

**RUKOBIA**  
**VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**

**Medicinale: RUKOBIA (fostemsavir)**

**Indicazione:** RUKOBIA, in associazione con altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 resistente a molti farmaci, per i quali non è altrimenti possibile stabilire un regime antivirale soppressivo.

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p><b>Commento:</b></p> <p><i>I pazienti con resistenza alle quattro classi principali di ARV (NRTI, NNRTI, PI e INSTI) e con una lunga esposizione alla ART (HTE heavily treatment experienced), per i quali non è possibile costruire un regime terapeutico in grado di sopprimere la replicazione virale, costituiscono una porzione esigua di tutti i pazienti con HIV-1 in trattamento. Tuttavia, essi rappresentano una popolazione fragile e complessa, con un'importante unmet clinical need, in quanto multiresistenza, immunodeficienza e persistenza della replicazione virale sono associate ad un maggior rischio di mortalità e ad un'inferiore aspettativa di vita, sia rispetto alla popolazione generale sia rispetto ai pazienti con HIV-1 non-MDR.</i></p> <p><i>La recente ammissione alla rimborsabilità di ibalizumab potrebbe colmare solo parzialmente questo bisogno terapeutico in quanto, almeno limitatamente ai soggetti con nessuna opzione terapeutica attiva in precedenza, dovrebbe essere assicurata la presenza di almeno due farmaci nuovi e attivi per costruire un regime antiretrovirale efficace.</i></p> <p><i>Il bisogno terapeutico viene pertanto considerato importante.</i></p>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio	O

	cl clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<b>X</b>
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<b>O</b>
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<b>O</b>
<b>Commento:</b>		
<p><i>Lo studio clinico BRIGHTE è uno studio di Fase III, in doppio-cieco, a due coorti, sull' utilizzo di fostemsavir nei soggetti infetti da HIV, definiti come heavily treatment experienced, con un'assegnazione di coorte basata sul numero di agenti ARV pienamente attivi e disponibili in commercio con cui fosse possibile costruire un regime di background. Nella coorte randomizzata (pazienti con almeno un farmaco ARV completamente attivo in <math>\leq 2</math> classi) al giorno 8 (termine del periodo di monoterapia funzionale e endpoint primario dello studio), la diminuzione media dell'HIV-RNA era di <math>0,79 \pm 0,05 \log_{10}</math> cp/ml nel gruppo fostemsavir e <math>0,17 \pm 0,08 \log_{10}</math> cp/ml nel gruppo placebo (<math>P &lt; 0,001</math>). Nelle successive valutazioni a 24, 48 e 96 settimane si è registrata una percentuale di risposta virologica (HIV-RNA <math>&lt; 40</math> cp/ml) pari, rispettivamente a 53%, al 54% e al 60% nella coorte randomizzata, mentre nella coorte non randomizzata (soggetti con nessun farmaco ARV approvato completamente attivo), tale percentuale si manteneva stabile al 36% (popolazione ITT, algoritmo snapshot). Nello studio si è registrato un continuo, significativo, miglioramento della risposta immunologica sia nella coorte randomizzata che nella coorte non-randomizzata [con un aumento medio delle cellule CD4+ di +205 cell/mmc alla settimana 96].</i></p> <p><i>La terapia con fostemsavir ha determinato, nella fase di monoterapia funzionale, un decadimento della viremia plasmatica di HIV-RNA che, seppur con tutti i limiti di un confronto indiretto, appare leggermente inferiore a quella riscontrata in un uguale periodo di monoterapia funzionale con ibalizumab in soggetti altamente pretrattati (studio TMB-301). In questo setting di trattamento, tuttavia, la terapia con fostemsavir si associa, almeno nella coorte di soggetti con minimo 1 farmaco attivo, ad un progressivo incremento della risposta virologica fino a 96 settimane di trattamento (seppur con il possibile fattore confondente dell'eterogeneità della OBT e della possibile inclusione in quest'ultimo di farmaci anche solo parzialmente attivi). Considerando il nuovo meccanismo di azione, l'assenza di cross-resistenze e la via di somministrazione maneggevole, le evidenze complessive possono essere suggestive di un valore terapeutico aggiunto moderato.</i></p>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE</b>		
(Vedi tabella allegata GRADEpro: <a href="https://gradepr.org/">https://gradepr.org/</a> )		
<b>ALTA</b>		<b>O</b>
<b>MODERATA</b>		<b>O</b>
<b>BASSA</b>		<b>X</b>
<b>MOLTO BASSA</b>		<b>O</b>
<b>Commento:</b>		
<i>Lo studio clinico BRIGHTE è uno studio di Fase III, in doppio-cieco, a due coorti, con un'assegnazione di</i>		

*coorte basata sul numero di agenti ARV pienamente attivi e effettivamente disponibili con cui fosse possibile costruire un regime di background.*

*Lo studio si compone pertanto di una coorte randomizzata e di una coorte non randomizzata.*

*Alla parte randomizzata dello studio viene riconosciuta una qualità delle prove alta. Tuttavia, in considerazione del disegno di studio a due coorti e del fatto che l'outcome maggiormente rilevante ai fini clinici è la proporzione di soggetti con risposta virologica nel tempo, rilevabile nella parte non randomizzata dello studio, vengono applicati due down-grading per rischio di distorsione.*

*In considerazione di quanto detto sopra, la qualità complessiva delle prove viene considerata bassa.*

**GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'**

**Riconoscimento dell'innovatività:**

*In considerazione di un bisogno terapeutico importante, di un valore terapeutico aggiunto moderato e di una qualità delle prove bassa, al medicinale non viene riconosciuta l'innovatività.*

**Domanda:** Fostemsavir in aggiunta a OBT per trattamento di adulti con infezione da HIV-1 multi-resistente per i quali non è altrimenti possibile stabilire un regime antivirale soppressivo

**Setting:** Infezione da HIV-1 multi-resistente

**Bibliografia:** Kozal M et al. NEJM 2020; Lataillade M et al. Lancet HIV 2020

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto	Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Fostemsavir	Placebo	Differenza (95% CI)		

**Riduzione media della carica virale di HIV-1 RNA al giorno 8 (follow up: 8 giorni; valutato con: log<sub>10</sub> cp/ml)**

1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	- 0,79 (SD±0,05)	- 0,17 (SD±0,08)	mean <b>0 -0,63</b> (0.81 inferiore a 0.441 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------------	---------------------	---	--------------	------------

**Proporzione di soggetti con risposta virologica (HIV-1 RNA<40 cp/ml) (follow up: 48 settimane; valutato con: %)**

1	studi randomizzati	Molto serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	146/272 (53.7%)	n.a.	non stimabile	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
---	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------------	------	---------------	---------------	---------

**Proporzione di soggetti con risposta virologica (HIV-1 RNA<40 cp/ml) (follow up: 96 settimane; valutato con: %)**

1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	Molto serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	163/272 (59.9%)	n.a.	non stimabile	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------------	------	---------------	---------------	---------

### Spiegazioni

a. Coorte randomizzata dello studio BRIGHTHE

b. Questo esito deriva dalla parte non randomizzata e non controllata dello studio