PreP iniettabile: una rivoluzione per la prevenzione dell'HIV?

A cura di

Emanuele Fanales Belasio
Primo Ricercatore Medico
Istituto Superiore di Sanità

Anteprima La Profilassi pre-esposizione contro l'HIV (PrEP) è un trattamento farmacologico che consente un'efficace prevenzione dell'infezione nel corso di rapporti sessuali non protetti. Già disponibile da quasi dieci anni mediante l'assunzione dei farmaci *tenofovir/ emcitrabina* per via orale, questa terapia si può avvalere al giorno d'oggi anche di farmaci a lunga durata di azione (*cabotegravir*, *lenacapavir*) che ne consentono la somministrazione per via iniettiva ad intervalli di due/sei mesi con notevole vantaggio in termini di sostenibilità e aderenza al trattamento. Dunque, la PrEP, congiuntamente ad altre misure di prevenzione, può contribuire in maniera rilevante alla riduzione della diffusione dell'infezione da HIV a livello globale? La risposta è nel contenuto di questo focus.

La disponibilità di una terapia preventiva contro l'infezione da HIV ha rivoluzionato la gestione della prevenzione contro questa infezione, consentendo la riduzione di nuove infezioni in numerosi contesti sociali e culturali nei quali l'utilizzo di meccanismi di barriera quali il profilattico maschile e femminile risulta di non facile applicazione. A partire dal 2015, diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di trattamenti farmacologici con i farmaci *tenofovir* ed *emcitrabina*, con assunzione giornaliera o *on demand* nella significativa riduzione dell'acquisizione dell'infezione da HIV a seguito di rapporti sessuali avvenuti senza la protezione di preservativi.

Altri studi hanno, inoltre, confermato l'importanza dell'aderenza alla terapia nell'efficacia preventiva. Per mantenere infatti adeguati livelli di protezione nel tempo risulta indispensabile assumere regolarmente i farmaci e, in situazioni di disagio sociale o in contesti globali con limitazioni strutturali ed economiche può non essere garantita la continuità del trattamento.

Negli ultimi cinque anni è stata sperimentata e messa a punto una PrEP basata sull'assunzione di farmaci a lunga durata di azione iniettabili per via intramuscolare o sottocutanea. Una volta inoculati nel tessuto muscolare, questi farmaci vengono rilasciati lentamente con un effetto in grado di durare per almeno due mesi. Questa caratteristica farmacologica consente di mantenere una terapia antivirale costante nel tempo riducendo drasticamente il numero di somministrazioni, che possono essere associate alle visite di

controllo. Il superamento dell'assunzione giornaliera di compresse comporta vantaggi notevoli relativamente all'aderenza al trattamento ed al mantenimento della prevenzione antivirale nel tempo.

L'introduzione dei farmaci a lunda durata di azione nella terapia dell'infezione da HIV

Tra il 2020 e il 2021 sono stati messa a punto farmaci in grado, una volta inoculati nel tessuto muscolare, di essere rilasciati in maniera lenta e graduale per un periodo che può arrivare sino a due mesi. I primi farmaci ad essere sperimentati per la terapia dell'infezione da HIV sono stati il Cabotegravir, inibitore della integrasi di HIV e la Rilpivirina, inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa, Diversi studi hanno dimostrato che la combinazione di questi due farmaci, somministrata per via intramuscolare ogni 30 o 60 giorni, è risultata determinare una efficace soppressione virale stabile nel tempo, in linea con l'efficacia della tradizionale terapia combinata per via orale.

Nel 2023 è stata riportata l'evidenza che un nuovo farmaco a lunga durata di azione, il Lenacapavir, inibitore del capside virale iniettabile per via sottocutanea, è in grado di essere rilasciato fino a 6 mesi dalla somministrazione, consentendo un trattamento antivirale efficace basato su due sole assunzioni all'anno.

La disponibilità e l'utilizzo dei farmaci a lunga durata di azione risultano pertanto fondamentali per consentire l'aderenza al trattamento anti-virale e la riduzione delle somministrazioni, con un impatto rilevante sulla qualità di vita delle persone che vivono con l'HIV.

Come si accede alla PrEP?

- La PrEP è prescrivibile da un medico specialista in malattie infettive
- Il medico valuta, insieme alla persona, l'opportunità di accedere al trattamento preventivo
- La PrEP va monitorata regolarmente nel tempo anche con esami per le IST

L'utilizzo dei farmaci a lunga durata anche nella prevenzione dell'infezione da HIV

Le caratteristiche e l'efficacia antivirale dei farmaci a lunga durata di azione ne hanno suggerito la possibile applicazione anche nei trattamenti preventivi contro l'infezione da HIV. Una volta dimostrata la loro efficacia nella terapia, sono state condotte diverse sperimentazioni relativamente all'utilizzo nella prevenzione con modalità iniettive in grado di facilitarne l'assunzione e ridurre il numero di somministrazioni. In due differenti trial randomizati (HPTN 083 and HPTN 084) il farmaco Cabotegravir è risultato estremamente efficace anche nella prevenzione dell'infezione in persone a rilevante rischio, con valori di protezione comparabili alla PrEP effettuata per via orale. La possibilità di assumere questo farmaco con intervalli di 1 o 2 mesi risulta giocare un ruolo importante nella continuità del trattamento preventivo anche nelle condizioni di non semplice accessibilità alle strutture cliniche. In seguito a tale evidenza, nel 2022 l'Organizzazione

Mondiale della Sanità ha pubblicato specifiche linee guida che, sottolineando l'efficacia di tale modalità di assunzione del Cabotegravir, ne raccomandano l'impiego come parte delle strategie di prevenzione dell'infezione da HIV a livello globale.

I recenti dati sperimentali relativi all'utilizzo di lenacapavir indicano inoltre che questo farmaco è in grado di esercitare una efficace protezione contro l'infezione in diversi gruppi di persone a potenziale rischio infettivo (Purpose-1 e Purpose-2) con efficacia notevolmente più alta rispetto alla PrEP con farmaci ad uso orale.

Recentemente questa modalità di prevenzione è stata largamente caldeggiata dall'organizzazione Mondiale della Sanità in contesti geografici dove l'accesso alle strutture è problematico e l'uso del profilattico è inadeguato anche per ragioni culturali. La PrEP per via iniettabile potrà consentire in un prossimo futuro una efficace prevenzione dell'infezione da HIV con sole due somministrazioni all'anno con rilevanti vantaggi in termini di aderenza ed impatto di salute ed economico in molte aree ad alta incidenza dell'infezione.

I vantaggi dei farmaci a lunga durata di azione

- Sono somministrabili per via intramuscolare o sottocutanea
- Sono sufficienti due o sei somministrazioni all'anno
- Consentono un efficace mantenimento della terapia preventiva

Conclusioni

La prevenzione dell'infezione di HIV si può avvalere già da diversi anni della disponibilità di farmaci assumibili per via orale che consentono una efficace protezione dell'infezione in persone che, per scelta o per contesto socio-culturale, sono riluttanti all'utilizzo del profilattico maschile o femminile. La disponibilità anche di farmaci somministrabili ad intervalli di più mesi rappresenta una sicura svolta nella prevenzione farmacologica, consentendo una protezione di lunga durata senza la necessità di assunzione giornaliera dei farmaci e con una riduzione rilevante dell'accesso alle strutture cliniche di riferimento. Uno dei principali motivi di fallimento della terapia preventiva è infatti determinato da una inadeguata e incostante modalità di assunzione dei farmaci, per cause individuali o per la mancata disponibilità. La possibilità di godere di una protezione farmacologica efficace tramite l'inoculazione del farmaco da due a sei volte l'anno potrebbe ridurre in maniera marcata le difficoltà e le limitazioni associate alla PrEP, combattendo in maniera adeguata la diffusione dell'infezione da HIV. Una volta che i farmaci saranno definitivamente approvati dagli enti regolatori, sarà necessario che le Istituzioni sanitarie li mettano a disposizione della comunità prendendosi carico dei costi, al fine di non determinare diseguaglianze di salute sulla base della disponibilità economica delle persone.

Bibliografia

- Profilassi pre-esposizione per l'HIV (PrEP), Uniti contro l'AIDS https://www.uniticontrolaids.it/aids-ist/prevenzione/profilassi.argomento.aspx?arg=TLA-5A472FE9BB1843F1

- Piano Nazionale di interventi contro l'Hiv e Aids, Ministero della Salute. https://www.salute.gov.it/new/it/tema/hiv-aids-e-infezioni-sessualmente-trasmesse/piano-nazionale-di-interventi-contro-hiv-e-aids/ https://www.salute.gov.it/new/sites/default/files/imported/C_17_pubblicazioni_2655_allegato.pdf

- Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. World Health Organization 16 July 2021. https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593

- Implementation tool for pre-exposure prophylaxis of HIV infection: provider module for oral and long-acting PrEP. WHO 11 July 2024 https://www.who.int/publications/i/item/9789240097230

- Long-acting injectable lenacapavir continues to show promising results for HIV prevention, WHO 26 September 2024. https://www.who.int/news/item/26-09-2024-long-acting-injectable-lenacapavir-continues-to-show-promising-results-for-hiv-prevention.

- PrEP Studies Overview, PURPOSE Program Investigator Site. https://www.purposestudies.com/

- WHO recommends long-acting cabotegravir for HIV prevention
  New WHO guidelines advise countries to deliver long-acting cabotegravir as part of comprehensive approach to HIV prevention
  WHO 28 July 2022. https://www.who.int/news/item/28-07-2022-who-recommends-long-acting-cabotegravir-for-hiv-prevention

- Guidelines on long-acting injectable Cabotegravir for HIV prevention Web Annex B. Systematic review, meta-analysis and grade evidence profile on safety, efficacy and effectiveness of long-acting injectable cabotegravir (CAB-LA) as pre-exposure prophylaxis (PREP) to reduce the risk of HIV acquisition. WHO 2022. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/360826/9789240054127-eng.pdf

- Exciting new results from long-acting PrEP study show it to be effective in preventing HIV acquisition in men who have sex with men and transgender women
  WHO 20 May 2020. https://www.who.int/news/item/20-05-2020-exciting-new-results-from-long-acting-prep-study-show-it-to-be-effective-in-preventing-hiv-acquisition-in-msm-and-transgender-women