

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI FOSAMPRENAVIR ATC9 J05AE07  
(TELZIR®)**

**Presentata da** Dr Sandro Piga Direttore UOC Malattie Infettive Tropicali Ospedale SS Trinità Cagliari

**In data** Dicembre 2012

**Per le seguenti motivazioni:**

*“Terapia di combinazione per il trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini dai 6 anni in poi con infezione da virus dell'Immunodeficienza Umana di tipo I (HIV-1)”*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Il virus di tipo 1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1) è l'agente eziologico della Sindrome da Immunodeficienza acquisita (AIDS). I virus dell'immunodeficienza umana (HIV) sono del genere lentivirus, retrovirus evoluti che causano un'infezione cronica con esordio graduale dei sintomi clinici. Al contrario degli herpesvirus, i lentivirus si replicano costantemente dopo l'infezione e anche se alcune cellule infettate possono ospitare per anni virus non replicanti, ma infettivi, generalmente non ci sono dei veri e propri periodi di latenza. L'uomo e lo scimpanzé sono gli unici ospiti per questi virus. La maggior parte delle epidemie è causata dall'HIV-1 mentre la distribuzione dell'HIV-2, strettamente correlato all'HIV-1 è concentrata nell'Africa occidentale.

Il tropismo del virus è controllato dalla proteina dell'envelope (doppio strato lipidico che avvolge il nucleo capsidico) gp160. Il bersaglio principale per il legame è il recettore CD4 presente su linfociti e sui macrofagi. La penetrazione nelle cellule ospiti richiede anche il legame con un co-recettore, generalmente il recettore delle chemochine CCR5 o il CXCR4. La maggior parte degli individui infetti presenta il virus con tropismo per CCR5; il cambiamento da CCR5 a CXCR4 è associato a progressione della malattia. Subito dopo l'infezione vi è un rapido aumento della replicazione virale, con un picco dopo 2-4 settimane, associato a una caduta provvisoria del numero di linfociti T CD4 (helper). Segue una diminuzione del numero di virioni ad uno stato stazionario. Infine si verifica una costante diminuzione del numero di linfociti T CD4 e un aumento della concentrazione sierica di HIV-RNA. L'infezione causata da HIV-1 persiste per tutta la vita, con un'elevata replicazione virale; la grave depressione del sistema immunitario rende il paziente suscettibile ad infezioni opportunistiche e neoplasie maligne.

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Lo scopo della terapia antiretrovirale è quello di ridurre le morbidità associate all'infezione da HIV, migliorando la durata e la qualità della vita, ripristinare la funzionalità immunologica, ridurre al massimo e per il più lungo tempo possibile la carica virale, prevenire il contagio.

Attualmente lo standard è la Terapia combinata ad alta attività (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) che secondo le più recenti Linee Guida, è composta da una terapia principale (backbone) a base di due inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici (NRTI) e un terzo farmaco.

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

I due NRTI consigliati sono tenofovir (TDF) + emtricitabina (FTC) o abacavir (ABC)+ lamivudina (3TC).

La prima associazione è da preferire quando la viremia è <100.000 cp/ml.

Il terzo farmaco può essere un inibitore della proteasi (PI), un inibitore non nucleotidico della trascrittasi inversa (NNRTI), inibitore dell'integrasi (INSTI), un antagonista del recettore CCR5.

Tra i regimi da preferire per il trattamento iniziale:

- efavirenz (NNRTI) /tenofovir /emtricitabina (EFV/TDF/FTC)
- atazanavir (PI)/ritonavir + tenofovir /emtricitabina (ATV/r + TDF/FTC)
- darunavir (PI)/ritonavir + tenofovir /emtricitabina (DRV/r + TDF/FTC)
- raltegravir (INSTI) + tenofovir/emtricitabina (RAL + TDF/FTC)

Combinazioni con quattro farmaci sono riservate in pazienti già trattati che albergano virus resistenti.

Purtroppo nonostante l'introduzione dell'HAART abbia migliorato la prognosi dei pazienti con infezione da HIV, in numerosi casi gli effetti tossici non consentono il proseguo della terapia e di frequente si osservano varie forme di resistenza. Per questo motivo l'introduzione di un nuovo farmaco fornisce nuove opportunità terapeutiche in questo tipo di pazienti.

### **3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

#### **Indicazioni**

Fosamprenavir in associazione con una bassa dose di ritonavir è indicato nel trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini dai 6 anni in poi con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana di Tipo I (HIV-1) in combinazione con altri farmaci antiretrovirali. Negli adulti con limitata esperienza di trattamento con antiretrovirali, Fosamprenavir in combinazione con una bassa dose di ritonavir, non ha mostrato di essere efficace come lopinavir / ritonavir. Non sono stati condotti studi comparativi nei bambini o negli adolescenti. In pazienti pesantemente pre-trattati non è stato sufficientemente studiato l'uso di Fosamprenavir in combinazione con una bassa dose di ritonavir. In pazienti già trattati con inibitori della proteasi (PI), la scelta di Fosamprenavir deve essere basata sull'analisi individuale della resistenza virale e sulla storia terapeutica dei pazienti

#### **Somministrazione**

La dose raccomandata negli adulti è 700 mg di fosamprenavir due volte al giorno con 100 mg di ritonavir due volte al giorno.

### **4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA**

Per la registrazione sono stati presentati due studi condotti su pazienti naive al trattamento e uno studio condotto su pazienti già trattati.

Lo studio SOLO (APV30002) è uno studio di Fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto, a due bracci che aveva lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia di fosamprenavir (FPV) versus nelfinavir (NFV).

I pazienti (n=649) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere fosamprenavir 1400 mg/die con ritonavir 200 mg/die + abacavir 300 mg BID + lamivudina 150 mg BID oppure nelfinavir 1250 mg BID + abacavir 300 mg BID + lamivudina 150 mg BID.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Endpoint primario era la percentuale di pz con una viremia HIV-1 RNA < 400 copie/ml alla settimana 48.

Endpoints secondari erano la percentuale di pazienti con HIV-1 RNA < 400 copie/ml alla settimana 24, la percentuale di pazienti con HIV-1 RNA < 50 copie/ml alla settimana 24 e alla settimana 48, il tempo sino alla resistenza virologica, la variazione nella conta dei CD4+ rispetto la basale, le interruzioni dovute ad eventi avversi, anomalie metaboliche.

Il margine di non inferiorità predefinito era del 12%; la popolazione intention to treat (ITT) includeva tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco e il rebound della carica virale e l'abbandono del trattamento venivano considerati fallimento virologico.

Alla settimana 48 la percentuale di pz con HIV-1 RNA < 400 copie/ml era del 69% nel braccio FPV e del 68% nel braccio NFV, con una differenza di stratificazione del 1% (95% CI: -6%, 8).

La percentuale di pz con viremia < 50 copie/ml era del 55% FPV vs 53% NPV; la conta di CD4+ è incrementata di 203 e 207 X10<sup>6</sup> cellule/l nel gruppo FPV e NFV rispettivamente.

Il fallimento virologico è stato maggiore nel gruppo nelfinavir (17%) rispetto al gruppo fosamprenavir (7%).

L'interruzione del trattamento a causa delle reazioni avverse ha riguardato il 9% dei pazienti del braccio FPV vs 5% dei pazienti del braccio NFV.

I pazienti che avevano concluso le 48 settimane nel braccio FPV dello studio SOLO, sono stati arruolati a ricevere FPV/r 1400 mg/die per ulteriori 72 settimane, con controlli ogni 12 settimane: sono stati trattati 211 pz, di questi alla settimana 120 il 75% aveva viremia < 400 cp/ml e il 66% < 50 cp/ml.

Lo **studio APV30001 (NEAT)**, considerato dall'EMA come uno studio di supporto, era uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato che ha arruolato 249 pazienti randomizzati 2:1 a ricevere 1400 mg BID di fosamprenavir o 1250 mg BID di nelfinavir, entrambi associati a abacavir 300 mg BID + lamivudina 150 mg BID. Alla 48° settimana il 66% nel braccio FPV e il 48% del braccio NFV avevano raggiunto una carica virale < 400 copie/ml; l'aumento medio dei CD4+ è stato di 201 cell/mm<sup>3</sup> nel gruppo FPV e di 216 cell/mm<sup>3</sup> per il gruppo NFV.

Lo **studio APV30003**, di Fase III, multicentrico, in aperto, a tre bracci, condotto su pazienti già trattati in fallimento virologico con uno o due inibitori delle proteasi (IP), ha confrontato fosamprenavir più ritonavir (700 mg / 100 mg due volte al giorno o 1400 mg / 200 mg una volta al giorno) versus lopinavir/ritonavir (400/100 mg BID): non è stata dimostrata la non inferiorità del FPV per quanto riguarda l'endpoint primario ossia la soppressione virologica misurata come l'area media sotto la curva meno il valore al basale (AAUCMB) dell' HIV-1 RNA plasmatico, oltre le 48 settimane.

Lo **studio Klean**, condotto successivamente alla registrazione EMA, è uno studio di non inferiorità versus lopinavir/ritonavir (LPV/r) condotto su pazienti naive al trattamento. Sono stati trattati 878 pz randomizzati 1:1 a ricevere FPV/r 700/100 mg BID oppure LPV/r 400/100 mg BID, in entrambi casi associati al trattamento abacavir+lamivudina.

Endpoint primario era la percentuale di pz con carica virale < 400 cp/ml alla settimana 48 e la percentuale di interruzione del trattamento per qualsiasi causa.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Endpoints secondari erano la percentuali di pazienti con HIV-1 RNA<50 cps/ml, variazioni nella concentrazione dell'HIV-1 RNA e della conta dei CD4+, il tempo al fallimento virologico, l'aderenza al trattamento, incidenza di reazioni avverse, e le variazioni dei parametri lipidici.

Il 73% nel gruppo FPV/r e il 71% del gruppo LPV/r ha raggiunto una carica virale <400 cps/ml alla settimana 48 (95% CI, -4,84 a 7,05). La percentuale di interruzioni del trattamento è stata del 12% nel braccio FPV e del 10% nel braccio LPV.

Il 66% dei pazienti FPV/r e il 65% dei pazienti LPV/r hanno raggiunto una carica virale inferiore alle 50 copie/ml; l'aumento dei CD4+ è stato di 176 cellule/ $\mu$ l nel braccio FPV/r e di 191 nel braccio LPV/r.

Nessun paziente ha presentato una riduzione della sensibilità del virus al trattamento farmacologico.

La percentuale di eventi avversi è stata simile nei due gruppi, così come l'incremento dei parametri lipidici e l'aderenza alla terapia.

Lo studio è stato esteso sino a 96 settimane, coinvolgendo pazienti dei centri europei e canadesi (196 pazienti) che avevano raggiunto una carica virale <400 cps/ml alla settimana 48: alla settimana 96, il 93% dei paz del gruppo FPV/r e l'87% del gruppo LPV/r avevano la viremia<400 copie/ml, e un valore<50 copie/ml è stato raggiunto dall'85% e dal 75% nei bracci FPV/r e LPV/r rispettivamente.

L'incremento della conta dei CD4+ è stato di 292 e di 286 cell/mm<sup>3</sup> nei bracci FPV/r e LPV/r rispettivamente.

La percentuale di pazienti con almeno una reazione avversa di grado 3-4 è stata del 10% nel gruppo FPV/r e del 8% nel gruppo LPV/r. Le variazioni dei parametri lipidici, sono state simili tra i due bracci.

Un solo paziente per ogni braccio ha avuto un fallimento virologico.

Lo studio è stato esteso sino a 144 settimane, con 170 pazienti in trattamento.

Alla 144° settimana, l' 83% dei paz del gruppo FPV/r e il 70% del gruppo LPV/r avevano la viremia<400 copie/ml, e un valore<50 copie/ml è stato raggiunto dall'73% e dal 60% nei bracci FPV/r e LPV/r rispettivamente.

L'incremento medio della conta dei CD4+ è stato di 300 e di 335 cell/mm<sup>3</sup> nei bracci FPV/r e LPV/r rispettivamente.

L'estensione non era progettata per confrontare l'efficacia dei due trattamenti, pertanto su questi dati non è stata effettuata nessuna valutazione sull'efficacia.

Il fallimento virologico si è verificato in un paziente del braccio FPV/r e in due pazienti del braccio LPV/r.

L'incremento dei valori lipidici è stato simile nei due gruppi, così come la percentuale di abbandono a causa di eventi avversi.

Lo studio ALERT, randomizzato, in aperto ha arruolato 106 pazienti naive che sono stati randomizzati a ricevere per 48 settimane uno dei due trattamenti:

- FPV 1400 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno + TDF 300 mg/FTC 200 mg
- Atazanavir (ATV) 300mg/ritonavir 100mg una volta al giorno + TDF 300 mg/FTC 200 mg

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con viremia <50 cp/ml alla 48° settimana, endpoints secondari la percentuale di pazienti con viremia <50 cp/ml alla 24° settimana, la percentuale di pazienti

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

con HIV-1 RNA plasmatico <400 cp/ml alle settimane 24 e 48, le variazioni della conta dei CD4+ alle settimane 24 e 48.

Il numero dei pazienti da arruolare per braccio (50 pz) è stato stabilito senza valutare l'eventuale potenza statistica. Sono stati analizzati i dati dei pazienti che hanno assunto almeno una dose di farmaco, mentre gli abbandoni o le interruzioni del trattamento sono state considerate come fallimenti.

Dei 106 paz arruolati, 45 nel braccio FPV/r100 e 49 nel braccio ATV/r100 hanno completato lo studio: la causa dell'interruzione del trattamento è stata il fallimento virologico (4 pz nel braccio FPV/r110 e 3 pz nel braccio ATV/r100), reazioni avverse (1 pz in entrambi i bracci), violazione del protocollo (1 pz nel braccio FPV/r100) e persi al followup (2 pz braccio FPV/r100).

Alla settimana 48 non è stata dimostrata nessuna differenza significativa ( $p>0,05$ ) tra i due gruppi per quanto riguarda l'endpoint primario (HIV-1 RNA <50 cp/ml): 75% nel braccio FPV/r100 e 83% nel braccio ATV/r100, così come per la percentuale di pazienti con HIV-1 RNA <400 cp/ml alla 48° settimana (79% vs 87%).

L'incremento dei CD4+ alla fine dello studio è stata di 170 cell/mm<sup>3</sup> nel braccio FPV/r100 e di 183 cell/mm<sup>3</sup> nel braccio ATV/r100: la differenza non è stata statisticamente significativa ( $p=0,398$ ).

Reazioni avverse di grado 2-4 sono state riportate nel 15% dei pz FPV/r100 vs il 57% dei pz ATV/r100: nel gruppo atazanavir le reazioni avverse erano principalmente alterazioni dei parametri legati alla funzionalità epatica.

### **5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI**

Fosamprenavir (classe inibitori delle proteasi (PI) è un profarmaco che viene idrolizzato ad amprenavir, che è la molecola attiva.

Dagli studi pubblicati è emerso che il fosamprenavir nei pazienti naive non è inferiore al trattamento con nelfinavir o con lopinavir/ritonavir, con una tollerabilità e sicurezza paragonabile.

Lo studio condotto vs atazanavir ha mostrato una efficacia simile, ma il campione era di piccole dimensioni pertanto i dati sono da considerarsi puramente indicativi.

Resta invece da dimostrare la reale efficacia nei pazienti pretrattati: in scheda tecnica viene comunque riportato l'avviso che in tali pazienti non vi sono dati sufficienti.

### **6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO**

Gli studi sono stati condotti vs farmaci che al momento erano considerati tra i trattamenti da prediligere nei pazienti naive; in questo gruppo di pazienti il fosamprenavir è un'alternativa alla terapia di scelta attualmente consigliata, considerando la storia del paziente, eventuali intolleranze ai farmaci di prima scelta e le patologie concomitanti.

Nei pazienti pretrattati l'uso del fosamprenavir non è consigliato, salvo casi in cui la storia del paziente e eventuali resistenze ad altri IP, rendano il fosamprenavir una scelta appropriata.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FARMACO	DOSE/DIE	COSTO/CF*	COSTO/UT	COSTO/DIE
Fosamprenavir (TELZIR) 60 cpr 700 mg	2 cpr/die	€ 319,49	€ 5,32	€ 12,16
Ritonavir (NORVIR) 30 cpr 100 mg	2 cpr/die	€ 22,71	€ 0,757	
Lopinavir/ritonavir (KALETRA) 120 cpr 200/50 mg	4 cpr/die	€ 325,11	€ 2,71	€ 10,84
Atazanavir (REYATAZ) 60 cpr 150 mg	2 cpr/die	€ 351,98	€ 5,87	€ 12,49

\*Prezzi SSN da CFO marzo 2013

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Dagli studi pubblicati è emerso che il fosamprenavir, nei pazienti naive, è non inferiore al trattamento con nelfinavir o lopinavir/ritonavir, con una tollerabilità e sicurezza paragonabile. Fosamprenavir può pertanto rappresentare un'alternativa terapeutica in caso di eventuali intolleranze ai farmaci di prima scelta.

**9. BIBLIOGRAFIA**

1. Goodman e Gilman – Le basi farmacologiche della terapia 11° ed. – McGraw-Hill
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Section accessed 4 marzo 2013
3. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 *Luglio 2012*
4. Telzir® EPAR
5. Telzir® EMA scientific discussion
6. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients - Joseph C. Gathe Jr, Prudence Iveb, Robin Woodc, Dirk Schu"rmannd, Nicholas C. Bellose, Edwin DeJesusf, Andrzej Gladyszg, Cindy Garrish and Jane Yeoj - *AIDS* 2004, 18:1529–1537
7. Long-Term (120-Week) Antiviral Efficacy and Tolerability of Fosamprenavir/Ritonavir Once Daily in Therapy-Naïve Patients with HIV-1 Infection: An Uncontrolled, Open-Label, Single-Arm Follow-on Study - Joseph C. Gathe, Jr et al. - *Clinical Therapeutics/Volume 28, Number 5, 2006*
8. The NEAT Study: A 48-Week Open-Label Study to Compare the Antiviral Efficacy and Safety of GW433908 Versus Nelfinavir in Antiretroviral Therapy-Naïve HIV-1-Infected Patients Amalia Rodriguez-French, MD et al. - *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:22–32
9. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al; KLEAN study team. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir/ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368:476–482.
10. Long-Term Efficacy and Safety of Fosamprenavir plus Ritonavir Versus Lopinavir/Ritonavir in Combination with Abacavir/Lamivudine over 144 Weeks - F. Pulido et al - *HIV Clin Trials* 2009;10(2):76–87
11. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT - Kimberly Y Smith et al - *AIDS Research and Therapy* 2008, 5:5 doi:10.1186/1742-6405-5-5