

*Documento PTR n. relativo a:*

**ELVITEGRAVIR/COBICISTAT  
IN ASSOCIAZIONE FISSA CON  
TENOFVIR/EMTRICITABINA**

*Ottobre 2014*

**ELVITEGRAVIR/COBICISTAT in associazione fissa con tenofovir ed emtricitabina**

**Indicazioni registrate:** trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni naïve al trattamento con antiretrovirali o infetti da HIV-1 senza mutazioni note associate a resistenza a uno qualsiasi dei tre agenti antiretrovirali presenti nel prodotto.

**ATC:** J05AR09

**Classe di rimborsabilità e Regime di fornitura:** H RNRL (infettivologo)

**Procedura registrazione:** centralizzata

**Confezioni disponibili e Prezzo** (fonte: FarmaDati aggiornamento n. 49 del 25.07.2014):

compresse rivestite contenenti: 150mg di elvitegravir, 150mg di cobicistat, 200mg di emtricitabina e 245mg di tenofovir disoproxil (equiv. a 300mg di tenofovir disoproxil fumarato oppure a 136mg di tenofovir):

30 compresse € 956,20\*.

\*Prezzo ex-factory (IVA esclusa) al netto degli sconti del -5% e -5% previsti per legge per le Strutture pubbliche.

**Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate**

Elvitegravir è un inibitore della integrasi (INSTI) analogamente a raltegravir, rispetto al quale richiede però l'aggiunta di un booster che ne aumenti la biodisponibilità (il cobicistat).

Nei **pazienti naïve** con infezione da HIV-1, la terapia antiretrovirale prevede l'associazione di 3 farmaci, di cui 2 appartenenti alla classe degli inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa (NRTI/N(t)RTI) – farmaci backbone – ed il terzo (farmaco anchor) appartenente ad una delle seguenti classi:

- inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI)
- inibitore delle proteasi (IP)
- inibitore della integrasi.

Come coppia di farmaci backbone, tutte le principali Linee Guida (LG) sono concordi nel raccomandare come 1° scelta la coppia tenofovir (TDF)/emtricitabina (FTC).<sup>1-5</sup>

Per quanto riguarda il terzo farmaco da associare (anchor) sono considerati da tutte di prima scelta: - per gli NNRTI, efavirenz o rilpivirina (quest'ultima nei pazienti con carica virale  $\leq 100.000$  copie/ml)<sup>3</sup>;

- per gli inibitori delle proteasi, atazanavir o darunavir, in entrambi i casi associati a basse dosi di ritonavir come booster;
- tra gli inibitori delle integrasi: raltegravir o elvitegravir/cobicistat.

La terapia antiretrovirale è destinata a proseguire per tutta la vita del paziente.

Devono essere prese in considerazione modifiche della terapia antiretrovirale in caso di:

- fallimento terapeutico. La scelta della nuova terapia deve tenere conto dei farmaci utilizzati in precedenza, del profilo di resistenza, e di eventuali ragioni che possono aver condotto ad una mancata aderenza alla precedente terapia (es. problemi di tollerabilità, eventi avversi, ...). Per i regimi raccomandati si rimanda al testo delle LG.
- soppressione virologica stabile da almeno 6 mesi. Il passaggio (switch) ad altro regime è possibile con la finalità di: ridurre la tossicità della terapia sul medio e lungo termine, conservare l'aderenza alla terapia (es. riducendo il numero di compresse da assumere, migliorando la tollerabilità), contenere i costi, a parità di efficacia clinica. Anche in questo caso occorre tenere conto del pattern di resistenza. Nei pazienti in cui è mantenuta la risposta piena agli NRTI è possibile prendere in considerazione lo switch da regimi contenenti un inibitore delle proteasi (PI) boosted a farmaci a barriera genetica più bassa (es. NNRTI, INSTI).

**Meccanismo d'azione**

Elvitegravir inibisce l'attività di *strand transfer* dell'integrasi dell'HIV-1 (*integrase strand transfer inhibitor*, INSTI). L'integrasi è un enzima codificato dall'HIV-1 necessario per la replicazione virale.

<sup>a</sup> Come previsto dalle indicazioni registrate.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

L'inibizione dell'integrasi previene l'integrazione del DNA dell'HIV-1 nel DNA genomico dell'ospite, bloccando la formazione del provirus HIV-1 e la propagazione dell'infezione virale.

Cobicistat è un inibitore selettivo non reattivo del CYP3A. L'inibizione del sistema enzimatico da parte di cobicistat aumenta l'esposizione sistemica dei substrati CYP3A, come elvitegravir, aumentandone la biodisponibilità e prolungandone l'emivita.<sup>6</sup>

Elvitegravir e cobicistat sono disponibili in associazione fissa con emtricitabina e tenofovir, i due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa virale (NRTI) che costituiscono il backbone. L'associazione va assunta una volta al giorno, con un pasto.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia di elvitegravir/cobicistat in associazione preconstituita con tenofovir/emtricitabina nel trattamento della infezione da HIV-1 è stata valutata nell'ambito di 4 RCT principali di fase 3 (Tabelle 3 e 6), di cui:

- 2 RCT multicentrici in doppio cieco di non inferiorità (studi GS-US-236-0102 e GS-US-236-0103) condotti in pazienti adulti naïve alla terapia antiretrovirale con carica virale  $\geq 5.000$  copie/ml e sensibilità agli antivirali in studio.<sup>7,8</sup> Nello studio 102 il comparator era rappresentato dalla associazione preconstituita di efavirenz (EFV) con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) mentre nello studio 103 il comparator era un inibitore delle proteasi boosted (atazanavir ritonavir-boosted, ATV/r) associato alla formulazione preconstituita TDF/FTC. Questi 2 studi, entrambi ancora in corso ma con disponibilità di dati fino alla settimana 144<sup>9-12</sup>, hanno consentito la registrazione del nuovo farmaco;
- 2 RCT multicentrici in aperto ancora in corso, con risultati disponibili a 48 settimane, in cui pazienti adulti HIV-1+ in soppressione virologica (HIV RNA < 50 copie/ml) da almeno 6 mesi in corso di terapia antiretrovirale di mantenimento con un regime contenente TDF/FTC in associazione con un NNRTI (STRATEGY NNRTI)<sup>13</sup> o un inibitore delle proteasi boosted (STRATEGY PI)<sup>14</sup> e sensibilità virale ai farmaci utilizzati mantenuta, sono stati randomizzati a proseguire la terapia in corso o a essere spostati (*switched*) a elvitegravir/cobicistat in associazione preconstituita con TDF/FTC. In entrambi gli studi i pazienti potevano essere stati trattati con al massimo 2 regimi antiretrovirali diversi al

momento dell'arruolamento e, se erano in trattamento con un secondo regime:

- la carica virale non doveva essere stata  $\geq 50$  copie/ml al momento del cambio di terapia;
- in nessun momento dopo il raggiungimento della soppressione virologica la carica virale poteva essere stata  $\geq 50$  copie/ml per 2 misurazioni consecutive.

Tutti e 4 gli studi prevedevano l'esclusione dei pazienti con volume del filtrato glomerulare (GFR) < 70 ml/min. L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che alla 48° settimana erano/si erano mantenuti (negli studi di switch) virologicamente soppressi (HIV RNA < 50 copie/ml). Il margine predefinito di non inferiorità era del -12% assoluto sulla differenza tra elvitegravir/cobicistat FTC in associazione con TDF/FTC ed il comparator. L'analisi primaria è stata condotta in tutti gli studi nella popolazione ITT utilizzando l'algoritmo snapshot secondo quanto raccomandato nelle LG della FDA sullo sviluppo dei farmaci antivirali.<sup>b</sup>

Tra gli esiti secondari sono state valutate:

- la percentuale di pazienti in soppressione virologica (mediante l'algoritmo TLOVR);
- la variazione della conta dei linfociti CD4+ rispetto al baseline.

Sia per quanto riguarda gli studi nei pazienti naïve che in quelli di switch, nel protocollo era prespecificata l'analisi dell'esito primario anche in specifici sottogruppi di pazienti (per gli studi nei pazienti naïve: età, sesso, etnia, carica virale e conta dei CD4+ al baseline; per gli studi di switch: età, sesso, etnia, principio attivo anchor utilizzato, numero di regimi terapeutici al baseline).

### Pazienti naïve

#### Risultati degli studi a 48 settimane (Tabelle 4 e 5)

##### Esito primario

Pazienti in soppressione virologica (di efficacia, analisi ITT, algoritmo snapshot)

In entrambi gli studi, elvitegravir/cobicistat associati a TDF/FTC si è dimostrato non inferiore al comparator (rispettivamente, EFV associato a TDF/FTC nello studio 102 e ATV/r associato a TDF/FTC nello studio 103). La

<sup>b</sup> Guidance for Industry. Human Immunodeficiency Virus-1. Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Rev 1 June 2013. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

percentuale di pazienti in soppressione virologica alla settimana 48 è stata, rispettivamente, dell'87,6% con l'INSTI vs. l'84,1% con EFV (differenza: 3,6%, 95% CI da -1,6% a +8,8%) nello studio 102 e dell'89,5% vs. l'86,8% con l'inibitore delle proteasi boosted (differenza: 3,0%, 95% CI da -1,9% a +7,8%) nello studio 103.

I risultati sono stati confermati mediante analisi nella popolazione per protocol. L'analisi TLOVR ha confermato i dati ottenuti con l'analisi snapshot (esito secondario in entrambi gli studi).

Nella analisi preplanificata per sottogruppi, in entrambi gli studi i risultati sono stati coerenti con quelli ottenuti nella popolazione complessiva.

### Esiti secondari

#### Variatione della conta dei linfociti CD4+ alla 48° settimana rispetto al baseline

In entrambi gli studi la terapia antiretrovirale ha comportato un incremento dei CD4+ rispetto al baseline in tutti i bracci di trattamento. La differenza tra elvitegravir/cobicistat associato a TDF/FTC vs. il comparator è stata statisticamente significativa solo vs. EFV associato a TDF/FTC (studio 102), anche se di scarsa rilevanza numerica (differenza media tra i due bracci: +33 cellule per microlitro).

#### Fallimenti virologici

Sia nello studio 102 che nello studio 103 la percentuale di fallimenti virologici è risultata simile tra elvitegravir/cobicistat associato a TDF/FTC ed il comparator (rispettivamente: 7,2% vs. 7,1% con EFV associato a TDF/FTC nello studio 102 e 5,4% vs. 5,4% con ATZ/r associato a TDF/FTC nello studio 103).

Dei 31 pazienti (4%) che presentavano i criteri per l'analisi del pattern di resistenza<sup>c</sup> nello studio 102, 14 erano trattati con elvitegravir/cobicistat associato a TDF/FTC. Di questi, 8 presentavano mutazioni conferenti resistenza agli NRTI e 7/8 anche mutazioni conferenti resistenza agli inibitori delle integrasi (principalmente la E92Q).

Dei 17 pazienti trattati con EFV associato a FTC/TDF valutati, 8 presentavano mutazioni conferenti resistenza agli NNRTI (in particolare la K103N, da sola o associata ad altre). Di questi, 2 pazienti hanno sviluppato le mutazioni K65R e M184V e resistenza fenotipica a FTC. Negli altri 9/17 pazienti non si sono

evidenziate mutazioni conferenti resistenza agli antivirali.

Dei 20 pazienti (2,8%) che presentavano i criteri per l'analisi del pattern di resistenza nello studio 103, 12 erano trattati con elvitegravir/cobicistat associato a TDF/FTC. Di questi, 5 pazienti presentavano mutazioni conferenti resistenza ad antivirali, di cui 4 mutazioni singole o associate conferenti resistenza agli inibitori delle integrasi e resistenza fenotipica a elvitegravir. Quattro pazienti hanno sviluppato le mutazioni M184V/I e resistenza fenotipica a FTC e 1 paziente ha sviluppato la mutazione K65R. Altri 6 dei 12 pazienti non presentavano mutazioni conferenti resistenza agli antivirali. Nessuno dei pazienti valutati trattati con l'associazione contenente atazanavir ha sviluppato mutazioni conferenti resistenza.

### Risultati degli studi a 96 e 144 settimane

#### Pazienti in soppressione virologica

I risultati sono stati coerenti con quelli a 48 settimane: la differenza nella percentuale di pazienti in soppressione virologica alla 96° settimana ed alla 144° non è risultata significativamente diversa tra elvitegravir/cobicistat, efavirenz o atazanavir boosted, in tutti i casi associati a TDF/FTC.

Alla settimana 144, aveva interrotto il trattamento il 18,4% dei pazienti trattati con il comparato di elvitegravir/cobicistat ed il 23% con quello di efavirenz nello studio 102; nello studio 103 il 5,9% con il comparato di elvitegravir/cobicistat e l'8,5% con atazanavir boosted associato a TDF/FTC.

#### **Pazienti pretrattati in soppressione virologica (switch)**

### Esito primario

#### Pazienti rimasti in soppressione virologica a 48 settimane (analisi ITT, algoritmo snapshot, Tabella 7)

Nello studio STRATEGY-NNRTI, elvitegravir/cobicistat in associazione a TDF/FTC è risultato non inferiore alla terapia antivirale in corso nel mantenere i pazienti in soppressione virologica. Sono rimasti in soppressione il 93% dei pazienti con elvitegravir/cobicistat vs. l'88% con un NNRTI, in entrambi i casi associati a TDF/FTC (differenza: 5,3%, 95% CI da -0,5% a +12,0%); l'analisi nella popolazione PP ha confermato tale risultato.

Nello studio STRATEGY-PI, elvitegravir/cobicistat associato a TDF/FTC è risultato non inferiore alla terapia antivirale in corso nella analisi PP e superiore nella analisi ITT (93,8% dei pazienti vs. 87,1%, differenza: 6,7%, 95% CI da +0,4% a +13,7%), anche se il risultato era al limite della significatività statistica

<sup>c</sup> Il pattern di resistenza è stato valutato nei pazienti in fallimento virologico o in cui la concentrazione di HIV RNA era > 400 copie/ml al momento della interruzione dello studio (≥ 8° settimana ed in trattamento con il farmaco) la concentrazione di HIV RNA era > 400 copie/ml

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

(intervallo di confidenza ampio e limite inferiore vicino allo 0%).

Entrambi i risultati ottenuti nella popolazione ITT sono stati confermati quando è stato utilizzato l'algoritmo TLOVR (esito secondario).

In entrambi gli studi, l'analisi pre-pianificata per sottogruppi ha mostrato risultati coerenti con quelli ottenuti nella popolazione complessiva dei pazienti.

### Esito secondario

#### Variatione della conta dei linfociti CD4+ alla 48° settimana rispetto al baseline

Non ci sono state differenze statisticamente significative nei pazienti passati al trattamento con elvitegravir/cobicistat in associazione a TDF/FTC vs. i pazienti che hanno proseguito il trattamento con un NNRTI o un inibitore delle proteasi boosted associati a TDF/FTC.

### Sicurezza

La frequenza complessiva degli eventi avversi associati al trattamento negli studi registrativi è risultata simile per elvitegravir/cobicistat associato a TDF/FTC e comparator [rispettivamente EFV associato a TDF/FTC ed atazanavir boosted con ritonavir associato a TDF/FTC (studi 102 e 103)].<sup>15</sup>

Gli eventi avversi più frequentemente segnalati con elvitegravir/cobicistat associato a TDF/FTC hanno riguardato il tratto gastroenterico [nausea (fino al 21% dei pazienti), diarrea (fino al 23% dei pazienti)], insonnia, sogni anomali, depressione, vertigini, infezioni delle vie respiratorie superiori e rash cutanei.

Negli studi 102 e 103 sono stati riportati le seguenti alterazioni dei parametri di laboratorio: i livelli di creatinina sierica sono risultati aumentati nel braccio elvitegravir/cobicistat e la clearance della creatinina ridotta maggiormente rispetto al braccio EFV o atazanavir/r.<sup>7,8</sup> Tale effetto è stato attribuito almeno parzialmente dagli autori al cobicistat, in grado di legare alcune proteine di trasporto renale che mediano l'escrezione della creatinina. Negli studi registrativi, alla settimana 144 sono stati riportati complessivamente 11 casi di nefropatia con elvitegravir/cobicistat (nel dossier registrativo è specificato che si trattava di: 1 caso di sindrome di Fanconi, 8 di insufficienza renale e 2 di insufficienza renale acuta) vs. 1 caso con EFV associato a TDF/FTC e 8 con atazanavir/r associato a tenofovir/emtricitabina (questi ultimi segnalati tra la settimana 96 e la 144).<sup>9-12,15</sup> In 5 pazienti trattati con elvitegravir/cobicistat tale evento avverso ha causato l'interruzione del trattamento; 4 di questi avevano già segni di sofferenza renale all'arruolamento nonostante i criteri restrittivi di ingresso nello studio (GFR >70 ml/min).

Ai fini della valutazione degli effetti renali del trattamento con il compattato di elvitegravir/cobicistat, EMA ha chiesto la conduzione di ulteriori studi i cui risultati sono attesi per la metà del 2015.<sup>15</sup>

Per quanto riguarda gli studi di switch (studi STRATEGY), nello STRATEGY-NNRTI, la frequenza di nausea, cefalea, tosse e spossatezza è risultata significativamente maggiore nel gruppo switched a elvitegravir/cobicistat rispetto a quello che ha proseguito la terapia antiretrovirale in corso; nello STRATEGY-PI questi eventi avversi sono ricompresi tra quelli segnalati con maggior frequenza ma i dati non sono stati oggetto di valutazione statistica.<sup>13,14</sup>

**Costo della terapia** (*elaborato con riferimento al prezzo ex factory pubblicato su FarmaDati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto*).

Il costo di un anno di trattamento calcolato sulla base del prezzo ex factory riportato nella Banche Dati farmaceutiche è di 11.634 euro.

### CONCLUSIONI

Elvitegravir è un nuovo inibitore delle integrasi disponibile in associazione fissa (“compattato”) con un booster (cobicistat) e con la coppia di NRTI tenofovir disoproxil ed emtricitabina, che rappresenta il “backbone” della terapia. Attualmente non è disponibile il monocomponente a base di elvitegravir che è in negoziazione in AIFA per una indicazione terapeutica diversa da quella del compactato-

A 48 settimane dall’inizio del trattamento, il compactato di elvitegravir/cobicistat si è dimostrato:

- *nei pazienti HIV+ naïve alla terapia antiretrovirale:*  
non inferiore a efavirenz o ad atazanavir (boosted con basse dosi di ritonavir) in associazione fissa con lo stesso backbone di tenofovir disoproxil ed emtricitabina, in termini di percentuale di pazienti con risposta virologica confermata;
- *in pazienti pretrattati in soppressione virologica da almeno 6 mesi sottoposti a switch:*  
non inferiore a un NNRTI e superiore ad un PI boosted, associati a 2 NRTI, nel mantenere la risposta virologica.

Negli studi, i principali eventi avversi segnalati con l’uso della associazione contenente elvitegravir/cobicistat sono stati a carico del tratto gastroenterico. Sono attesi per il 2015 i risultati di alcuni di studi di sicurezza volti a chiarire la possibile associazione tra cobicistat e comparsa di nefrotossicità emersa durante la fase pre-marketing.

La CRF ha osservato che, poiché elvitegravir è attualmente disponibile solo come “compactato”, se per qualche motivo dovesse rendersi necessaria la sostituzione di almeno uno dei due NRTI backbone in un paziente in trattamento con questo farmaco, anche elvitegravir dovrebbe necessariamente essere sostituito da un altro farmaco anchor.

La CRF esprime parere favorevole alla inclusione in PTR di elvitegravir/cobicistat in associazione fissa con tenofovir disoproxil/emtricitabina per le indicazioni registrate.

Ricorda inoltre che al momento della prescrizione, in ottemperanza agli obiettivi regionali, devono essere privilegiati i prodotti con il miglior rapporto costo-beneficio o, se disponibili, i farmaci a brevetto scaduto.

A tale scopo la CRF si propone di attivare al più presto un Gruppo di Lavoro regionale per concordare una strategia terapeutica globale rispettosa di tali obiettivi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Günthard HF et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA 2014;312(4):410-25.
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/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Section accessed [ottobre 2014]
3. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. Update November 2013. HIV Medicine 2014; 15(Suppl. 1):1–85. DOI: 10.1111/hiv.12119
4. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 7.02 June 2014. [www.eacsociety.org](http://www.eacsociety.org)
5. HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Novembre 2013. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2074\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf)
6. Stribild®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Fonte: FarmaDati. Accesso [ottobre 2014]
7. Sax PE et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet 2012; 379: 2439–48.
8. DeJesus E et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2012; 379: 2429–38.
9. Zolopa A et al. A Randomized Double-Blind Comparison of Coformulated Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 96 Results. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;63:96–100.
10. Wohl DA et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Versus Single-Tablet Regimen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results. (Letter to the Editor). J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 65:e118-e120.
11. Rockstroh JK et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Coformulated Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF vs Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Coformulated Emtricitabine and Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 96 Results. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;62:483–486.
12. Clumeck N et al. A Randomized, Double-blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF vs Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results. (Letter to the Editor). J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 65:e121-e124.
13. Pozniak A et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2014; 14: 590–99.
14. Arribas JR et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2014; 14: 581–9.
15. Stribild. International non-proprietary name: ELVITEGRAVIR / cobicistat / EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002574/0000. EMA/332263/2013. 21 marzo 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002574/WC500144274.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002574/WC500144274.pdf)

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Tabella 1. Principali caratteristiche di elvitegravir/cobicistat associato a tenofovir disoproxil associato a emtricitabina**

P. a.	Elvitegravir/cobicistat associato a tenofovir disoproxil associato a emtricitabina	Raltegravir
<b>Prodotto disponibile</b>	Stribild® (è una associazione fissa di elvitegravir con il booster cobicistat associato a TDF e FTC)	Isentress® (da associare a 2 NRTI)
<b>Classe di appartenenza</b>	Inibitore dell'integrasi (INSTI) boosted associato a 2 NRTI	Inibitore dell'integrasi (INSTI)
<b>Formulazioni</b>	cpr rivestite	cpr rivestite
<b>Indicazioni registrate</b>	trattamento dell'infezione HIV-1 in <b>adulti ≥ 18 aa.</b> : naïve al trattamento con antiretrovirali o infezioni da HIV-1 senza mutazioni note associate a resistenza a uno qualsiasi dei tre agenti antiretrovirali di Stribild	in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in <b>adulti, adolescenti e bambini ≥ 2 aa.</b>
<b>Posologia</b>	1 cpr una volta al giorno, con cibo	1 cpr da 400 mg 2 volte al giorno (adulto)
<b>Uso in particolari categorie di pazienti</b>	<b>Insuff. renale:</b> il trattam. non va iniziato se ClCr < 70 ml/min; tra 70 e 90 ml/min. il trattamento va iniziato SOLO se il farmaco è ritenuto l'opzione più idonea. <b>Prima di iniziare il trattam. e durante il trattam.:</b> vanno monitorati ad intervalli predefiniti ClCr, fosfato sierico, glucosio urinario e proteine urinarie. Se ClCr scende a <50 ml/min o fosfato sierico < 0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) il trattam. va interrotto. <b>Insuff. epatica:</b> non raccomandato in pazienti con insuff. epatica grave.	<b>Insuff. renale:</b> nessuna restrizione d'uso. Il farmaco non va somministrato prima di una sessione di dialisi (dializzabilità non nota). <b>Insuff. epatica:</b> usare con cautela nei pazienti con insuff. epatica grave (mancanza di dati)
<b>Classe SSN</b>	H RNRL (infettivologo)	H RNRL (infettivologo)

TDF = tenofovir disoproxil    FTC = emtricitabina



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Tabella 2. Evidenze disponibili per l'indicazione valutata**

<b>Nome</b>	<b>Elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil/emtricitabina</b>
<b>Documenti registrati</b>	EPAR EMA ; Medical Report FDA
<b>Pubmed*</b>	4 RCT di fase III, di cui: 2 in doppio cieco registrati ( <b>GS-236-0102</b> e <b>GS-236-0103</b> , condotti in <b>pazienti naïve</b> alla HAART) e 2 in aperto non registrati ( <b>STRATEGY</b> trials) di <b>switch</b> su pazienti in <b>soppressione virologica</b>
<b>Cochrane Library</b>	----
<b>LG/TA</b>	LG: DHHS-USA 2014, BHA 2014, EACS 2014, IAS-USA 2014, MS italiano 2013  TA°: CADTH 2013, HAS 2013, IQWiG 2013, AWMSG 2013

\* **Stringa utilizzata per la ricerca nella banca dati PubMed:**

**RCT:** Keywords: elvitegravir cobicistat Filters activated: Randomized Controlled Trial

**Stringa utilizzata per la ricerca nella Cochrane Library:** Keyword: elvitegravir AND cobicistat

° Tutti i TA reperiti sono stati prodotti prima della pubblicazione degli studi di switch (studi STRATEGY) e non ne tengono pertanto conto nelle valutazioni espresse. Per tale motivo, si è deciso di non descriverli nella presente scheda.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Tabella 3. Studi in pazienti naïve**

	<b>GS-236-0102</b>	<b>GS-236-0103</b>
	<p>RCT multicentrico (USA e Porto Rico), doppio cieco, double dummy, non inferiorità (margine: -12%, analisi ITT e PP di conferma; se soddisfatta non inferiorità, valutata superiorità)</p> <p><b>n= 700 pazienti</b> adulti con in-fezione da HIV-1 naïve alla terapia antiretrovirale con carica virale <math>\geq</math> 5.000 copie/ml e sensibilità virale a tenofovir associato a emtricitabina ed efavirenz, GFR <math>\geq</math> 70 ml/min.</p>	<p>RCT multicentrico (Australia, Europa, USA, Thailandia), doppio cieco, double dummy, non inferiorità (margine: -12%, analisi ITT e PP di conferma; se soddisfatta non inferiorità, valutata superiorità)</p> <p><b>n=708 pazienti</b> adulti con infezione da HIV-1 naïve alla terapia antiretrovirale con carica virale <math>\geq</math> 5.000 copie/ml e sensibilità virale a tenofovir associato a emtricitabina ed atazanavir, GFR <math>\geq</math> 70 ml/min.</p>
<b>P</b>	<p><b>Età (media):</b> 38 aa.                      <b>F:</b> 11%</p> <p><b>Razza:</b> 63% bianchi; 28% neri o afroamericani; 24% ispanici</p> <p><b>Carica virale &gt; 100.000 copie/mL</b> 34%</p> <p><b>CD4+ (conta media in cell./mcl):</b> 376 (S) e 383 (A)</p> <p><b>AIDS</b> 8% (S)    7% (A)</p> <p><b>Coinfezioni:</b></p> <p>HBV 1% (S)    3% (A)</p> <p>AIDS 8%        7% (A)</p> <p>HCV 5% (S)    4% (A)</p>	<p><b>Età (media):</b> 38 aa.                      <b>F:</b> 9,5%</p> <p><b>Razza:</b> 60,5% bianchi; 22% neri; 13,5% asiatici</p> <p><b>Carica virale &gt; 100.000 copie/mL</b> 41%</p> <p><b>CD4+ (conta mediana in cell./mcl):</b></p> <p>351 (S) e 366 (ATV/r associato a TDF e FTC)</p> <p><b>AIDS</b> 9% (S)    7% (ATV/r associato a TDF e FTC)</p> <p><b>Coinfezioni:</b></p> <p>HBV 1% (S)    2% (ATV/r associato a TDF e FTC)</p> <p>AIDS 9%(S)    7% (ATV/r associato a TDF e FTC)</p> <p>HCV 5% (S)    3% (ATV/r associato a TDF e FTC)</p>
<b>I</b>	<b>n= 348 Stribild (S)</b> QD con un pasto (+ placebo) <sup>o</sup>	<b>n= 353 Stribild (S)</b> QD con un pasto (+ placebo) <sup>o</sup>
<b>C</b>	<b>n= 352 Atripla (A)</b> QD a stomaco vuoto, alla sera prima di coricarsi (placebo) <sup>o</sup>	<b>n= 355 Atazanavir boosted ritonavir (ATV/r) associato a TDF/FTC</b> QD con un pasto (+ placebo) <sup>o</sup>
<b>O</b>	<p><b>1rio:</b> % pazienti con risposta virologica confermata a 48 sett. (<i>snapshot analysis</i>)<sup>*</sup></p> <p><b>2ri (principali):</b> differenza tra i trattamenti nei sottogruppi; % pazienti con risposta virologica mantenuta a 96 sett. (TLOVR); <math>\Delta</math> conta CD4+ (vs. baseline).</p>	
<b>T</b>	<b>Trattamento:</b> 192 sett.	

<sup>o</sup>Stribild = elvitegravir/cobicistat associato a TDF e FTC    Atripla = efavirenz associato a TDF e FTC    TDF = tenofovir disoproxil fumarato    FTC = emtricitabina

<sup>\*</sup>**Snapshot analysis:** i pazienti in soppressione virologica tra il 309 e il 378 gg (finestra della 48<sup>o</sup> settimana) sono considerati un successo; i pazienti per cui mancano i dati relativi alla carica virale nella finestra della 48<sup>o</sup> sett., che hanno interrotto il trattamento o che hanno cambiato trattamento prima della 48<sup>o</sup> sett. sono considerati fallimenti.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 4. Studi GS-236-0102 e GS-236-0103.

	GS-236-0102		GS-236-0103	
	Stribild N = 348	Efavirenz associato a TDF e FTC N = 352	Stribild N = 353	ATV/r associato a TDF e FTC N = 355
<b>Analisi snapshot a 48 sett.</b>				
% pazienti con risposta virologica* confermata, Δ [95% CI] (ITT**)	87,6%	84,1%	89,5%	86,8%
	3,6% [-1,6% a +8,8%]		3,0% [-1,9% a +7,8%]	
% pazienti con risposta virologica* confermata, Δ [95% CI] (PP**)	94,9% vs. 96,0% -1% [-4,4% a +2,4%]		97,5% vs. 97,7% -0,1% [-2,6% a +2,4%]	
<b>Analisi TLOVR (ITT) a 48 sett.</b>				
% pazienti con risposta virologica Δ [95% CI]	85,9% vs. 83,2% 2,7% [-2,6% a +8,1%]		86,1% vs. 84,8% 1,6% [-3,6% a +6,8%]	
% pazienti con risposta virologica quando Mancanti = fallimenti, Δ [95% CI]	89% vs. 86% 3,3% [-1,6% a +8,3%]		91,5% vs. 88,2% 3,5% [-1,0% a +8,0%]	
% pazienti con risposta virologica quando mancanti = esclusi	95,1% vs. 95,3% -0,1% [-3,5% a +3,3%]		96,7% vs. 96,9% 0% [-2,8% a +2,8%]	
% responder quando mancanti = fallimenti virologici puri	89,1% vs. 86,6%		89,8% vs. 89,0% 1,0% [-3,6% a +5,5%]	
Δ CD4+ a 48 sett. (vs. baseline) – Esito 2°	+239 cell/mcL vs. +206 cell/mcL		+207 cell/mcL vs. +211 cell/mcL	
Δ S vs. EFV associato a TDF e FTC o ATV/r associato a TDF e FTC	p=0,009		n.r.	

\*risposta virologica [riduzione della carica virale a < 50 copie/ml] (valutata secondo l'analisi snapshot)

Margine predefinito di non inferiorità: -12% assoluto sulla differenza tra Stribild ed il comparator

L'algoritmo TLOVR tiene conto dei dati relativi a tutto il periodo considerato e non solo di una determinata finestra temporale e considera come «non responder» tutti i pazienti che hanno interrotto lo studio indipendentemente dalla causa o che hanno avuto un fallimento virologico in qualunque momento del periodo considerato.); non inferiorità dimostrata, superiorità NON verificata.

\*\***Popolazione ITT:** tutti i pazienti che hanno assunto almeno 1 dose di farmaco; **Popolazione PP:** tutti i pazienti che hanno assunto almeno 1 dose di farmaco e nei quali non si è verificata alcuna violazione maggiore del protocollo durante lo studio.

n.r. = non riportato

In rosso i risultati che soddisfano l'ipotesi degli studi / che sono statisticamente significativi.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 5. Studi GS-236-0102 e GS-236-0103. Risultati – fallimenti virologici alla 48° settimana (dal dossier registrativo EMA)

	GS-236-0102		GS-236-0103	
	Stribild N = 348	Efavirenz associato a TDF e FTC N = 352	Stribild N = 353	ATV/r associato a TDF e FTC N = 355
<b>Analisi snapshot a 48 sett. (ITT)</b>				
% pazienti in fallimento virologico	7,2%	7,1%	5,4%	5,4%
% pazienti con HIV RNA $\geq$ 50 copie/ml	3,7%	3,1%	2,0%	2,3%
% pazienti che hanno interrotto il trattamento in studio per inefficacia	1,1%	0,6%	4 pazienti (1,1%)	0 pazienti
% pazienti che hanno interrotto il trattamento in studio per altre ragioni ed in cui l'ultimo valore di HIV RNA $\geq$ 50 copie/ml	2,3%	3,4%	2,3%	3,1%
% pazienti per cui non erano disponibili dati sulla viremia nella finestra della 48° sett.	5,2%	8,8%	5,1%	7,9%
% pazienti che hanno interrotto il trattamento per EA/morte	2,9%	5,4%	3,1%	5,1%
% pazienti che hanno interrotto il trattamento in studio per altre ragioni ed in cui l'ultimo valore di HIV RNA $<$ 50 copie/ml	2,3%	3,1%	2,0%	2,5%
% pazienti per cui non erano disponibili dati sulla viremia nella finestra della 48° sett. ma che erano in trattamento con il farmaco in studio	0 pazienti	1 pazienti (0,3%)	0 pazienti	1 pazienti (0,3%)

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Tabella 6. Studi di switch in pazienti in soppressione virologica da almeno 6 mesi.**

	<b>STRATEGY-NNRTI</b>	<b>STRATEGY-PI</b>
	RCT multicentrico (Australia, EU e USA), in aperto, non inferiorità (margine: -12%, analisi mITT e PP di conferma; se soddisfatta non inferiorità, valutata superiorità) <b>n= 439 pazienti</b> adulti HIV-1+ in trattam. di mantenim. con HAART contenente un NNRTI associato a FTC e TDF ed <b>in soppressione virologica (HIV RNA &lt; 50 copie/ml) da almeno 6 mesi</b> e sensibilità virale ai farmaci utilizzati, GFR ≥ 70 ml/min, no prec. utilizzo di INSTI.	RCT multicentrico (EU e USA), in aperto, non inferiorità (margine: -12%, analisi mITT e PP di conferma; se soddisfatta non inferiorità, valutata superiorità) <b>n= 438 pazienti</b> adulti HIV-1+ in trattam. di mantenim. con HAART contenente un PI ritonavir-boosted (PI/r) associato a FTC/TDF ed <b>in soppressione virologica (HIV RNA &lt; 50 copie/ml) da almeno 6 mesi</b> e sensibilità virale ai farmaci utilizzati, GFR ≥ 70 ml/min, no prec. utilizzo di INSTI.
<b>P</b>	<b>Età (media):</b> 41 aa. <b>M:</b> 93% <b>Razza:</b> 77,5% bianchi; 16,5% neri <b>Asintomatici</b> 78% <b>CD4+ (conta mediana in cell./mcl):</b> 561 (S) 562 (no switch) <b>Anni dalla diagnosi (mediana)</b> 5 (range: 3-7) <b>In trattam. con il 1° regime di HAART alla randomizz.:</b> 90,5% <b>NNRTI utilizzato:</b> Efavirenz 77% (come compattato 73%) Nevirapina 17,5% Ralpivirina 5% (come compattato 4%) Etravirina 3 pazienti nel gruppo S	<b>Età (media):</b> 41 aa. <b>F:</b> 85,5% <b>Razza:</b> 80,5% bianchi; 14,5% neri <b>CD4+ (conta mediana in cell./mcl):</b> 564 (S) e 585 (no switch) <b>Diagnosi di AIDS</b> 13,5% <b>Anni dalla diagnosi (mediana)</b> 4 (range: 3-7) <b>In trattam. con il 1° regime di HAART alla randomizz.:</b> 80% <b>PI utilizzato:</b> Atazanavir 39,5%                      Darunavir 41% Lopinavir 16,5%                      Fosamprenavir 3% Saquinavir 1% (S) 0 pazienti (PI/r associato a FTC e TDF)
<b>I</b>	<b>n= 292 (mITT=291) Stribild (S)</b>	<b>n= 293 (mITT=293) Stribild (S)</b>
<b>C</b>	<b>n= 147 (mITT=143) proseguono NNRTI associato a FTC/TDF</b>	<b>n= 145 (mITT=140) proseguono PI/r associato a TDF/FTC</b>
<b>O</b>	<b>1rio:</b> % pazienti che sono rimasti in soppressione virologica a 48 sett. (snapshot analysis)* <b>2ri (principali):</b> % pazienti rimasti in soppressione virologica a 48 sett. (TLOVR); Δ conta CD4+ (vs. baseline)	
<b>T</b>	<b>Trattamento:</b> 96 sett. (pubblicati i dati a 48 settimane)	

**Stribild** = elvitegravir/cobicistat associato a TDF e FTC

**TDF** = tenofovir disoproxil fumarato                      **FTC** = emtricitabina

\***Snapshot analysis:** i pazienti in soppressione virologica tra il 309 e il 378 gg (finestra della 48° settimana) sono considerati un successo; i pazienti per cui mancano i dati relativi alla carica virale nella finestra della 48° sett., che hanno interrotto il trattam. o che lo hanno cambiato prima della 48° sett. sono considerati fallimenti

NB: In entrambi gli studi i pazienti potevano essere stati trattati con al massimo 2 regimi diversi di HAART al momento dell'arruolamento e se erano in trattamento con un secondo regime:

- la carica virale non doveva essere stata ≥50 copie/ml al momento del cambio di terapia;
- in nessun momento dopo il raggiungimento della soppressione virologica, la carica virale poteva essere stata ≥ 50 copie/ml per 2 misurazioni consecutive

Tabella 7. Studi STRATEGY.

	STRATEGY-NNRTI		STRATEGY-PI	
	Stribild N = 291	NNRTI associato a TDF e FTC N = 143	Stribild N = 293	PI/r associato a TDF e FTC N = 140
<b>Analisi snapshot a 48 sett.</b>				
% pazienti con risposta virologica* confermata, Δ [95% CI] (ITT**)	93%	88%	93,8%	87,1%
	5,3% [-0,5% a +12,0%]		6,7% [+0,4% a +13,7%]	
% pazienti con risposta virologica* confermata, Δ [95% CI] (PP**)	99% vs. 99% 0,1% [-2,1% a +3,5%]		99,3% vs. 99,2% 0,1% [-2,1% a +3,7%]	
<b>Analisi TLOVR (ITT) a 48 sett.</b>				
% pazienti con risposta virologica Δ [95% CI]	92% vs. 87% 5,0% [-1,1% a +12,1%]		91,7% vs. 84,2% 7,6% [+0,9% a +15,0%]	
Interruzioni per mancanza di efficacia	0 pazienti	0 pazienti	0 pazienti	0 pazienti
Interruzioni per EA o morte	5 pazienti	1 pazienti	5 pazienti	2 pazienti
Δ CD4+ a 48 sett. (vs. baseline) – Esito 2° Δ S vs. comparator	+56 cell/mcL vs. +58 cell/mcL		+40 cell/mcL vs. +32 cell/mcL	
	NS		NS	

\* **Risposta virologica** [riduzione della carica virale a < 50 copie/ml] (valutata secondo l'analisi snapshot).

**Margine predefinito di non inferiorità:** -12% assoluto sulla differenza tra Stribild ed il comparator.

L'algoritmo TLOVR tiene conto dei dati relativi a tutto il periodo considerato e non solo di una determinata finestra temporale e considera come «non responder» tutti i pazienti che hanno interrotto lo studio indipendentemente dalla causa o che hanno avuto un fallimento virologico in qualunque momento del periodo considerato.); non inferiorità dimostrata, superiorità NON verificata.

\*\***Popolazione ITT:** tutti i pazienti che hanno assunto almeno 1 dose di farmaco; **Popolazione PP:** tutti i pazienti che hanno assunto almeno 1 dose di farmaco e nei quali non si è verificata alcuna violazione maggiore del protocollo durante lo studio.

NS = non statisticamente significativo.

In **rosso** i risultati che soddisfano l'ipotesi degli studi / che sono statisticamente significativi.