

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_073

Fostemsavir til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

Versjon 2

Oppdatert 20-09-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Rukobia (fostemsavir). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Rukobia i henhold til ID2020_073: Fostemsavir til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline. GlaxoSmithKline har levert en oppsummering av data fra den viktigste kliniske studien som lå til grunn for at Rukobia fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT).

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Rukobia til behandling av multiresistent hiv-infeksjon. Den generelle kliniske effekten av Rukobia ved behandling av multiresistent hiv-infeksjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Om sykdom/tilstand

Hiv-infeksjon er en kronisk livslang infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv) type 1 eller type 2 som smitter seksuelt, ved blodsmitte og fra mor til barn. Viruset ødelegger de CD4-positive T-cellene som hjelper immunforsvaret med å bekjempe infeksjoner og infeksjonsrelaterte kreftformer. Hiv infiserer CD4-positive T-celler og omdanner virusets RNA til DNA som inkorporeres i T-cellenes eget DNA. Nye virus dannes deretter inne i cellen og T-cellen dør når disse slippes ut i blodstrømmen, som igjen kan infisere nye T-celler. Dette fører til en gradvis reduksjon i pasientenes nivå av CD4-positive T-celler og etter hvert utvikling av immunsvikt.

Det er i hovedsak dårlig medikamentetterlevelse som er viktigste årsak til resistensutvikling. Ved multiresistent infeksjon har pasientene infeksjon som er resistent mot flere forskjellige virkestoffer eller virkestoffgrupper.

Pasientgrunnlag

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med en tidligere metodevurdering for tilsvarende indikasjon, er multiresistent hiv-infeksjon svært lite utbredt i Norge. Omtrent 10 pasienter av de totalt ca. 4 500 som lever med hiv-diagnose i Norge kan være aktuelle for behandling med Rukobia, og det tilkommer maksimalt 0–2 nye aktuelle pasienter hvert år.

Behandling av multiresistent hiv-1-infeksjon i norsk klinisk praksis

Hiv-infeksjon krever livslang behandling med flere medikamenter, og behandlingen består av kombinasjonsterapi med flere typer medikamenter. I norske faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv anbefales det at alle pasienter med påvist hiv-infeksjon tilbys antiretroviral terapi (ART), uavhengig av antall CD4-positive celler. I henhold til retningslinjene velges et ART-regime bestående av en

integrasehemmer (INSTI) i kombinasjon med to ulike nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI). Ved skifte av regime velges legemidler fra andre virkestoffgrupper, som ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI) og proteasehemmere (PI), sistnevnte i kombinasjon med en booster. Ved terapisvikt pga. resistensutvikling tas prøve til resistensbestemmelse og regime endres i henhold til resistensmønster – valg av medikamenter med høy genetisk barriere vektlegges. Tillegg av en opptakshemmer kan være aktuelt ved multiresistent hiv. Hittil er den eneste tilgjengelige og offentlig finansierte opptakshemmeren maraviroc, et medikament som hemmer opptak av CCR5-tropisk virus.

Alvorlighet og helsetap

Ved multiresistent hiv-infeksjon har pasienten økt fare for behandlingssvikt, som i siste instans kan føre til immunsvikt og død. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

Effekten til Rukobia hos behandlingserfarne voksne pasienter med hiv-infeksjon er basert på data fra BRIGHTE, en fase III, delvis randomisert, internasjonal, dobbeltblindet, placebokontrollert studie utført på 371 behandlingserfarne personer med multiresistent hiv-1 infeksjon.

Det primære endepunktet i studien var gjennomsnittlig endring i \log_{10} hiv-1 RNA fra baseline til dag 8 i den randomiserte kohorten. Gjennomsnittlig (\pm SE) reduksjon fra baseline i hiv-1 RNA-nivå var $0,79 \pm 0,05$ \log_{10} kopier pr milliliter i Rukobia-gruppen og $0,17 \pm 0,08$ \log_{10} kopier per milliliter i placebogruppen. Etter 8 dager hadde 68 % pasienter i Rukobia-gruppen (placebo-gruppen: 19 %) oppnådd reduksjon i virusmengde på $\geq 0,5$ \log_{10} kopier/ml fra baseline og 50 % (placebo-gruppen: 12 %) oppnådd en reduksjon i virusmengde på $\geq 1,0$ \log_{10} fra baseline.

I uke 96 hadde 163 av 272 (60 %) pasienter i den randomiserte kohorten oppnådd viral belastning < 40 hiv RNA-kopier/ml, det samme hadde 37 av 99 pasienter (37 %) i den ikke-randomiserte kohorten.

I studien ble det observert en klar trend som indikerer at pasientene som var hardest rammet av hiv-infeksjon ved baseline (ikke-randomisert kohort) hadde lavere sannsynlighet for å oppnå god virologisk respons.

Sikkerhet

Observerte bivirkninger var generelt milde og håndterbare. De vanligste bivirkningene under behandling var diaré, hodepine, kvalme, utslett, magesmerter og oppkast. Den alvorligste bivirkningen var immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom og forekom hos til sammen 2 % av pasientene i randomisert og ikke-randomisert kohort.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Den foreliggende kliniske studien viser at behandling med Rukobia i kombinasjon med et optimalisert bakgrunnsregime kan gi rask og betydelig reduksjon i virusbelastning hos pasienter med multiresistent hiv-1-infeksjon. Resultater fra BRIGHTE antyder at effekten ved behandling med fostemsavir holder seg stabil over tid og at en del av pasientene har langvarig effekt (inntil 96 uker). Det var imidlertid ikke alle pasientene i studien som opplevde betydelig og langvarig effekt av behandlingen, og 63 (23 %) av 272 pasienter i randomisert kohort og 49 (49 %) av 99 i ikke-randomisert kohort i studien BRIGHTE opplevde virologisk svikt innen uke 96 av studien. Til sammen hadde 50 % (26/52) av virusene til pasientene som kunne vurderes med virologisk svikt i randomisert kohort behandlingsrelatert gp120 genotypiske substitusjoner på 4 nøkkelsteder som er assosiert med redusert mottakelighet for fostemsavir. Om ytterligere oppfølgingstid vil føre til at det dokumenteres økende grad av redusert følsomhet mot fostemsavir, og dermed potensielt avtagende behandlingseffekt, er ikke kjent.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	7
CORRIGENDUM	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 HUMANT IMMUNSVIKTVIRUS (HIV)-1-INFEKSJON.....	11
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV MULTIRESENT HIV-INFEKSJON.....	12
1.4.1 <i>Behandling med fostemsavir</i>	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	13
1.4.3 <i>Plassering av fostemsavir i behandlingstilbudet</i>	13
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	14
3 OPPSUMMERING	21
REFERANSER.....	23
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	24

LOGG

Bestilling:	ID2020_073: fostemsavir til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fostemsavir til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	GlaxoSmithKline
Preparat:	Rukobia
Virkestoff:	Fostemsavir
Indikasjon:	Behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.
ATC-nr:	J05A X29
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	04-02-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	25-09-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	24-02-2021
Klinikere kontaktet for første gang	20-04-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	15-03-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt versjon 1:	25-06-2021
Rapport ferdigstilt versjon 2:	20-09-2021 (Se Corrigendum)
Saksbehandlingstid:	121 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 121 dager. Oppdatert rapport Versjon 2 ble ferdigstilt 87 dager etter versjon 1. Total behandlingstid: 208 dager.
Saksutredere:	Maria Lexberg

Kliniske eksperter:	Asbjørn Magnus Køhler Ellingsen, St. Olavs hospital
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

CORRIGENDUM

Legemiddelverket har etter publisering funnet grunnlag for at valg av komparator i metodevurderingen av bestilling «ID2020_073 Fostemsavir til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for» hadde behov for å endres. I denne reviderte utgaven av metodevurderingsrapporten er de opprinnelige kapitlene 1.4.4 «Komparator» og 1.4.5 «Behandling med maraviroc (Celsentri)» slettet i sin helhet.

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AIDS	Ervervet immunsviktsyndrom
ART	Antiretroviral behandling
AUP	Apotekenes utsalgpris
CRFs	Circulating recombinant forms
DTG	Dolutegravir
FAHI	Functional Assessment of HIV Infection
HIV	Humant immunsviktvirus
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
INSTI	Integrase strand transfer inhibitors
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NRTI	Nukleosidanaloger
OBT	Optimalisert bakgrunnsterapi
PI	Proteasehemmer
QoL	Livskvalitet

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Rukobia (fostemsavir). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Rukobia i henhold til ID2020_073: fostemsavir til behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline. GlaxoSmithKline har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at fostemsavir fikk innvilget markedsføringsstillatelse (MT).

Fostemsavir fikk innvilget europeisk MT for aktuell indikasjon 04.02.2021.

1.2 HUMANT IMMUNSVIKTVIRUS (HIV)-1-INFESJON

Hiv-infeksjon er en kronisk livslang infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv) type 1 eller type 2 (1) som globalt smitter seksuelt, ved blodsmitte og fra mor til barn. I Norge forekommer nesten bare hiv-1. Hiv-1 kan videre deles inn i 4 hovedgrupper: M, O, N og P, hvorav M er den vanligste. Hovedgruppen M deles inn i de genetiske subgruppene A til K og såkalte circulating recombinant forms (CRFs) og unique recombinant forms (2). Av disse subgruppene er B vanligst i Europa.

Viruset ødelegger og svekker immuncellenes funksjon, spesielt de CD4-positive T-cellene som hjelper immunforsvaret med å bekjempe infeksjoner og infeksjonsrelaterte kreftformer. Hiv infiserer CD4-positive T-celler ved å feste seg primært til CD4-overflatereseptoren. I T-cellene vil viruset omdanne sitt RNA til DNA som inkorporeres i T-cellenes eget DNA – dermed kan nye virus dannes inne i cellen. Etter hvert vil T-cellen dø og slippe nye virus ut i blodstrømmen. De nye virusene vil igjen infisere nye CD4-positive T-celler, noe som fører til en gradvis reduksjon i pasientenes nivå av CD4-positive T-celler. Jo lavere antall CD4-positive T-celler i blodet, desto større risiko for opportunistiske infeksjoner. Et velfungerende immunsystem har om lag 500-1500 CD4-positive T-celler / mm³ blod. Antall CD4-positive T-celler hos en ubehandlet pasient eller en pasient med terapivikt kan ligge <200 celler / mm³ blod. Ubehandlet hiv-infeksjon fører vanligvis etter flere år til utvikling av aids (acquired immunodeficiency syndrome), som er en samlebetegnelse på de aller alvorligste formene for hiv-infeksjon. Aids er kjennetegnet ved kronisk hiv-infeksjon som gir et så nedsatt immunforsvar at pasienten får visse alvorlige infeksjoner og/eller spesielle kreftsykdommer.

Ved suboptimal terapi vil resistente virus selekteres, og resultatet blir da terapivikt. Resistens mot et virkestoff innen en gitt virkestoffgruppe fører ofte til kryssresistens mot flere virkestoff i samme gruppe. Multiresistent infeksjon foreligger ved utbredt resistens mot virkestoff i flere forskjellige virkestoffgrupper.

1.2.1 Pasientgrunnlag

Siden antall meldte nye tilfeller av hiv i Norge nådde en topp i 2008 med 299 tilfeller, har antall årlige meldte tilfeller i Norge gradvis gått ned til 172 nye tilfeller i 2019 (3). Ifølge Folkehelseinstituttet var det per 2019 beregnet at anslagsvis 4500 personer lever med hiv-infeksjon i Norge (4).

Multiresistent hiv-infeksjoner er svært lite utbredt i Norge, ifølge det norske kliniske miljøet. Videre anslår klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med i en tidligere metodevurdering at det kan være rundt 10 pasienter i Norge som er aktuelle for behandling, og at det tilkommer maksimalt 0–2 nye pasienter med multiresistent hiv-1 hvert år (3).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Med dagens antiretrovirale legemiddelbehandling har pasienten generelt gode prognoser, og noe nær tilnærmet normal forventet levetid. Ved multiresistent hiv-infeksjon har pasienten økt fare for behandlingssvikt, som i siste instans kan føre til immunsvikt og død.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV MULTIRESISTENT HIV-INFEKSJON

1.4.1 Behandling med fostemsavir

- Indikasjon
Fostemsavir, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, er indisert for behandling av voksne med multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.
- Virkningsmekanisme
Fostemsavir er et prodrug som hydrolyseres til den aktive komponenten, temsavir. Temsavir binder seg direkte til gp120-subenheten i hiv-1-membranglykoprotein gp160 og hemmer selektivt interaksjon mellom viruset og cellulær CD4-reseptor, slik at viruset hindres i å trenge inn i og infisere vertsceller.
- Dosering
Anbefalt dose er 600 mg fostemsavir som depottabletter to ganger daglig. Depottabletten skal svelges hel med vann.
- Bivirkninger
Den alvorligste bivirkningen var immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom. De vanligste bivirkningene under behandling var diaré (24 %), hodepine (17 %), kvalme (15 %), utslett (12 %), abdominalsmerter (12 %) og oppkast (11 %).

For ytterligere informasjon se preparatomtalen til fostemsavir (4).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Målet med behandlingen er å stanse virusets formering inne i cellene, og dermed beholde de CD4-positive T-cellene og immunapparatets funksjon så nær det normale som mulig. I norske faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv anbefales det at alle pasienter med påvist hiv-infeksjon tilbys antiretroviral terapi (ART), uavhengig av antall CD4-positive celler (5). Behandling av hivinfeksjon er livslang og består av kombinasjonsterapi med flere typer medikamenter. Ved initialterapi velges enten en uboostret integrasehemmer i kombinasjon med 2 nukleosidanaloger (NRTI), eller en integrasehemmer med høy barriere mot resistens (dolutegravir (DTG)) kombinert med 1 NRTI (lamivudin). Mål for behandling er hiv-RNA < 500 kopier/ml etter 12 uker og < 50 kopier/ml etter 24 uker. Virologisk svikt defineres som minst 2 målinger med hiv-RNA > 50 kopier/ml 6 måneder etter start hos pasienter med pågående ART.

Ved terapismetrisering undersøkes resistensutvikling. Viktigste årsak til resistensutvikling er dårlig medikamentetterlevelse. Dette gir suboptimale medikamentkonsentrasjoner som hemmer villtype virus, men som gir replikativ fordel til virus med visse mutasjoner. Multiresistent infeksjon foreligger ved utbredt resistens mot virkestoff i flere forskjellige virkestoffgrupper. Pasienter smittet med multiresistent hiv-1 har minst en hovedresistensmutasjon innenfor hver av standardklassene for ART (NRTI eller ikke-NRTI (NNRTI), proteasehemmere (PI) og integrase strand transfer inhibitors (INSTI)), men ofte ses mange mutasjoner forbundet med resistens samtidig (6). Ved virologisk svikt i disse pasientenes ART finnes det begrenset eller ingen gjenværende behandlingsmuligheter. Hos pasienter med multiresistent hiv og hiv-RNA > 200 kopier/ml vurderes bruk av opptakshemmeren maraviroc. Ettersom dette er en CCR5-hemmer, må det gjøres en CCR5 tropismeundersøkelse før oppstart siden maraviroc ikke har effekt mot hiv-virus som ikke er CCR5-tropiske.

LIS-anbud

Det foreligger et LIS-anbud for antiretroviral førstelinjebehandling av hiv for perioden 01.12.2019–30.11.2021. Anbefalingene er basert på gjeldende behandlingsretningslinjer, og anbefalte behandlingsregimer omfatter derfor kun integrasehemmerbaserte trekomponentregimer, rangert etter pris (7).

1.4.3 Plassering av fostemsavir i behandlingstilbudet

Fostemsavir er det andre legemidlet på markedet i Norge som er spesifikt godkjent til behandling av pasienter med multiresistent hiv-infeksjon. Ibalizumab (Trogarzo) til tilsvarende indikasjon ble metodevurdert i slutten av 2020, men ble besluttet ikke innført den 31.05.2021.

Fostemsavir er ikke aktuell for rangering blant anbefalte førstelinjebehandlinger i LIS-anbudet nevnt ovenfor. I henhold til godkjent indikasjon er fostemsavir kun aktuelt som et sistelinjealternativ for pasienter med multiresistent hiv-1-infeksjon hvor det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Det viktigste kliniske dokumentasjonsgrunnlaget under MT-prosessen for fostemsavir var den treamede, dobbelblindete, randomiserte fase III studien BRIGHTE.

Til denne metodevurderingen har GlaxoSmithKline levert dokumentasjon fra ovennevnte studie.

Tabell 1: Oversikt over innsendt studien

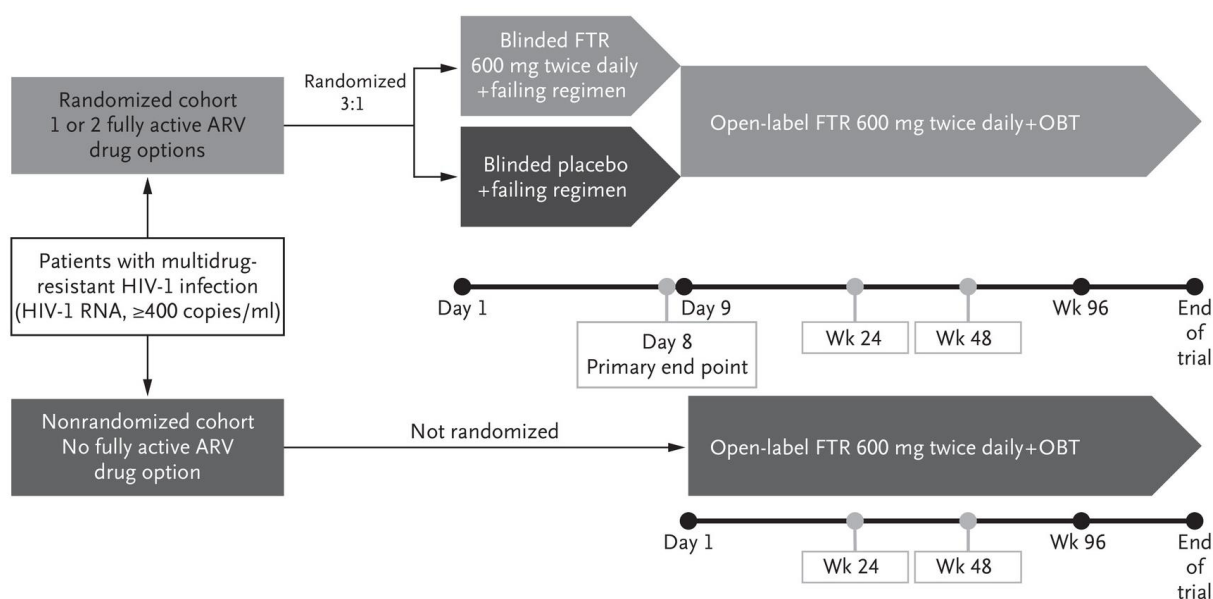
Studie	BRIGHTE
Design	Fase III, dobbelblindet, randomisert studie
Populasjon	Voksne pasienter med viral belastning ≥ 400 kopier/ml med ART svikt (n=371). Disse ble delt opp i to kohorter: 1) Randomisert kohort: Må ha ≤ 2 klasser med minst 1, men ikke mer enn 2 fullt aktive antiretroviraler igjen, som effektivt kan kombineres for å danne et nytt regime. (N= 272) 2) Ikke-randomisert kohort: Ingen fullt aktive antiretroviraler tilgjengelig for å kombineres for å danne et nytt regime. (N=99)
Intervensjon	Fostemsavir (600 mg to ganger daglig) i kombinasjon med optimalisert bakgrunnsterapi (OBT) i 96 uker.
Komparator	Pasientene i randomisert kohort, ble randomisert 3:1 for behandling i 8 dager: - fostemsavir 600 mg to ganger daglig + sviktende behandling (N=203) - placebo + sviktende behandling (N=69) Etter 8 dager: pasienter fikk open-label fostemsavir (600 mg to ganger daglig) i kombinasjon med OBT i 96 uker. Pasienter i ikke-randomisert kohort fikk fostemsavir (600 mg to ganger daglig) + OBT (N=99).
Primære utfallsmål	Gjennomsnittlig endring i \log_{10} hiv-1 RNA fra baseline til dag 8 i randomisert kohort.
Sekundære utfallsmål	- Andel med reduksjon i viral belastning på minst 0,5 \log_{10} eller minst 1,0 \log_{10} ved dag 8. - andel med hiv-1 RNA < 40 kopier/ml eller < 200 kopier/ml ved uke 24, 48 og 96. - endring i antall CD4+ T-celler

BRIGHTE

BRIGHTE var en fase III, randomisert, placebokontrollert dobbeltblindet studie som evaluerte effekt og sikkerhet av fostemsavir til behandling av behandlingserfarne voksne pasienter med multiresistent hiv-infeksjon. Studien inkluderte voksne pasienter som hadde viral belastning ≥ 400 kopier/ml med ART svikt.

Studien bestod av to kohorter. Kohort 1 (randomisert kohort) omfattet pasienter med hiv-infeksjon som responderte på 1-2 antiretroviraler legemidler. Kohort 2 (ikke-randomisert kohort) bestod av pasienter med hiv-infeksjon uten gjenværende retrovirale legemidler tilgjengelig.

Studien ble gjennomført slik det fremgår av Figur 1. Randomisert kohort ble randomisert (3:1) i en gruppe som mottok fostemsavir og en annen gruppe som mottok placebo – begge i kombinasjon med sviktende ART. Etter 8 dager fikk begge grupper open-label fostemsavir i kombinasjon med optimalisert bakgrunnsbehandling (OBT). Ikke-randomisert kohort startet direkte med open-label fostemsavir i kombinasjon med OBT.



Figur 1. BRIGHTE studiedesign (8)

Median alder blant deltakerne var 48 år (randomisert kohort) og 50 år (ikke-randomisert kohort) og 70 % (randomisert kohort) og 90 % (ikke-randomisert kohort) var menn. Gjennomsnittlig viral belastning ved baseline var 4,7 log₁₀ kopier/ml (randomisert kohort) og 4,3 log₁₀ kopier/ml (ikke-randomisert kohort).

I den randomiserte kohorten hadde 83 % av pasientene fått minst fem antiretrovirale medikamentregimer før inklusjon i studien, 85 % hadde fått diagnosen AIDS, antall CD4-positive T-celler på 99 (median, 0-1160) per mm³ og et hiv-1 RNA-nivå på 4,7 (median, 1,6-6,6) log₁₀ kopier/ml. Det var mest utbredt resistens mot virkestoff fra gruppene NRTI, NNRTI og fusjonshemmere, hvor henholdsvis 88 %, 81 % og 85 % av deltakerne var resistent mot alle virkestoff i disse gruppene.

I sin første OBT fikk 52 % av pasientene ett fullt aktivt antiretroviralt medikament og 42 % fikk to fullt aktive antiretrovirale medikamenter. De mest brukte antiretrovirale legemidlene var dolutegravir (hos 84 % av pasientene), darunavir (hos 49 %) og tenofovir (hos 43 %).

I den ikke-randomiserte kohorten var pasientene eldre og hadde mer alvorlig immunsuppresjon ved baseline enn de i den randomiserte kohorten; 90 % hadde fått diagnosen AIDS. I denne kohorten hadde

81 % av pasientene ikke noe fullt aktivt antiretroviralt medikament i sin første OBT; 19 av 99 pasienter hadde ett fullt aktivt antiretroviralt legemiddel, hvorav 15 pasienter hadde fått ibalizumab.

Ved data «cutoff» for analysen i uke 96 (14. august 2018), var totalt 59 av 272 pasienter (22 %) i den randomiserte kohorten og 38 av 99 pasienter (38 %) i den ikke-randomiserte kohorten falt fra studien. Av de 59 pasientene i den randomiserte kohorten som ikke fullførte studien, var det 9 pasienter som døde av årsaker som ikke ble vurdert å være behandlingsrelaterte og 9 pasienter som avsluttet behandlingen som følge av bivirkninger. Blant de resterende som ikke fullførte studien var det 5 pasienter på grunn av tilbaketrasket samtykke, 8 pasienter var tapt til oppfølging, 11 pasienter med mangelfull etterlevelse til studieplanen, samt 12 pasienter med terapisivikt (9).

Av de 38 pasientene i den ikke-randomiserte kohorten som ikke fullførte studien, var det 15 pasienter som døde av årsaker som ikke ble vurdert å være behandlingsrelaterte og 5 pasienter som avsluttet behandlingen som følge av bivirkninger. Blant de resterende pasientene som ikke fullførte studien var det én på grunn av tilbaketrasket samtykke, én tapt til oppfølging, 6 pasienter med mangelfull etterlevelse til studieplanen, samt 6 pasienter med terapisivikt.

Resultater

Det primære endepunktet i studien var gjennomsnittlig endring i \log_{10} hiv-1 RNA fra baseline til dag 8 i den randomiserte kohorten. Gjennomsnittlig (\pm SE) reduksjon fra baseline i hiv-1 RNA-nivå var $0,79 \pm 0,05$ \log_{10} kopier pr milliliter i fostemsavir-gruppen og $0,17 \pm 0,08$ \log_{10} kopier per milliliter i placebo-gruppen (Tabell 2). Etter 8 dager hadde 68 % pasienter i fostemsavir-gruppen (placebo-gruppen: 19 %) oppnådd reduksjon i virusmengde på $\geq 0,5$ \log_{10} kopier/ml fra baseline og 50 % (placebo-gruppen: 12 %) oppnådd en reduksjon i virusmengde på $\geq 1,0$ \log_{10} fra baseline (8).

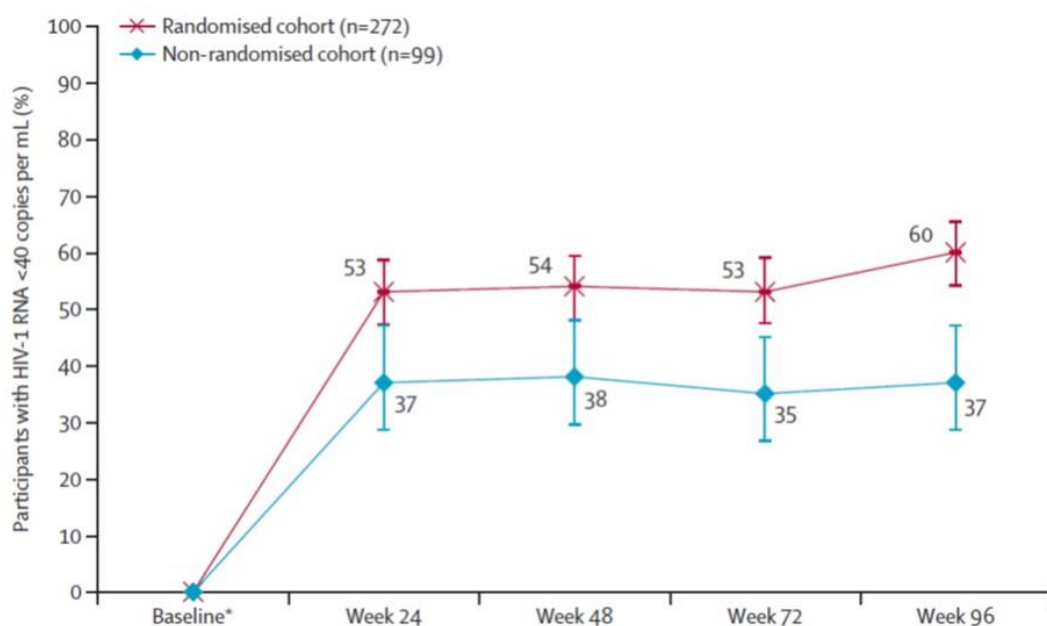
Tabell 2. Gjennomsnittlig endring i \log_{10} hiv-1 RNA fra baseline til dag 8 (8)

Forkortelser: FTR: fostemsavir, BID: to ganger om dagen.

Randomized Treatment	n	Adjusted Mean [‡] (95% CI)	Standard Error	Difference: FTR – Placebo (95% CI)	p-value
Placebo(N=69)	69	-0.166 (-0.326, -0.007)	0.0809	-0.625 (-0.810, -0.441)	<0.0001 [§]
FTR 600 mg BID (N=203)	201 [¶]	-0.791 (-0.885, -0.698)	0.0474		

Etter dag 8 fikk randomisert kohort og ikke-randomisert kohort lik behandling: 600 mg fostemsavir i kombinasjon med OBT. Andel pasienter med hiv-1 RNA <40 kopier/ml ved uke 24, 48, 72 og 96 vises i Figur 2. I uke 96 hadde 163 av 272 (60 %) pasienter i den randomiserte kohorten oppnådd viral belastning <40 hiv RNA-kopier/ml, det samme hadde 37 av 99 pasienter (37 %) i den ikke-randomiserte kohorten. Her har man brukt «FDA snapshot algorithm», der pasienter med manglende data i uke 24, 48 og 96 eller

de som har endret OBT på grunn av manglende effekt gjennom uke 24, 48 og 96 ble regnet som ikke-responderende.

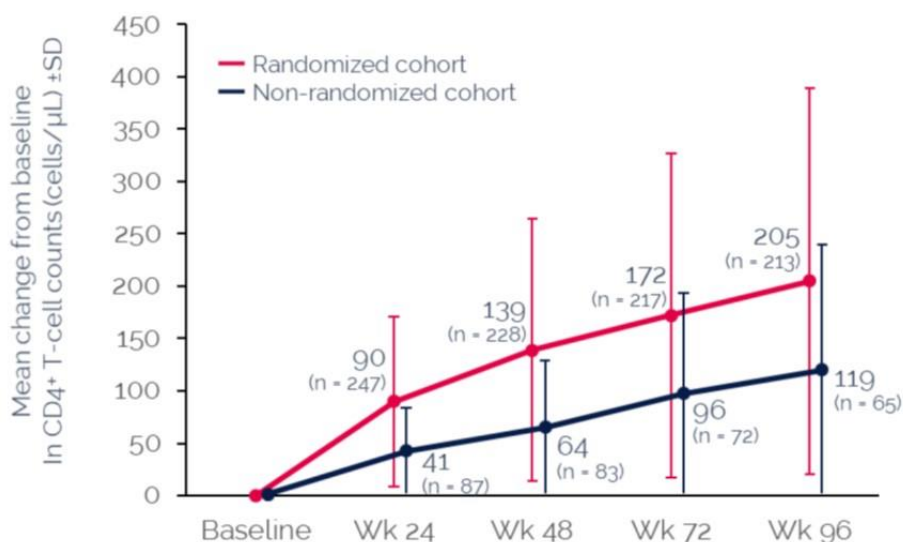


Figur 2. Andel pasienter med hiv-1 RNA <40 kopier/ml ved uke 24, 48, 72 og 96. FDA snapshot algorithm. (9)

GlaxoSmithKline har også sendt inn data for andel pasienter i randomisert og ikke-randomisert kohort med hiv-1 RNA <40, <200 og <400 kopier/ml ved uke 24, 48, 72 og 96 for observerte tilfeller. Her blir bare pasienter man har data på analysert. Ettersom det ikke er kjent hvor stor andel av pasientene med data vs. de uten data som er ikke-responderere, blir dette svært spekulativt og vil følgelig ikke vise et riktig bilde. Svært mange pasienter (57 i randomisert og 32 i ikke-randomisert kohort) falt fra i BRIGHTE studien, og det kan tenkes at dette fører til en underestimering av effekt vist i Figur 2, ettersom ikke alle som falt fra nødvendigvis er ikke-responderende. Allikevel vil det å trekke fra alle pasientene uten data også gi et svært feilaktig bilde, særlig ettersom en del av pasientene (N=12) som trakk seg har oppgitt terapivikt som begrunnelse.

Legemiddelverket viser til at EMA vurderte FDA snapshot algorithm som mest relevant for å vurdere virusbelastning (6). Det er en stor usikkerhet hvordan effekten ville ha vært hos frafalne pasienter, og resultatet er ikke korrekt enten man regner med eller uten disse. Derfor bør resultatet vist i Figur 2 tolkes med forsiktighet.

Endring i antall CD4 celler målt i uke 24, 48, 72 og 96 i både den randomiserte og ikke-randomiserte kohorten. Resultatet vises i Figur 3 og viser resultatet for observerte tilfeller. En økning i gjennomsnittlig antall CD4+ T-celler på 205 celler/ μ L ble observert fra baseline til uke 96 i den randomiserte kohorten. For den ikke-randomiserte kohorten var den gjennomsnittlige økningen på 119 celler/ μ L.



Figur 3. Gjennomsnittlig endring fra baseline i antall CD4 celler (innsendt av GlaxoSmithKline og (9))

Fram til uke 96 opplevde 63 (23 %) av 272 pasienter i randomisert kohort og 49 (49 %) av 99 i ikke-randomisert kohort virologisk svikt (9). Til sammen hadde 50 % (26/52) av virusene til pasientene som kunne vurderes med virologisk svikt i randomisert kohort behandlingsrelatert gp120 genotypiske substitusjoner på 4 nøkkelsteder (S375, M426, M434 og M475) (4) som er assosiert med redusert mottakelighet for fostemsavir.

Pasientene som var hardest rammet av hiv-infeksjon ved baseline (ikke-randomisert kohort) hadde lavere sannsynlighet for å oppnå god virologisk respons.

Sikkerhet

Sammenlignende data fra den 8-dagers blindede perioden av fase 3 studien for randomisert kohort (fostemsavir vs. placebo) viste små forskjeller mellom fostemsavir- og placebo-armen (Tabell 3).

Tabell 3. Oversikt over bivirkninger, dag 8 (8).

Forkortelser: AEs: adverse events, FTR: fostemsavir, BID: to ganger om dagen.

	Placebo (N=69)	FTR 600 mg BID (N=203)
Parameter, n (%)		
Any event	24 (35)	88 (43)
Drug-related AEs*	13 (19)	40 (20)
Grade 3–4 AEs	5 (7)	5 (2)

Sikkerhetsvurderingen i uke 96 er noe begrenset pga. manglende sammenlignede data. 94 % av deltakerne i begge kohortene (randomisert og ikke-randomisert) rapporterte minst en bivirkning (Tabell 4). De hyppigst rapporterte bivirkninger var diaré, kvalme og hodepine (4, 9). Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 38 % av pasientene (randomisert og ikke-randomisert kohort), hvorav 3 % ble vurdert som legemiddelrelatert. Den alvorligste bivirkningen var immunrekonstitusjonsinflammasjonssyndrom og forekom hos til sammen 2 % av pasientene i randomisert og ikke-randomisert kohort. Av den totale andelen behandlede pasienter, avsluttet 7 % av pasientene behandlingen som følge av bivirkninger. Totalt 29 pasienter døde i løpet av behandlingen, men ingen av dødsfallene ble ansett som behandlingsrelaterte. En større andel av pasientene i den ikke-randomiserte kohorten rapporterte om grad 3 eller 4 bivirkninger, alvorlige bivirkninger, dødsfall og bivirkninger som førte til seponering, sammenlignet med pasientene i den randomiserte kohorten.

Tabell 4. Oversikt over bivirkninger, uke 96 (9).

Forkortelser: CDC: Center for Disease Control and Prevention

	Randomised cohort (n=272)*	Non-randomised cohort (n=99)	Total treated participants (n=371)
Any adverse event†	249 (92%)	98 (99%)	347 (94%)
Drug-related grade 2–4 adverse events	57 (21%)	22 (22%)	79 (21%)
Adverse events leading to discontinuation	14 (5%)	12 (12%)	26 (7%)
Drug related	7 (3%)	3 (3%)	10 (3%)
Serious adverse events‡	92 (34%)	48 (48%)	140 (38%)
Drug related§	9 (3%)	3 (3%)	12 (3%)
Fatal serious adverse events¶	12 (4%)	17 (17%)	29 (8%)
CDC class C AIDS-defining events	23 (8%)	15 (15%)	38 (10%)
Drug-related adverse events (grade 2–4) occurring in ≥2% of participants in either cohort			
Nausea	9 (3%)	5 (5%)	14 (4%)
Diarrhoea	6 (2%)	3 (3%)	9 (2%)
Headache	6 (2%)	1 (1%)	7 (2%)
Immune reconstitution inflammatory syndrome	6 (2%)	0	6 (2%)
Vomiting	4 (1%)	2 (2%)	6 (2%)
Fatigue	3 (1%)	2 (2%)	5 (1%)
Asthenia	2 (<1%)	2 (2%)	4 (1%)

Helserelatert livskvalitet

Effekten av fostemsavir kombinasjon med OBT på pasientens livskvalitet (QoL) ble vurdert som et utforskende endepunkt i BRIGHTE-studien. Gjennomsnittlig endring fra baseline i EQ-5D-3L og Visual Analog Scale (VAS) ble beregnet over tid ved behandling. I tillegg ble data samlet inn fra Functional

Assessment of HIV Infection (FAHI). Pasientene som ble behandlet med fostemsavir opplevde forbedringer i helse relatert livskvalitet. Det ble observert større forbedringer i den randomiserte sammenlignet med den ikke-randomiserte kohorten. Endring fra baseline til uke 24, 48 og 96 i begge kohortene er oppført i Tabell 5. Det er stort frafall i studien og i dataene for helse relatert livskvalitet, noe som gjør det vanskelig å tolke eller trekke noen konklusjoner basert på dataene i tabellen.

Tabell 5. Endring fra baseline i pasient-rapporterte utfall. (innsendt av firma, (9))

	Randomised Cohort (N = 272)		Non-randomised Cohort (N = 99)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
EQ-5D-3L US centric utility score				
Baseline	263	0.8312 (0.16901)	97	0.7985 (0.19702)
Week 24	233	0.0152 (0.15747)	89	0.0285 (0.22095)
Week 48	218	0.0168 (0.14885)	80	-0.0045 (0.21572)
Week 96	208	0.0302 (0.15137)	64	0.0020 (0.20231)
EQ VAS				
Baseline	263	75.0 (21.26)	97	70.6 (21.70)
Week 24	233	8.3 (19.19)	89	5.4 (19.52)
Week 48	218	9.4 (20.96)	80	4.9 (19.47)
Week 96	207	9.7 (20.60)	64	5.3 (19.25)
FAHI total score				
Baseline	263	122.7 (28.58)	97	114.3 (34.07)
Week 24	232	6.7 (21.08)	89	2.0 (24.43)
Week 48	216	5.8 (23.53)	79	1.7 (22.72)
Week 96	206	5.3 (23.97)	63	4.9 (26.40)

Forkortelser: EQ, EuroQol; EQ-5D-3L, EuroQol 5-dimension 3-level; FAHI, Functional Assessment of HIV Infection; SD, standard deviation; US, United States; VAS, visual analogue scale

3 OPPSUMMERING

Multiresistent hiv-infeksjon er en alvorlig tilstand, som ubehandlet fører til immunsvikt og død. Slike tilfeller er imidlertid svært sjeldne i Norge ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med metodevurderingen av Trogarzo (3). Den totale pasientpopulasjonen anslås til om lag 10 pasienter av de totalt ca. 4500 som lever med hiv-infeksjon i Norge i dag. Fostemsavir er en opptakshemmer som er rettet mot gp120 på viruset, nært CD4 bindingsstedet, og hindrer opptak av virus i cellene. Fostemsavir er godkjent til bruk ved multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for.

Ved behandling av hiv-infeksjon er behandlingsmålet vanligvis å oppnå full virussuppresjon, definert som hiv RNA <50 kopier/ml. I den kliniske studien BRIGHTE er det vist at behandling med fostemsavir + OBT i løpet av 8 dager kan redusere viral belastning signifikant hos pasienter med multiresistent hiv-infeksjon. I BRIGHTE oppnådde pasienter i randomisert kohort en gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i hiv-1 RNA-nivå på $0,79 \pm 0,05 \log_{10}$ kopier/ml i fostemsavir-gruppen og $0,17 \pm 0,08 \log_{10}$ kopier per milliliter i placebogruppen. Ved uke 96 hadde 163 av 272 (60 %) pasienter i den randomiserte kohorten oppnådd viral belastning <40 hiv RNA-kopier/ml, det samme hadde 37 av 99 pasienter (37 %) i den ikke-randomiserte kohorten. En stor andel av pasientene falt fra i løpet av studieperioden som, på grunn av manglende data, automatisk ble kategorisert som terapivikt etter FDA snapshot algorithm. Ettersom det er lite sannsynlig at alle hadde terapivikt, kan trolig effekten av fostemsavir være litt bedre enn det som kom fram i studien.

I studien ble det observert en klar trend mot at pasientene som var hardest rammet av hiv-infeksjon ved baseline og med ingen gjenværende aktive antiretrovirale tilgjengelig (dvs. ikke-randomisert kohort), hadde lavere sannsynlighet for å oppnå god virologisk respons.

EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) påpekte i deres vurdering av markedsføringstillatelse for Rukobia, at de innleverte dataene indikerte at fostemsavir i forhold til andre antiretrovirale legemidler kan ha en lavere barriere mot resistens, og potensielt også påvirke aktiviteten til de andre midlene i kombinasjonsregimet og dermed øke risikoen for endringer i følsomhet for OBT i behandlingen. En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med påpeker at fostemsavir + OBT i klinisk praksis for disse pasientene ses som en siste utvei ettersom disse pasientene allerede har testet det meste av antivirale legemidler som finnes.

Resultater fra BRIGHTE antyder at effekten ved behandling med fostemsavir holder seg stabil over tid og at en del av pasientene har langvarig effekt (inntil 96 uker). På den andre siden opplevde 63 (23 %) av 272 pasienter i randomisert kohort og 49 (49 %) av 99 i ikke-randomisert kohort virologisk svikt innen uke 96 i studien. 50 % av de undersøkte virusene hadde mutasjoner i nøkkelsteder som er assosiert med redusert mottakelighet for fostemsavir. Om ytterligere oppfølgingstid vil føre til at det dokumenteres økende grad av redusert følsomhet mot fostemsavir, og dermed potensielt avtagende behandlingseffekt, er ikke kjent.

Statens legemiddelverk, 20-09-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Maria Lexberg
Saksutreder

REFERANSER

1. Folkehelseinstituttet. Hivinfeksjon/Aids - veileder for helsepersonell [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hivinfeksjonaid---veileder-for-hel/>]. Oppdatert 06.04.2019.
2. Peeters M ea. The origin and molecular epidemiology of HIV. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2014.
3. SLV. Ibalizumab (Trogarzo) til behandling av multiresistent hiv-infeksjon hos voksne [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Trogarzo_HIV_2020.pdf]. 2020.
4. EMA. Preparatomtale - Rukobia 2020, [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information_no.pdf].
5. NFIM. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv. 2021.
6. EMA. Rukobia - assessment report [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rukobia-epar-public-assessment-report_en.pdf]. 2020.
7. Sykehusinnkjøp. LIS-anbefalinger for antiretroviral behandling av hiv [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/HIV/Anbefaling%201915%20HIV.pdf>]. 2020.
8. Kozal M AJ, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2020.
9. Lataillade M LJ, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTTE study. Lancet HIV. 2020;7(11).

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Presisering av Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv

Viser til oppsummeringen på side 3 under kapittelet «Behandling av multiresistent HIV-1-infeksjon i norsk klinisk praksis» hvor det refereres til at det ihht til *Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv* skal velges et ART-regime bestående av en integrasehemmer (INSTI) i kombinasjon med to ulike nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI). Vi ønsker å presisere at det i henhold til *Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv* ved initial behandling anbefales enten en uboostret integrasehemmer i kombinasjon med 2 NRTI, *eller en integrasehemmer med høy barriere mot resistens (DTG) kombinert med 1 NRTI (3TC), gitt visse forutsetninger (hiv-RNA <500000 og hepatitt Bsurfaceantigen (HBsAg)er negativ).*

Pasientgrunnlag

Det finnes ikke sikre tall for antall pasienter med multiresistent hiv i Norge. Legemiddelverket anslår at ca 10 pasienter vil være aktuelle for behandling med fostemsavir i Norge. GSK har estimert at ca 5 pasienter vil være aktuelle for behandling med fostemsavir i Norge. Dette er blant annet basert på tall fra Sverige (1) og tilbakemelding fra en av Norges fremste eksperter på resistensbestemmelse av hiv.

Komparator

Legemiddelverket mener at relevant komparator for fostemsavir er maraviroc (Celsentri).

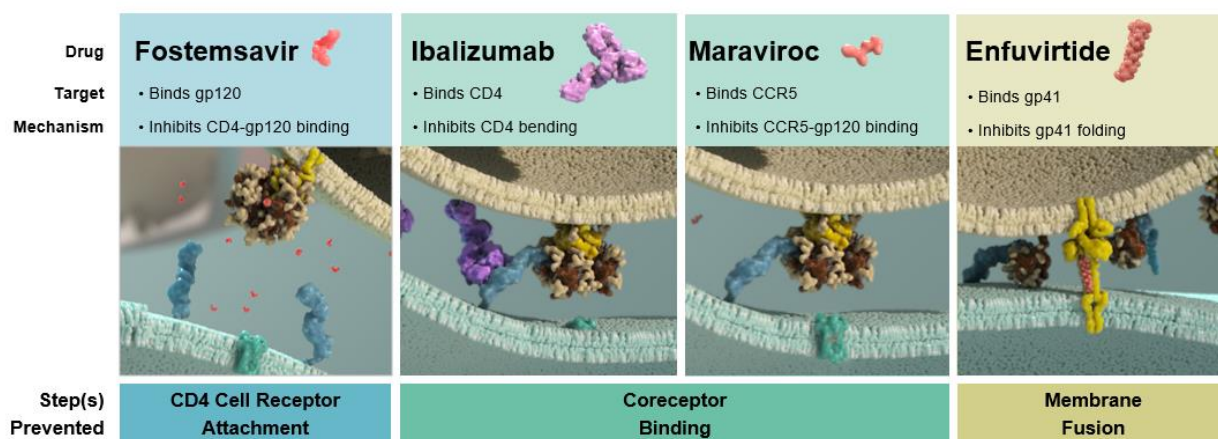
GSK mener at maraviroc (Celsentri) ikke er en relevant komparator fordi:

- Ihht klinikere både Legemiddelverket og GSK har konferert med vil fostemsavir + OBT i klinisk praksis for pasienter med multiresistent hiv ses på som en siste utvei ettersom disse pasientene allerede har testet ut det meste av antivirale legemidler som er tilgjengelige.
 - Celsentri er indisert til *behandlingserfarne* voksne, ungdom og barn ≥ 2 år som veier ≥ 10 kg med påvist *kun* CCR5-tropisk hiv-1 (R5-virus) i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Celsentri vil følgelig benyttes tidligere i behandlingsløpet og, som i BRIGHTE studien, evt inngå i OBT dersom pasienten utelukkene har CCR5-tropisk hiv-1 og fortsatt er sensitiv for maraviroc (BRIGHTE-studien: 78 % av pasientene i den randomiserte kohorten og alle pasientene i den ikke-randomiserte korten hadde utviklet resistens mot maraviroc).
 - Viral tropisme varierer utover i sykdomsforløpet. R5 tropisk virus dominerer i starten av sykdomsforløpet og benytter da CCR5 reseptor for å feste seg til CD4-cellen. Over tid endrer viruspopulasjonen i kroppen seg slik at viruset i større grad går over til å benytte en annen koreseptor; CXCR4 (X4 virus). Hos svært behandlingserfarne pasienter, slik som pasienter med multiresistent hiv, vil ca 50 % av pasientene ha X4 virus eller virus som benytter begge koreseptorene for å binde seg til CD4-cellen. Disse pasientene vil følgelig ikke kunne bruke maraviroc (2).
- Selv om maraviroc og fostemsavir omtales som «opptakshemmere»/«entry inhibitors» og følgelig tilsynelatende tilhører samme legemiddelklasse, har legemidlene helt ulike virkningsmekanismer og hemmer hvert sitt unike sekvensielle bindingstrinn i prosessen som fører til binding av hiv-viruset til CD4-cellen. Følgelig vil ikke legemidlene erstatte hverandre på noe vis, men snarere utgjøre

ulike «verktøy» som kan benyttes for å komponere et effektivt legemiddelregime for den enkelte pasient. Se figur 1.

- Som en følge av punktene over vil fostemsavir ikke erstatte maraviroc i klinisk praksis, men heller brukes som en siste utvei for pasienter med multiresistent hiv. Følgelig mener GSK at Celsentri ikke er en relevant komparator.

Figur 1: HIV-1 Entry Process and Inhibition (3,4)



Effekt - langtidsdata

Under *Kapittel 3 Oppsummering* står følgende: «Om ytterligere oppfølgingstid vil føre til at det dokumenteres økende grad av redusert følsomhet mot fostemsavir, og dermed potensielt avtagende behandlingseffekt, er ikke kjent.»

Vi ønsker vi å presisere følgende:

Pasienter med multilegemiddelresistent hiv er en svært utfordrende pasientgruppe å behandle da de fleste tilgjengelige antiretrovirale legemidler ikke kan brukes pga resistens. Tross dette har BRIGHTE studien vist vedvarende effekt gjennom 96 uker hvor 79 % av pasientene i den randomiserte kohorten og 59% av pasientene i den ikke-randomiserte kohorten oppnådde virussuppressjon. I tillegg så man at antallet pasienter som ble klassifisert som «respondere» i studien økte fra uke 24 (53%) til uke 96 (60%) i den randomiserte kohorten, noe som er unikt i en slik hiv-populasjon. Så langt ser vi altså ingen indikasjoner på at behandlingseffekten skal avta over tid.

Langtidseffekt- og sikkerhet studeres fortsatt og det vil komme en nøyere analyse av data fra uke 192 samt data fra uke 240.

1. Bontell I, Häggblom A, Bratt G, Albert J, Sönnernborg A. Trends in antiretroviral therapy and prevalence of HIV drug resistance mutations in Sweden 1997-2011. *PLoS One*. 2013;8(3):e59337.
2. Tremblay C, Hardy I, Lalonde R, et al. HIV-1 tropism testing and clinical management of CCR5 antagonists: Quebec review and recommendations. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2013;24(4):202-208. doi:10.1155/2013/982759
3. Wilen B. et al. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012. 1;2(8)
4. Chen et al., *Trends in Microbiology* 2019; Wilen B. et al. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012. 1;2(8)