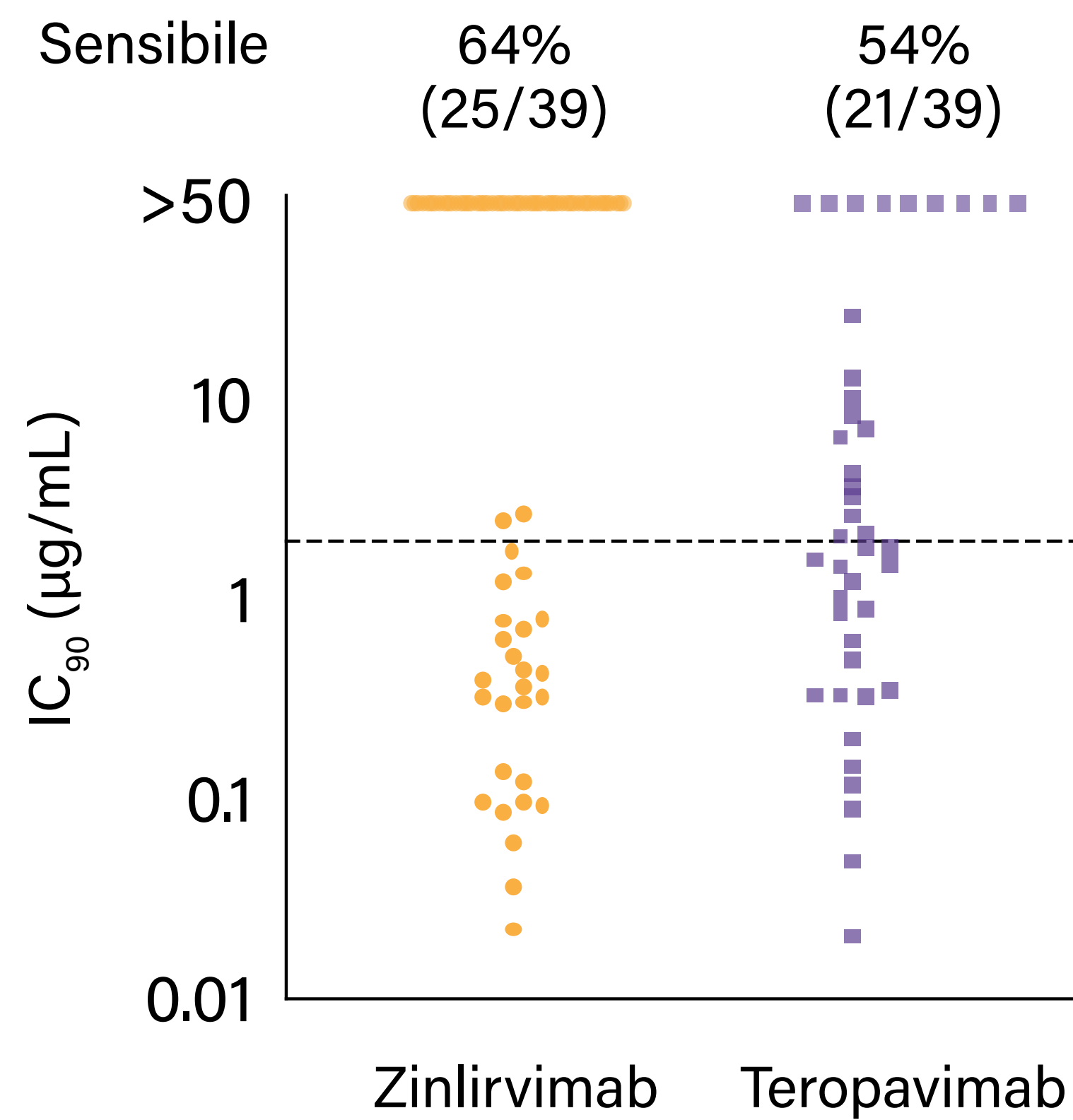
Distribuzione dei valori di IC_{90} del test del DNA bNAb PhenoSense mAb nei partecipanti allo screening



*Richiesto per l'arruolamento; †55 partecipanti hanno soddisfatto i criteri di sensibilità per entrambi i bNAb
Selzer L, et al. CROI 2023, Poster 580

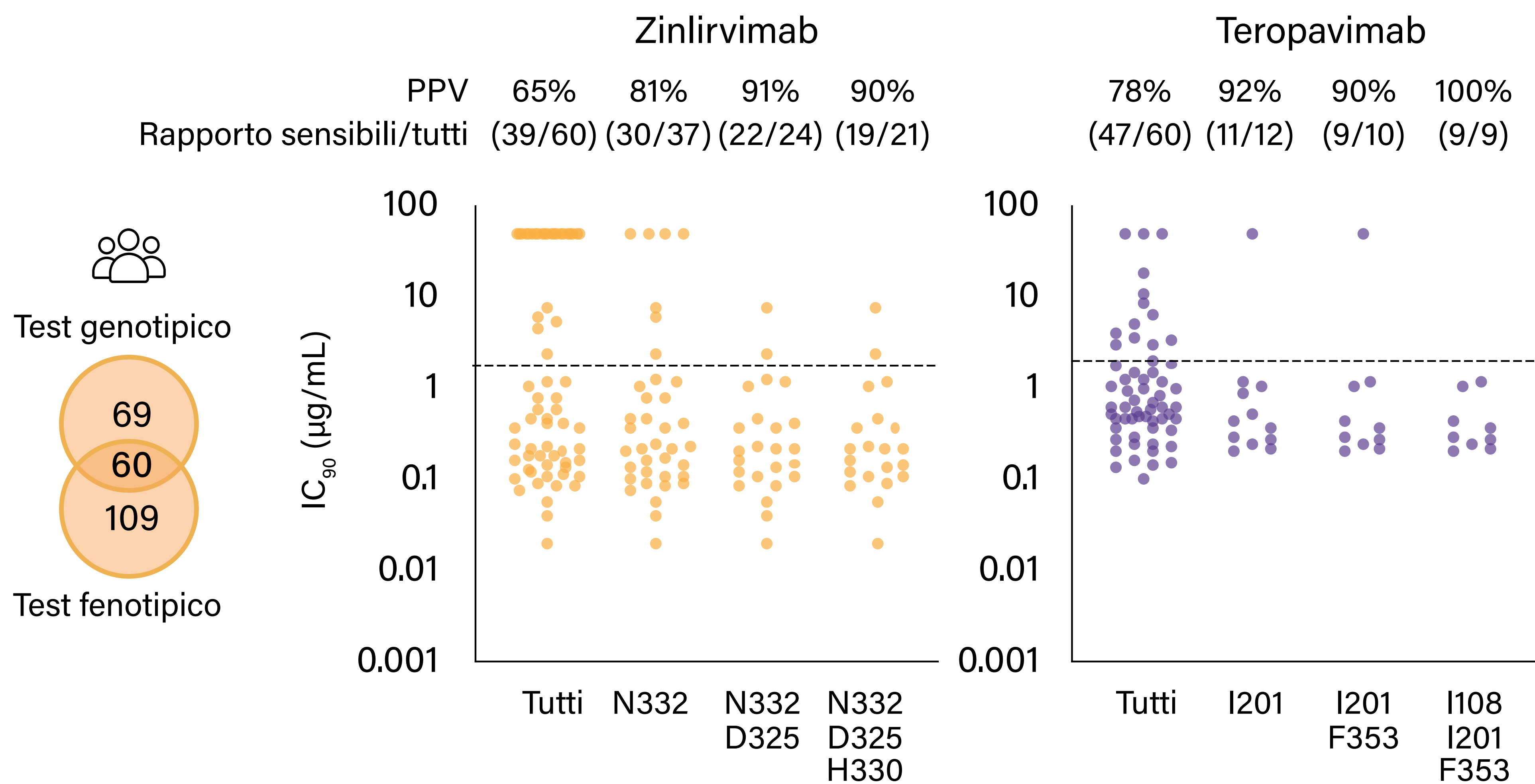
Figura 2

Valori IC_{90} per i virus *outgrowth* al test di *viral outgrowth* e al test mAb PhenoSense



Selzer L, et al. CROI 2023, Poster 580

Figura 3 Predizione genotipica della suscettibilità fenotipica



Sensibilità definita come $IC_{90} \leq 2 \text{ mcg/ml}$, PPV= valore predittivo positivo
 Selzer L, et al. CROI 2023, Poster 580

Figura 1

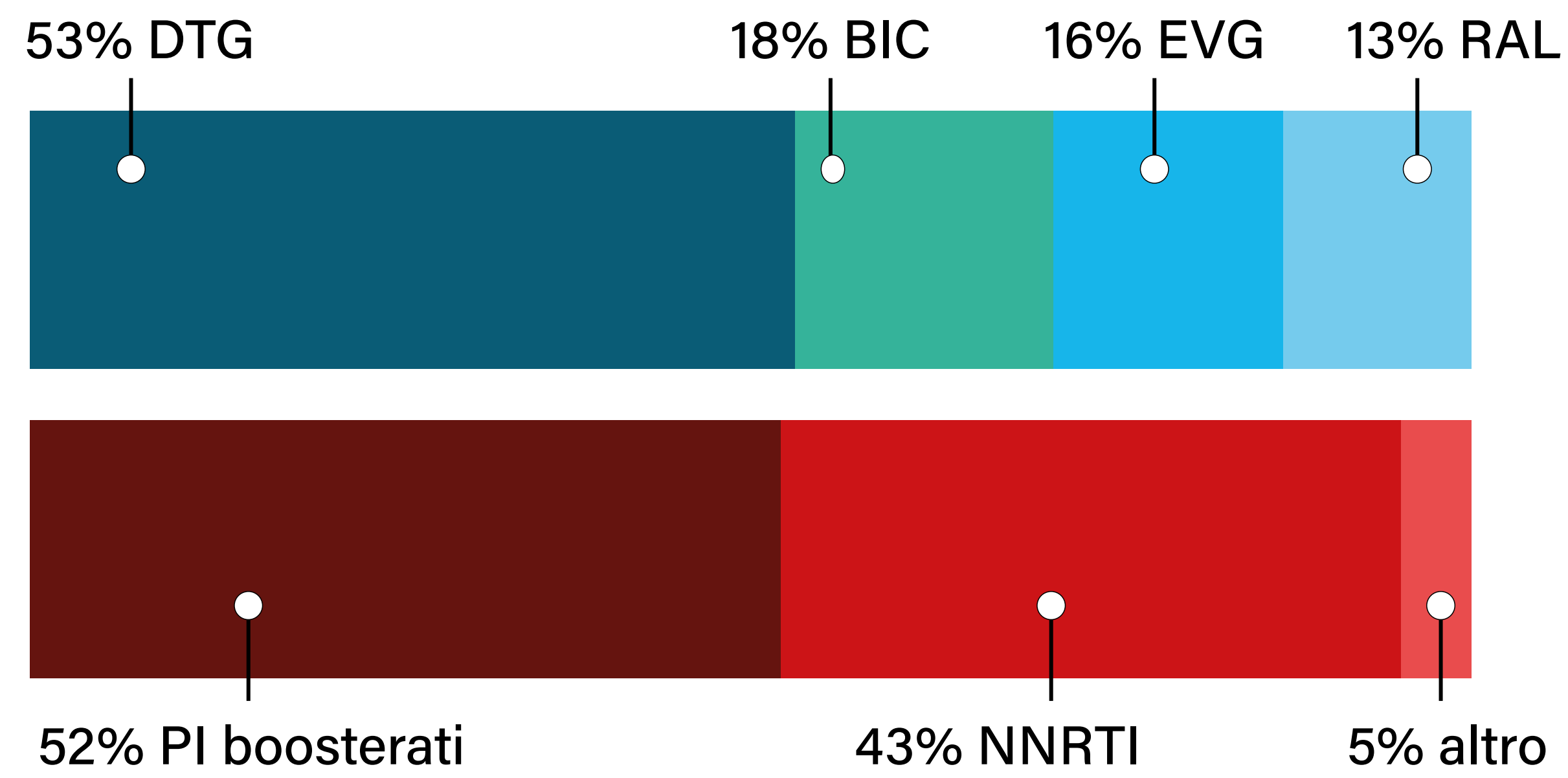
Caratteristiche basali



Caratteristiche	ART basata su INSTI	Altra ART
Età, anni, mediana (IQR)	39 (31-50)	38 (31-46)
BMI, kg/m ² , mediana (IQR)	24 (21-26)	23 (21-26)
Nadir conta CD4 mmc, mediana (IQR)	330 (188-482)	278 (171-372)
Donne, %	16	24
Neri, %	11	18
Storia di CVD, %	1.5	1.5
Fumatore attuale, %	46	47
Ipertensione arteriosa, %	10	10
Trattamento ipoglicemizzante, %	2.6	1.8
Diabete, %	2.1	1.8

Surial B, et al. CROI 2023, Oral 149

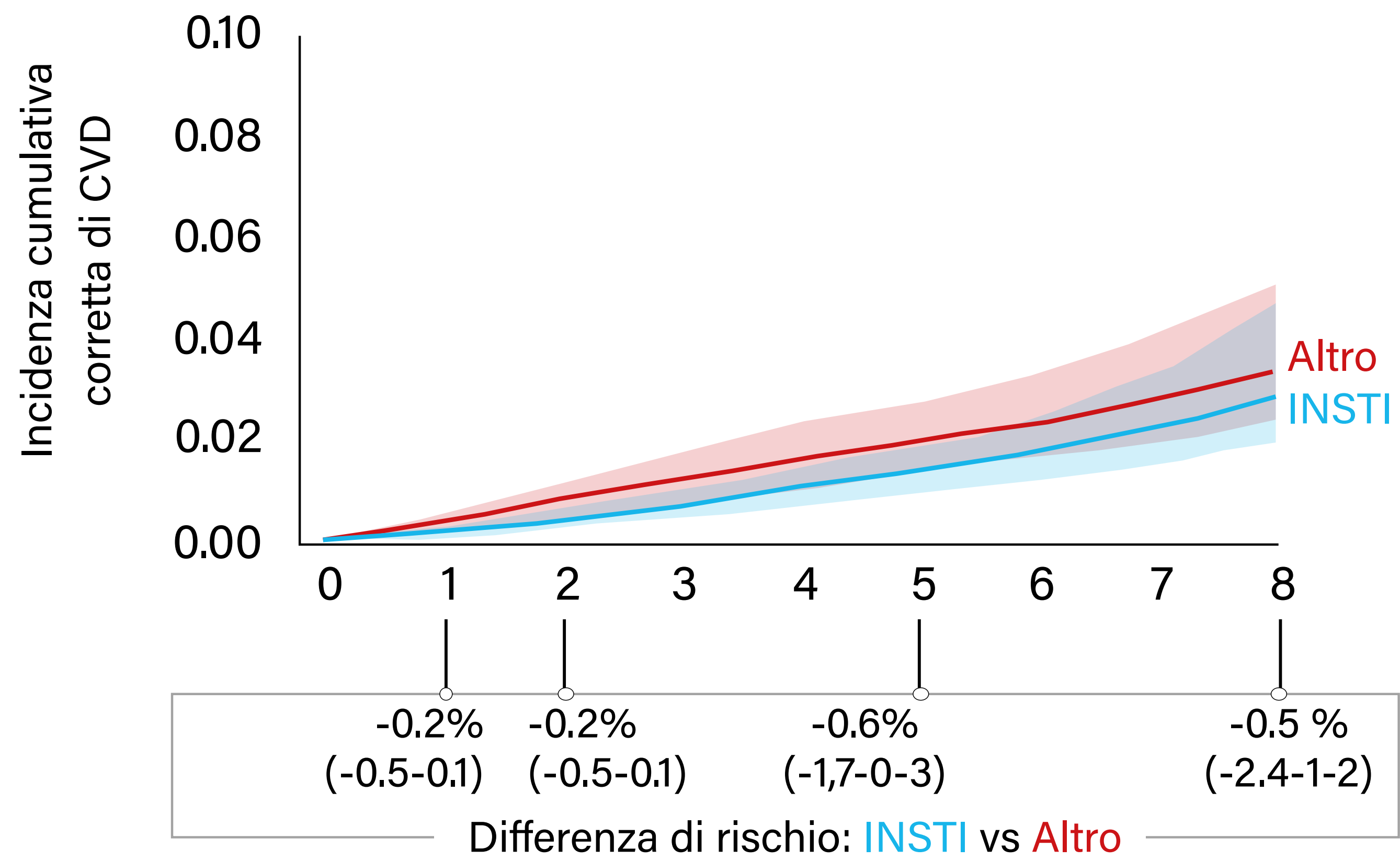
Figura 2 ART iniziale utilizzata



Surial B, et al. CROI 2023, Oral 149

Figura 3

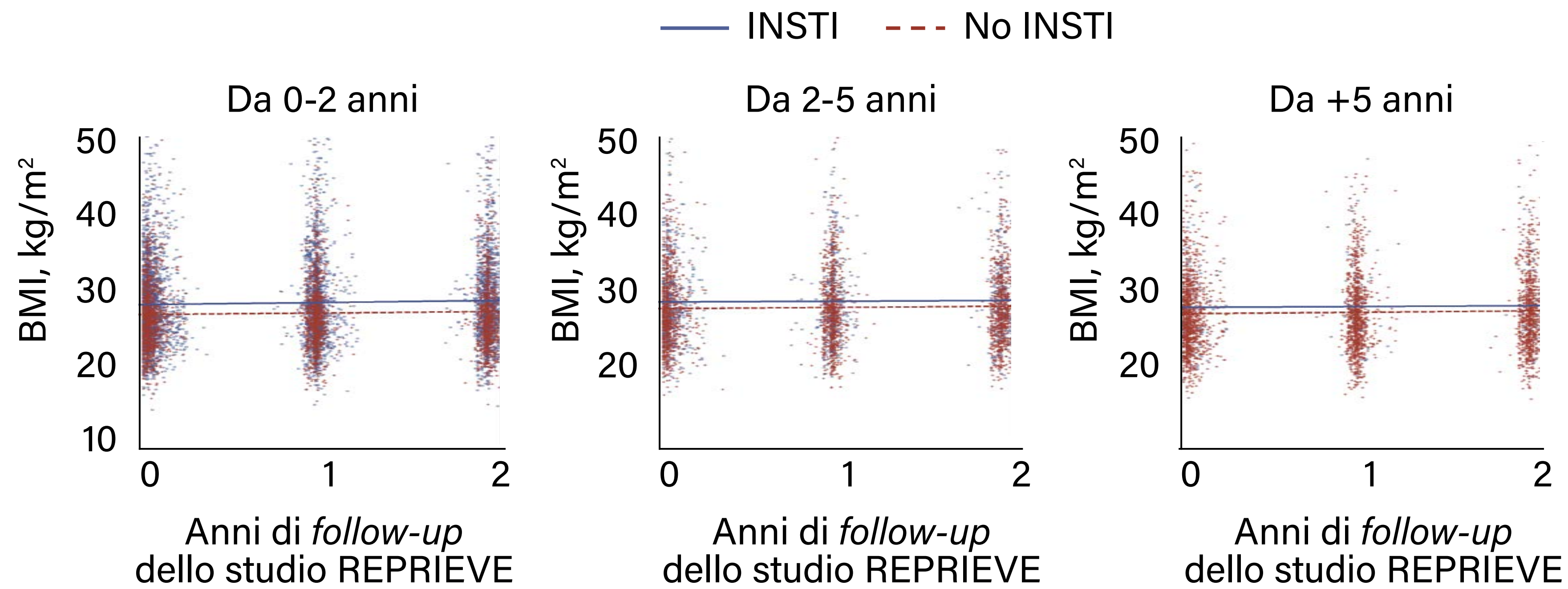
Incidenza cumulativa corretta di malattia cardiovascolare



Surial B, et al. CROI 2023, Oral 149

Figura 1

Variazione del BMI in base allo stato INSTI, stratificato per durata del regime ART iniziale



Kileel EM, et al. CROI 2023, Poster 706

Figura 1

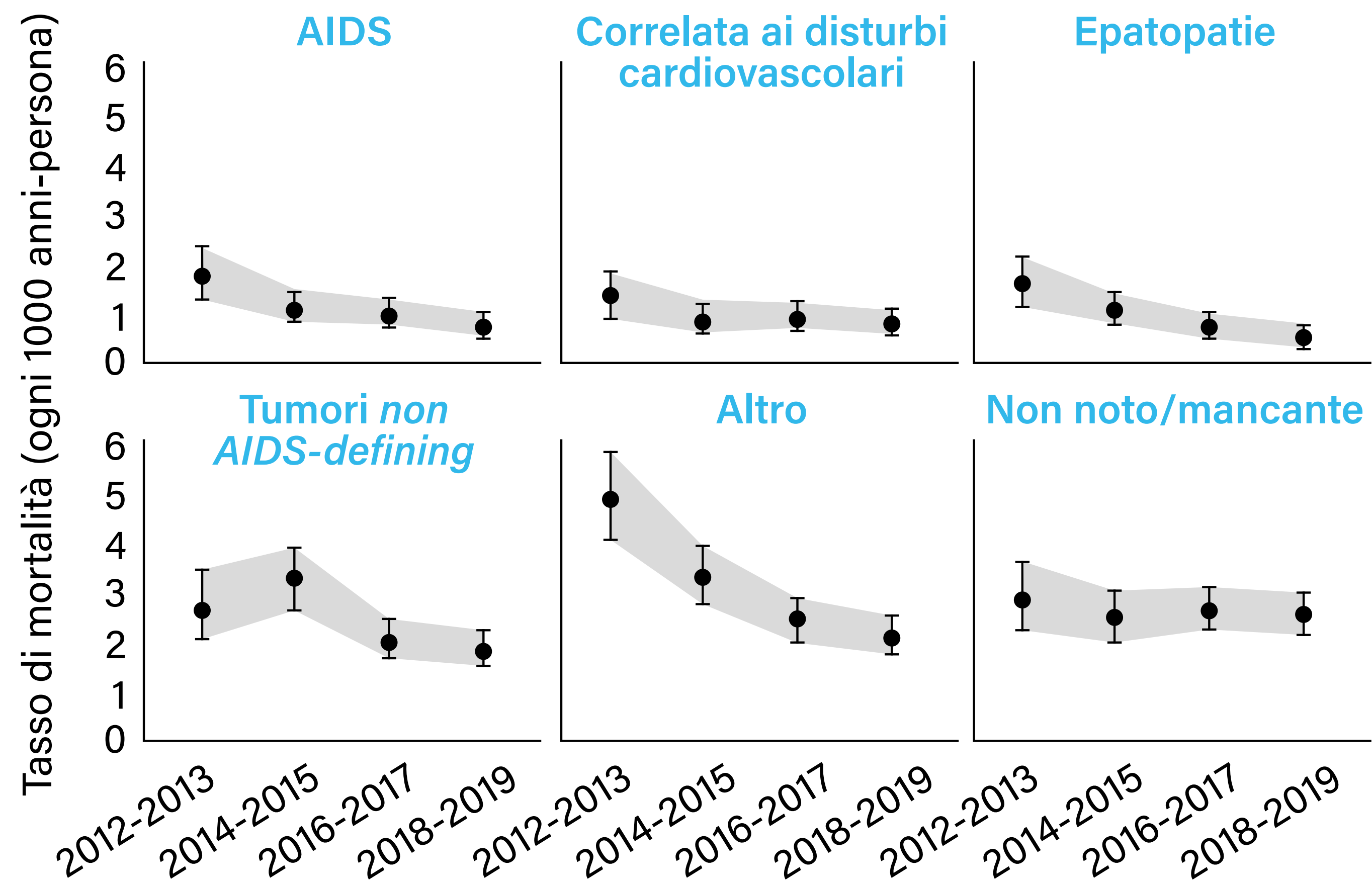
Analisi di regressione di Cox della progressione della fibrosi epatica



	Indice di rischio	Intervallo di confidenza	P
Esposizione attuale ad INSTI	1.47	0.61, 3.52	0.389
Esposizione attuale a TAF	0.85	0.39, 1.87	0.683
Esposizione attuale a NNRTI	0.83	0.32, 2.18	0.704
Esposizione attuale a PI	1.53	0.64, 3.63	0.340
Nadir CD4 < 200 cellule/mm ³	0.56	0.27, 1.17	0.120
Infezione cronica da HBV	2.08	0.56, 7.69	0.272
Infezione cronica da HCV	1.08	0.45, 2.57	0.868
MAFLD	2.50	1.06, 5.89	0.036
Aumento del BMI > 5%	2.64	1.32, 5.26	0.006

**Stiffness* epatica ≥ 8 kPa; †*stiffness* epatica ≥ 13 kPa per i soggetti con *stiffness* epatica ≥ 8- < 13 kPa al basale. MAFLD, steatosi epatica associata a disfunzione metabolica
 Guaraldi G, et al. CROI 2023, Poster 617

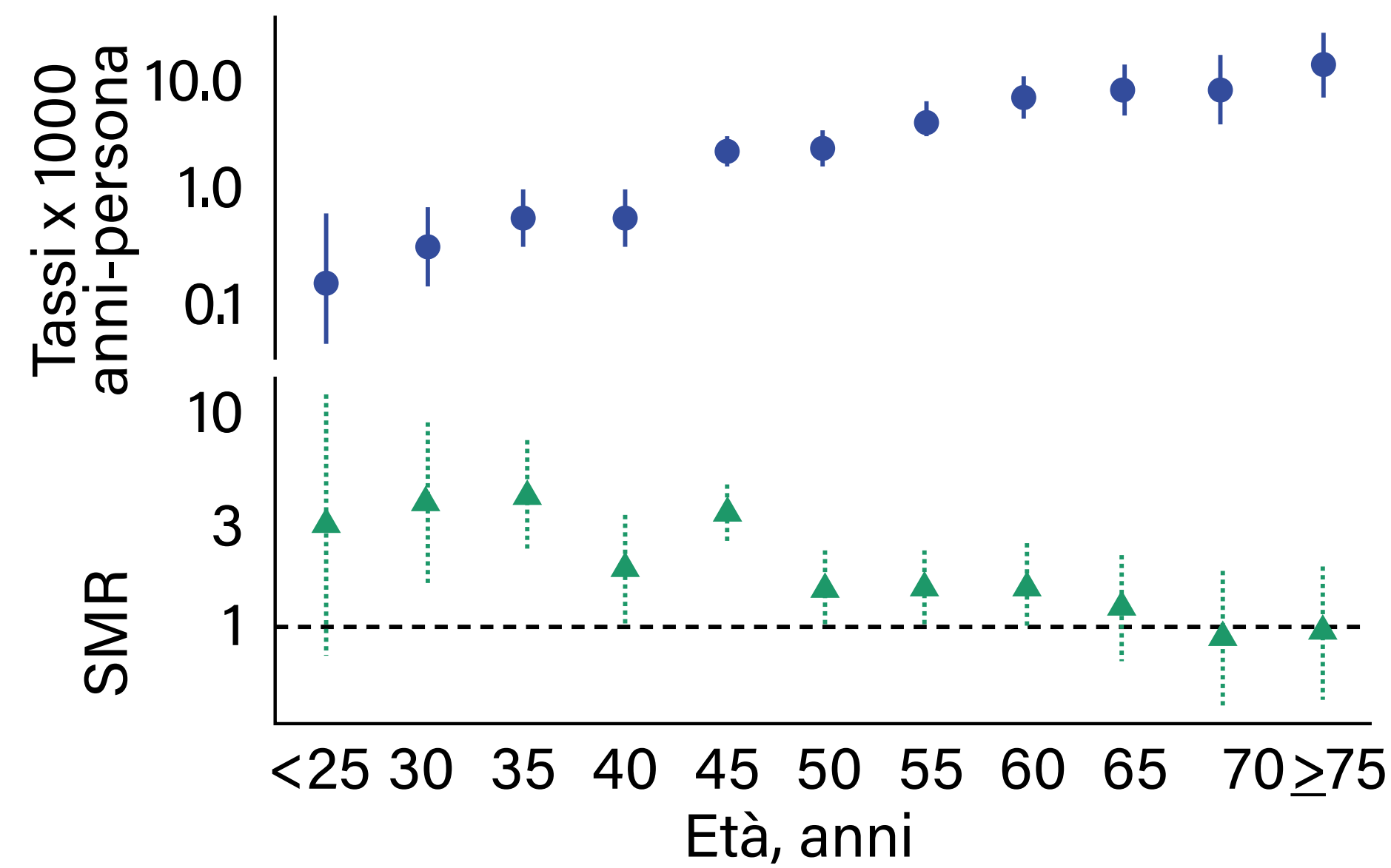
Figura 1 Tassi di mortalità standardizzati per età



Tusch E, et al. CROI 2023, Abs 870

Figura 1

Tassi di mortalità standardizzati e rapporti di mortalità (SMR) in base all'età

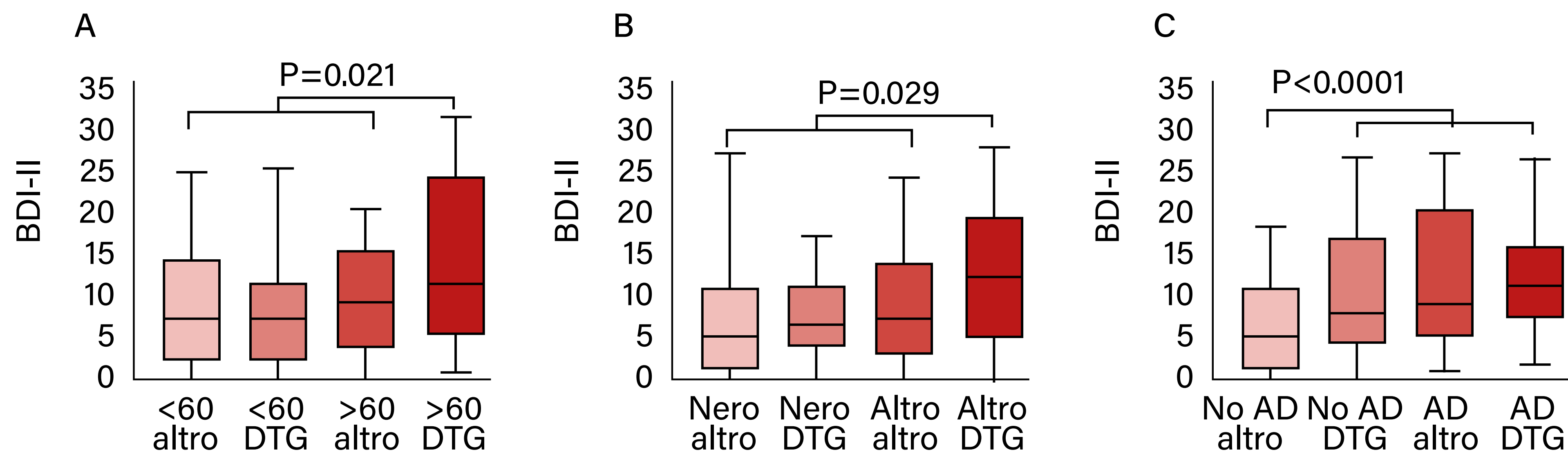


	<25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	≥75
Tasso	0.15	0.3	0.57	0.54	2.3	2.26	4.11	6.69	7.88	8.11	13.99
SMR	2.94	3.66	4	1.83	3.35	1.54	1.53	1.53	1.24	0.89	0.96

Rava M. CROI 2023, abs#871

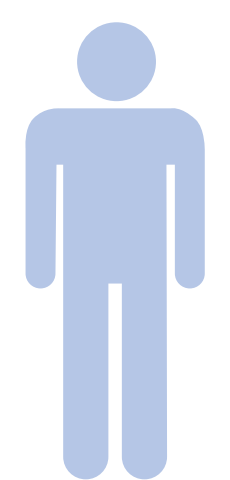
Figura 1

Associazione di DTG a valori più elevati di BDI-II in persone di almeno 60 anni (A), persone di etnia non nera (B) e persone che non usavano farmaci antidepressivi (C)



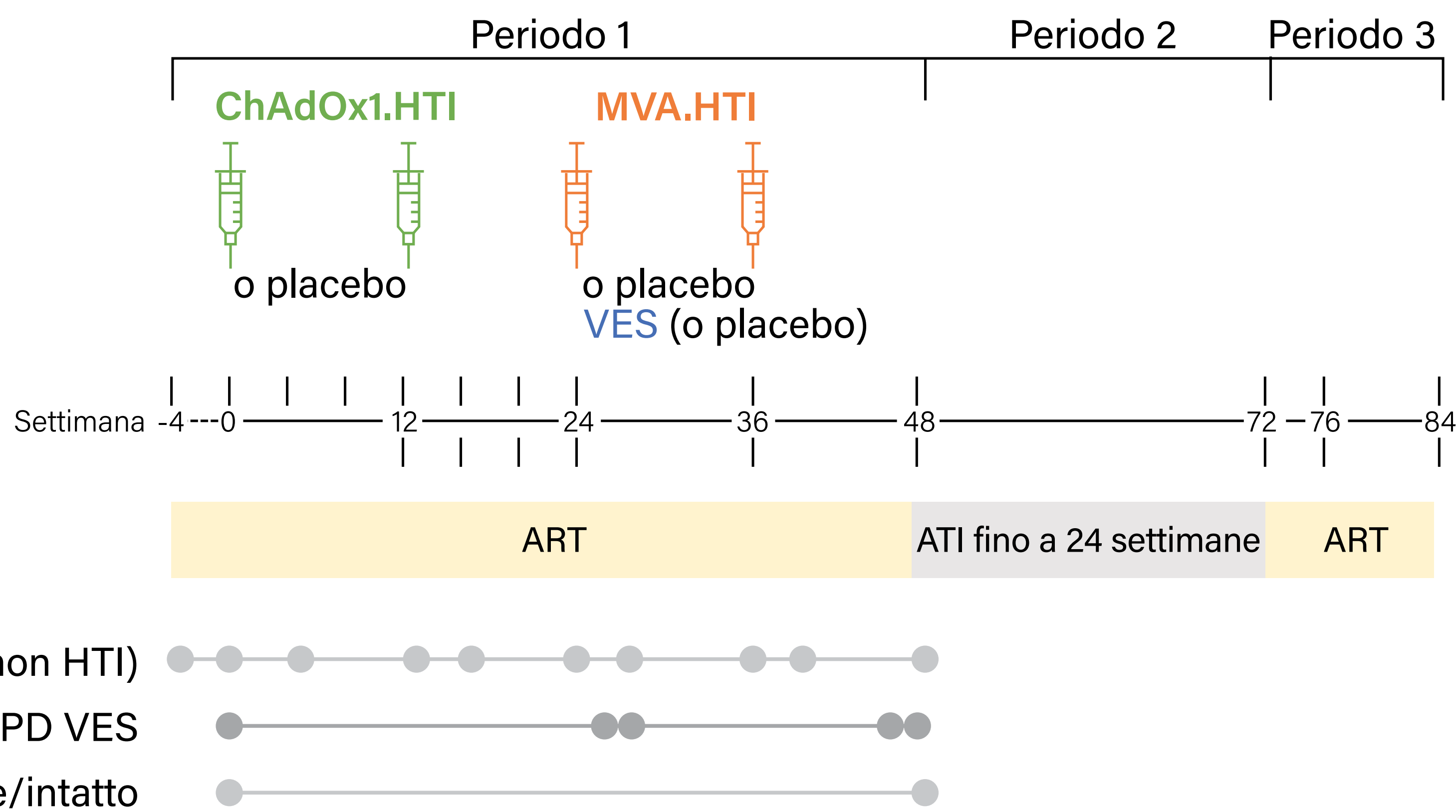
Beck Depression Inventory (BDI)-II. AD= antidepressivi.
Roy U et al. CROI 2023, abs471

Figura 1 Studio AELIX 003: disegno



N=50

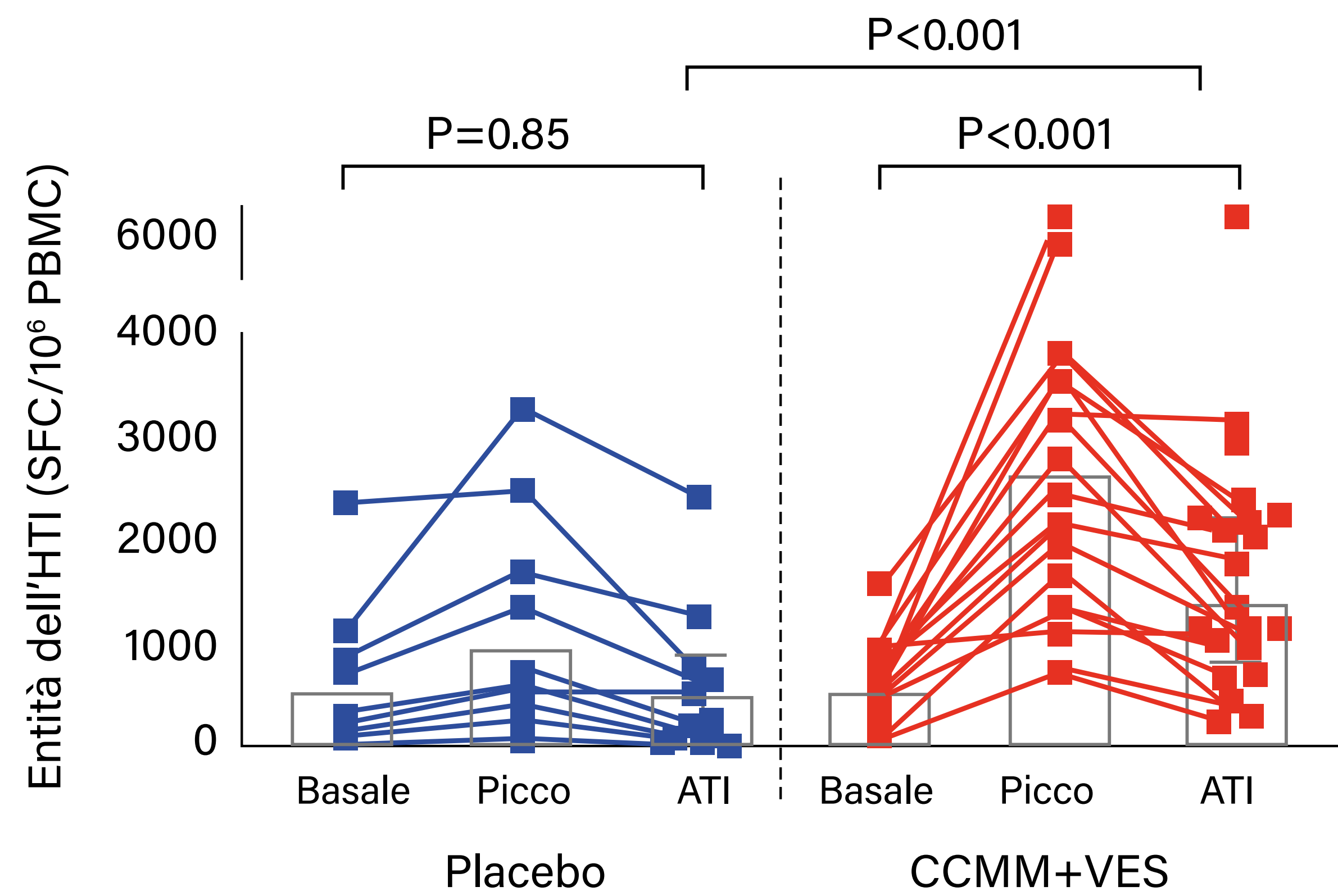
- Adulti con HIV-1 che hanno ricevuto la ART entro 6 mesi dall'infezione
- HIV-1 RNA < 50 copie/mL per ≥ 1 anno
- Conta stabile delle cellule T CD4 ≥ 450 cellule/mmc per ≥ 6 mesi



ELISpot = enzyme-linked immunosorbent spot; HLA = antigene leucocitario umano; IFN γ = interferone- γ ; PD = farmacodinamica

Mothe B et al. CROI 2023, P433

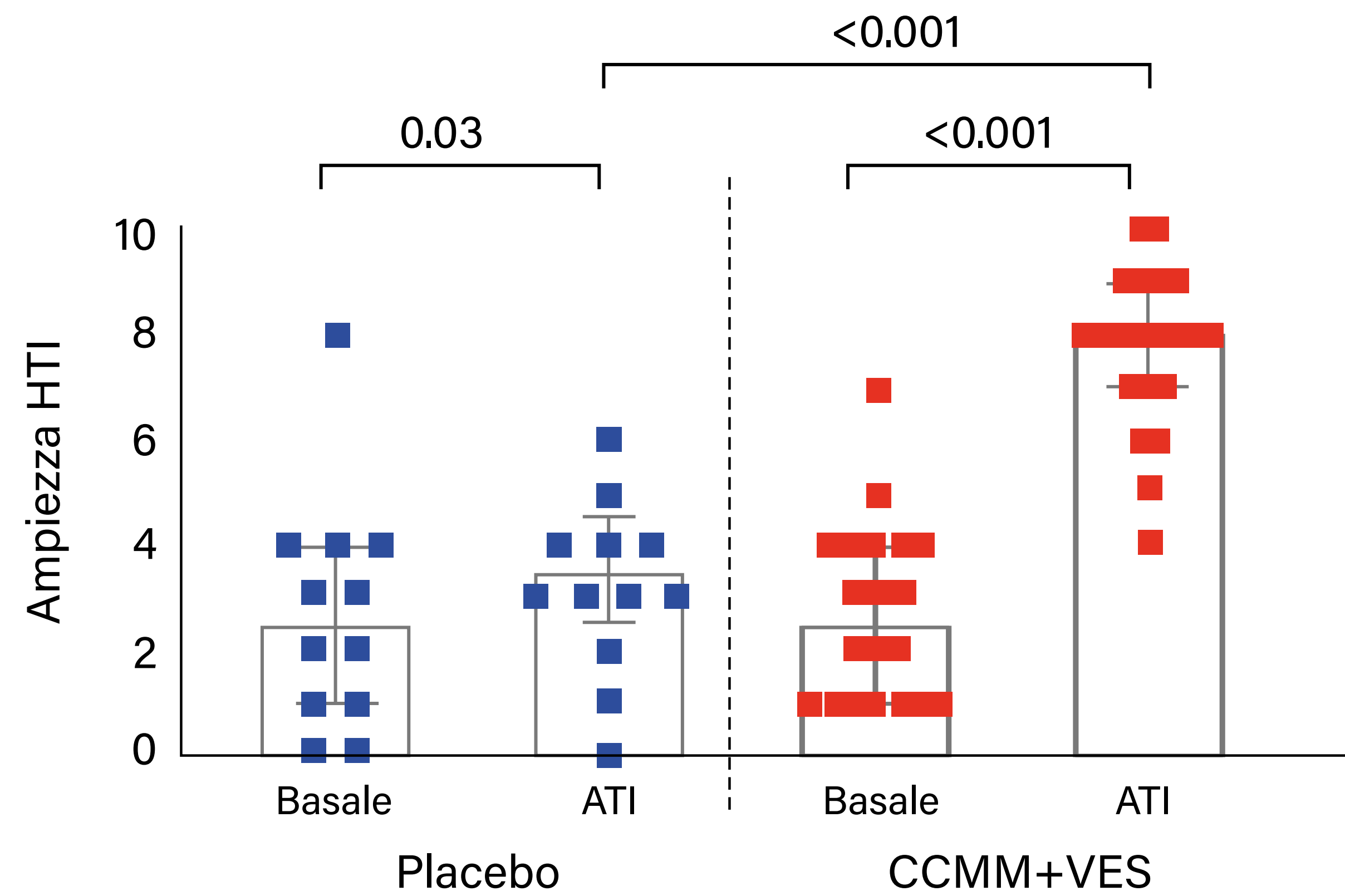
Figura 2 Entità individuale e mediana della risposta HTI



Mothe B et al. CROI 2023, P433

Figura 3

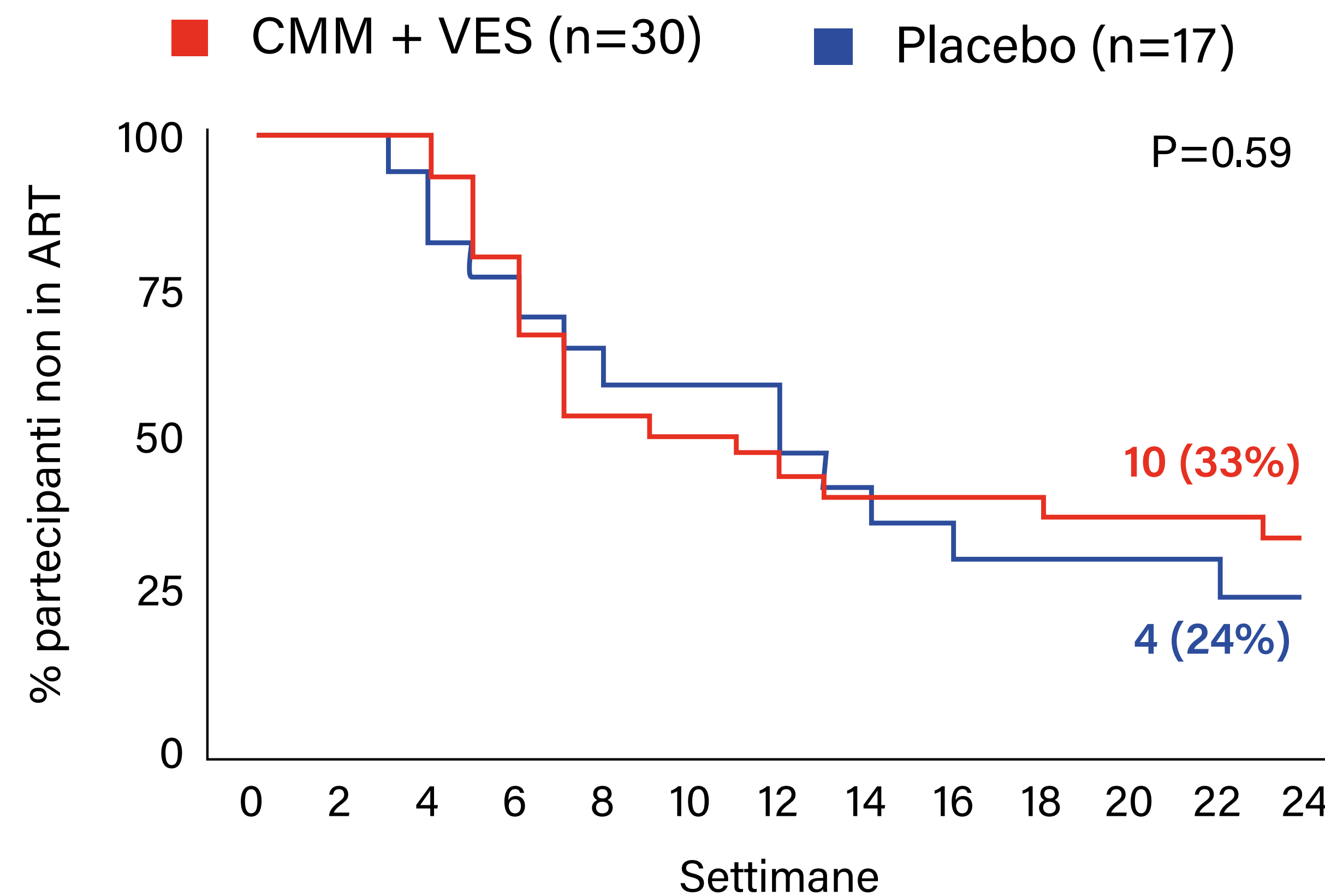
**Ampiezza cumulativa (mediana e IQR)
delle risposte attivate dal vaccino**



Mothe B et al. CROI 2023, P433

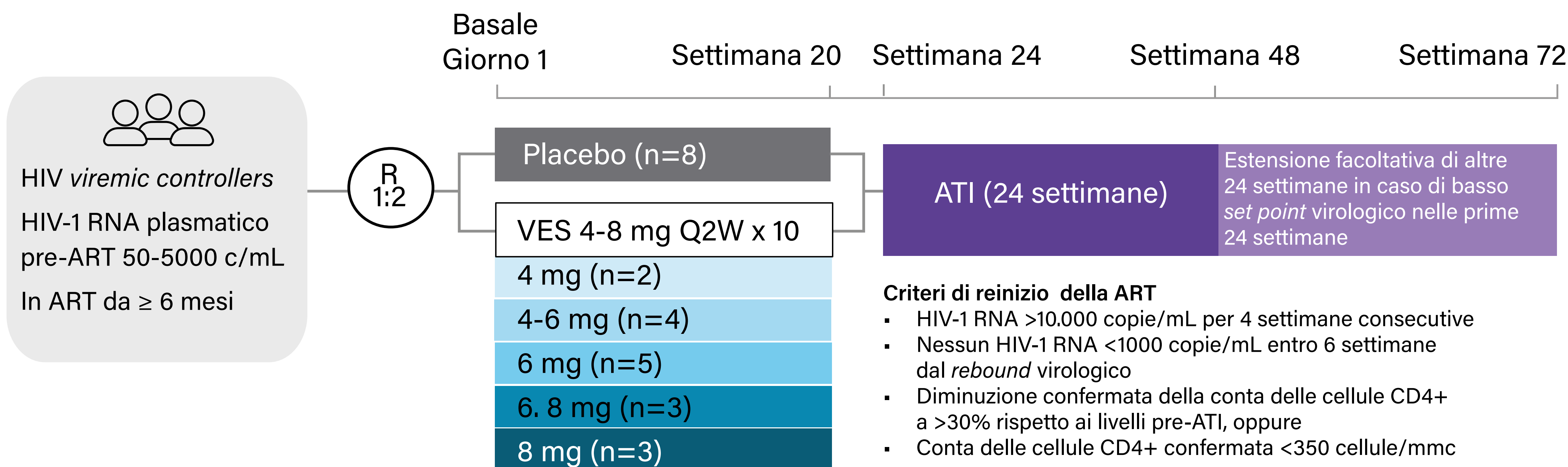
Figura 4

Proporzione di partecipanti nei gruppi placebo e CCMM + VES che rimangono senza ART dopo l'ATI



Il test log-rank stratificato è stato eseguito aggiustando il fattore di stratificazione potenziale per un controllo virale superiore.
Mothe B et al, CROI 2023, P433

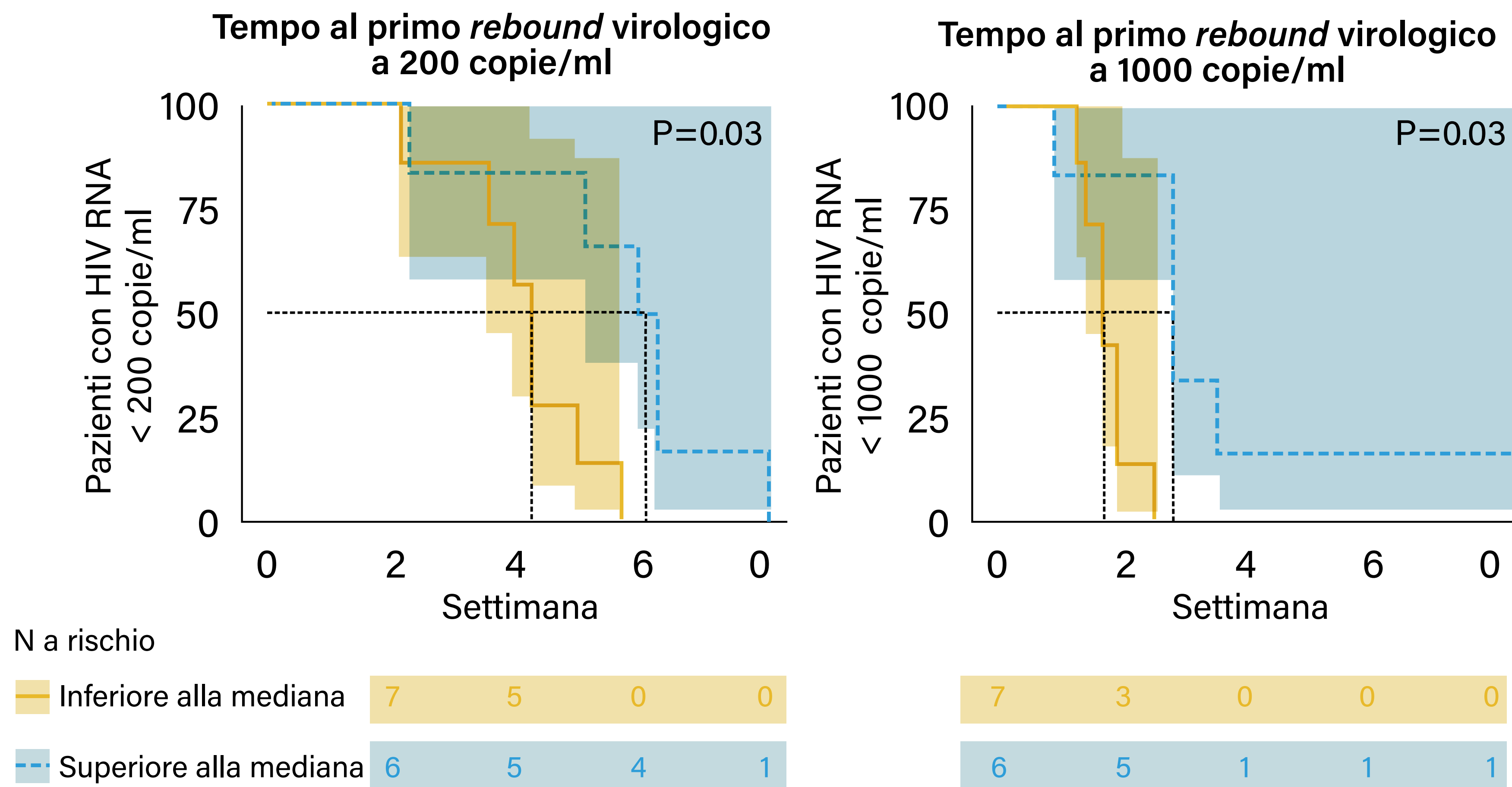
Figura 1 Studio GS-US-382-3961: disegno



Zhang L, et al. CROI 2023, Poster 437

Figura 2

Associazione tra aumento più elevato dei geni stimolati dall'IFN 24 ore dopo la prima dose e maggior tempo al *rebound* virologico



Zhang L, et al. CROI 2023, Poster 437

Figura 1 Tempo al *rebound* virologico

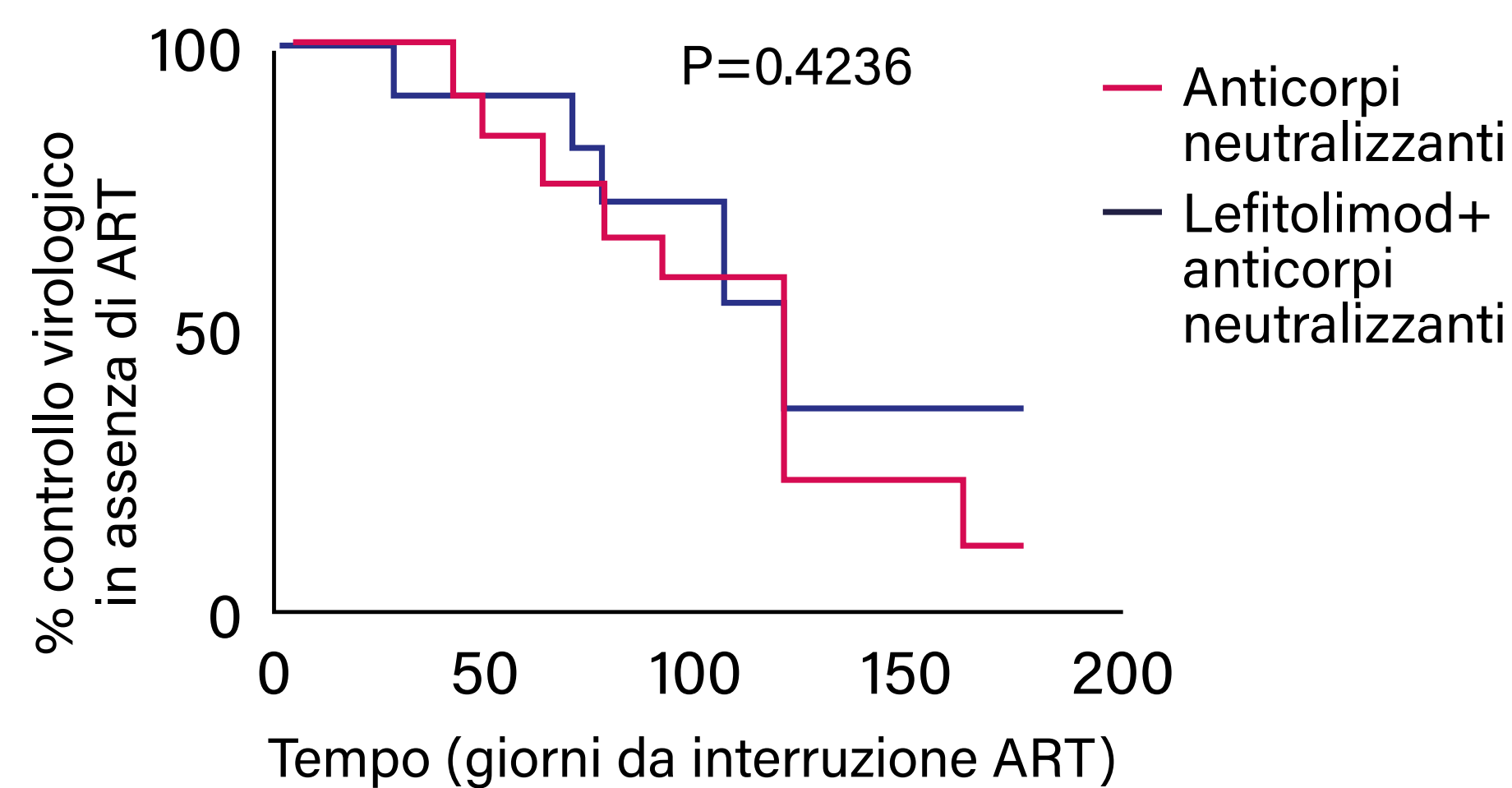
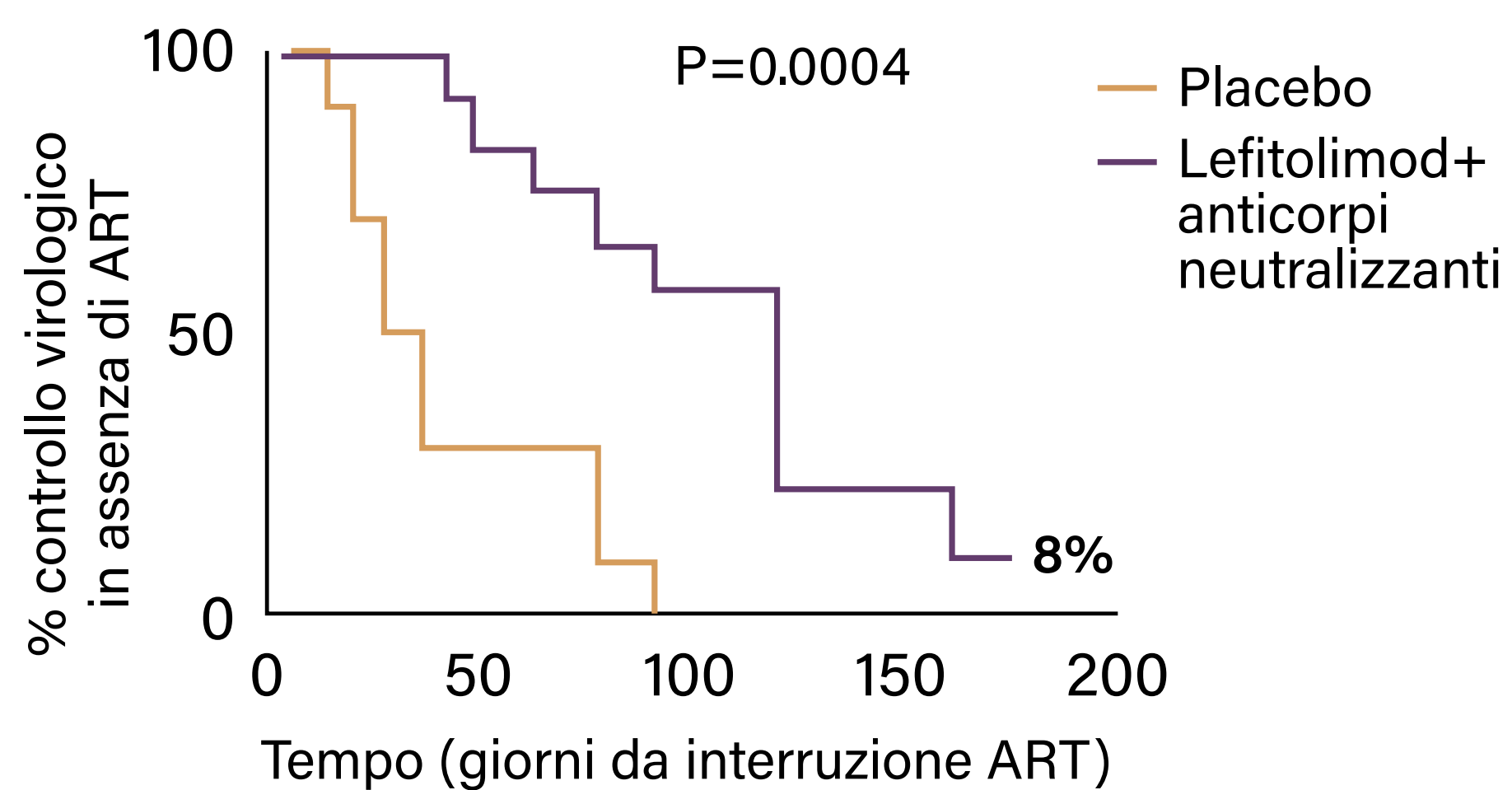
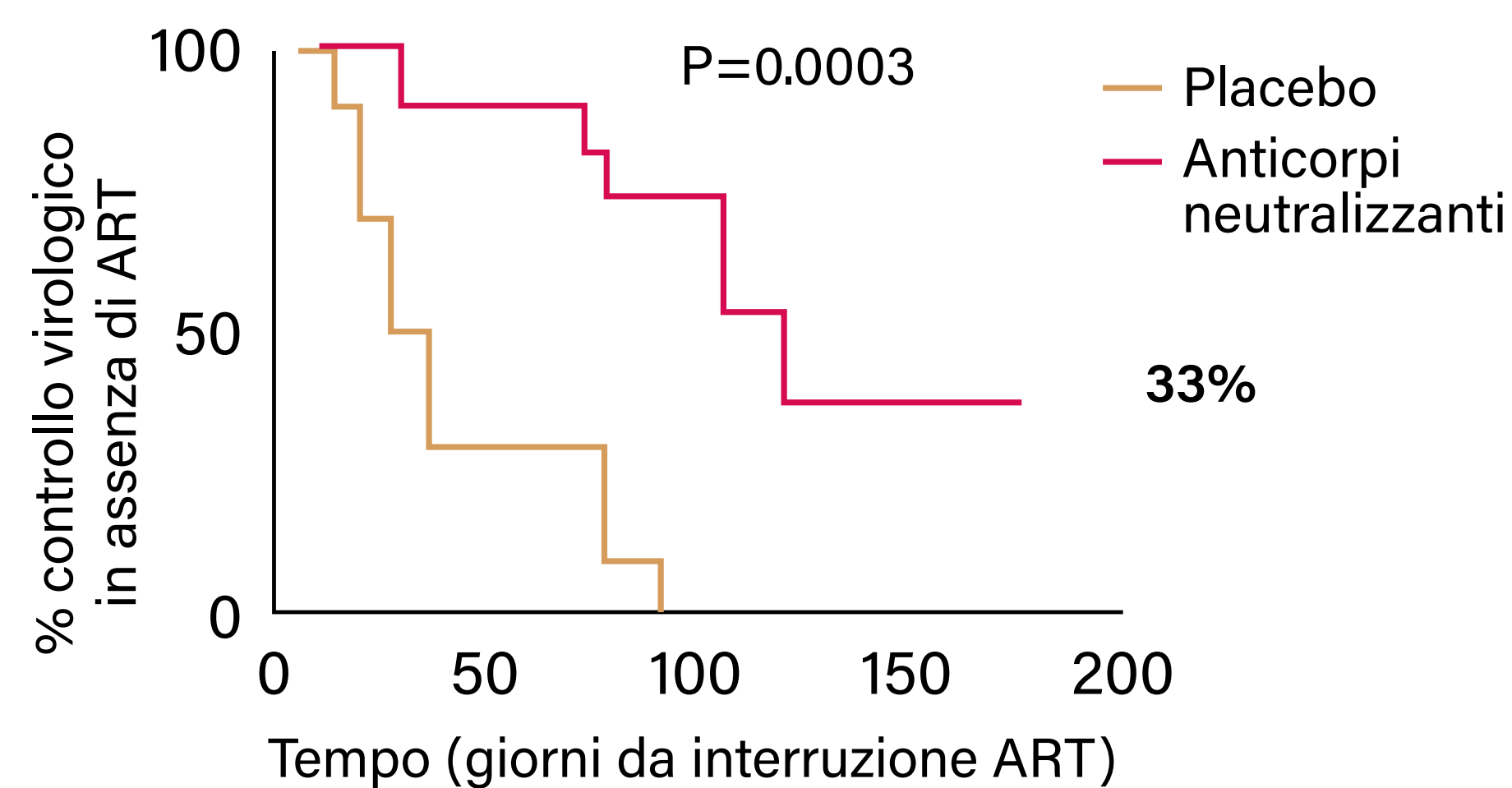
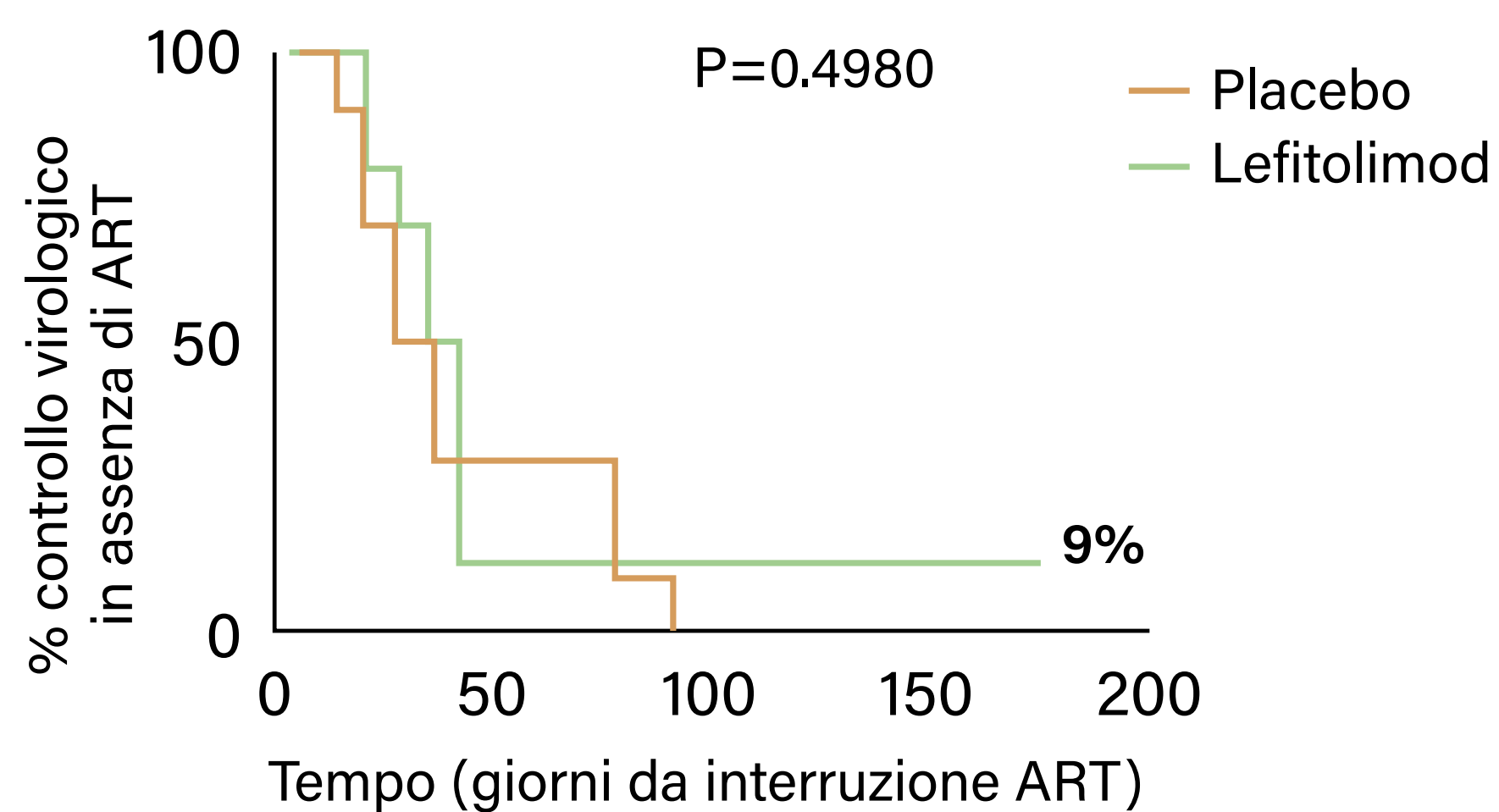
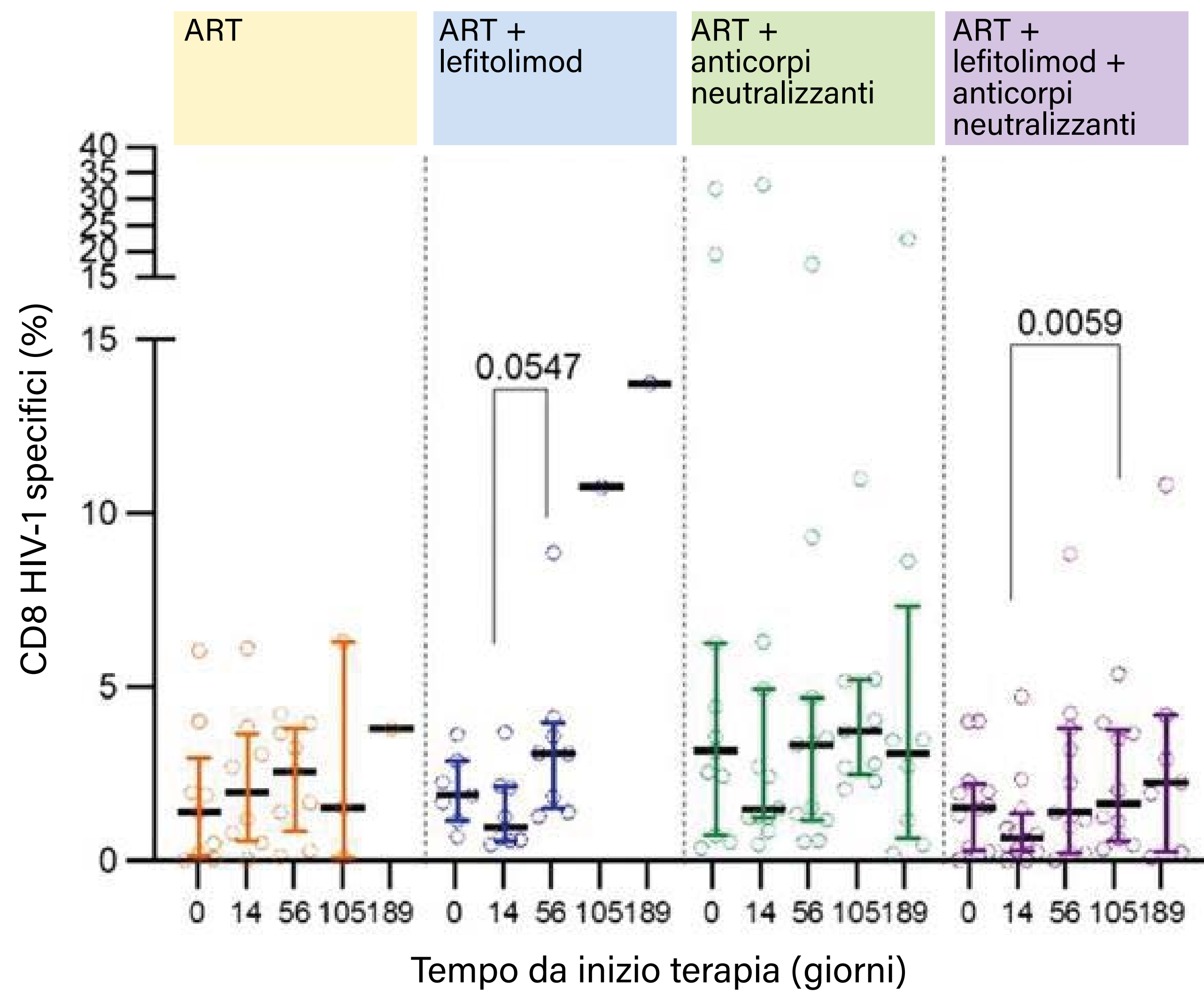


Figura 2 Immunità specifica delle cellule T nei confronti di HIV



Søgaard O et al. CROI 2023, Oral 136