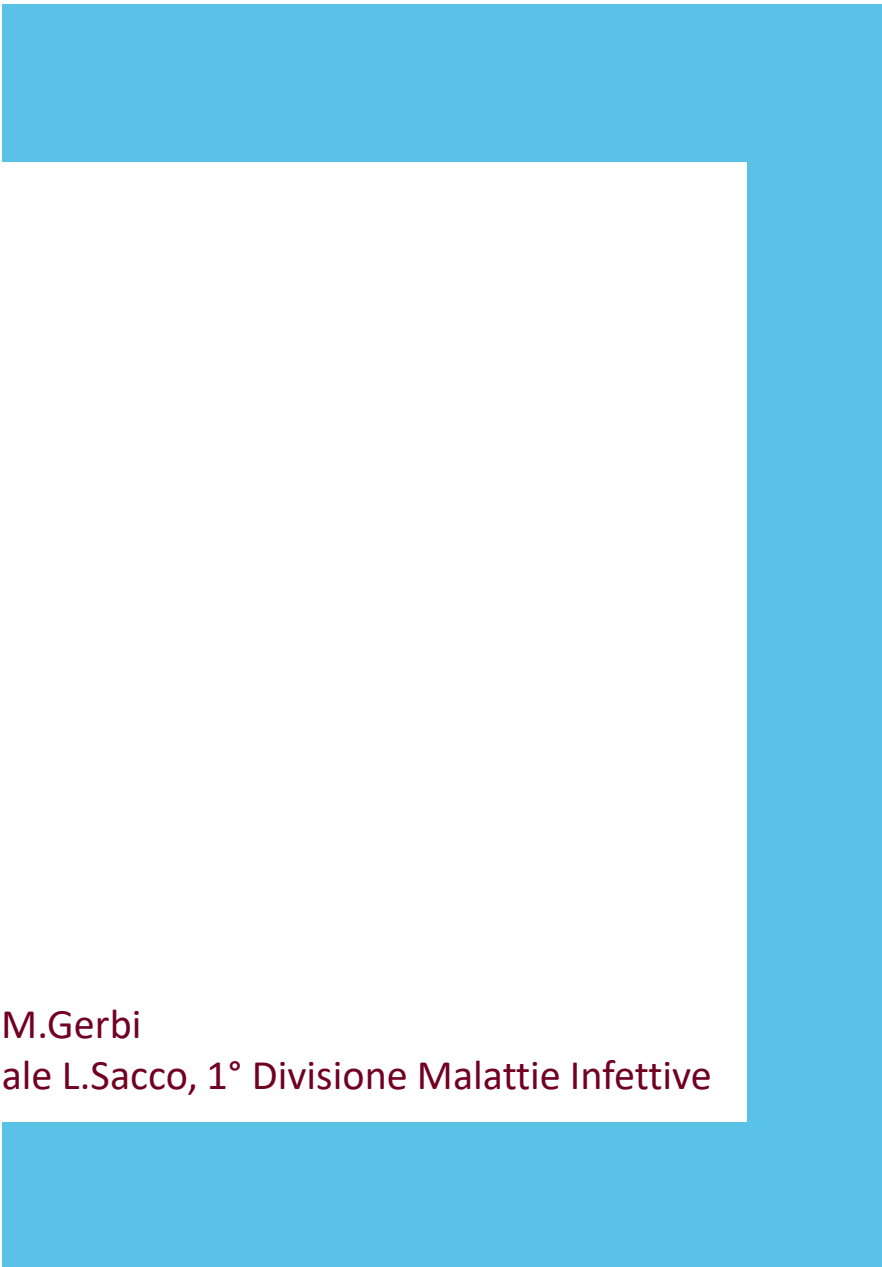


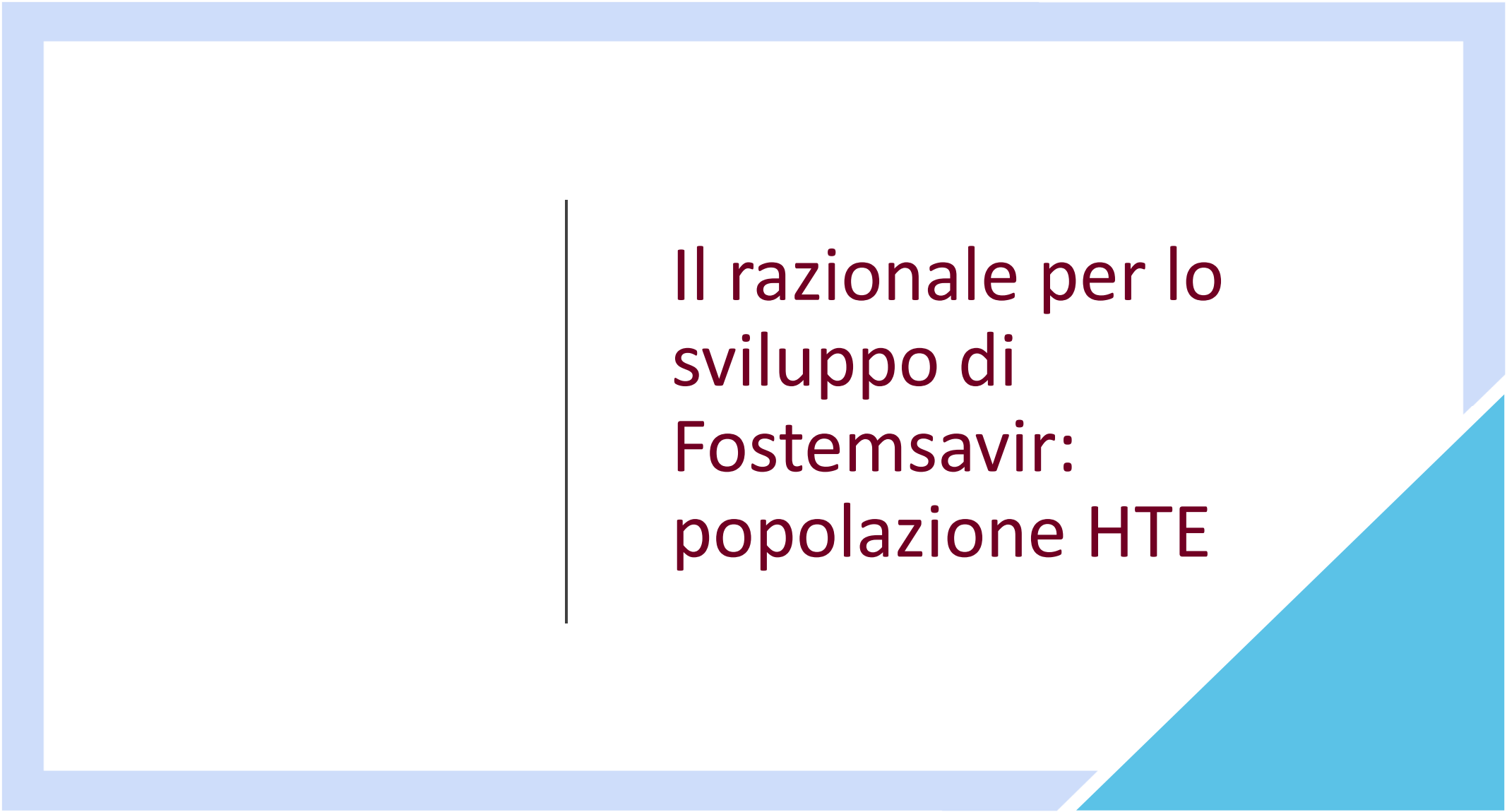


Fostemsavir

Esperienza clinica Ospedale L.Sacco



Dr.ssa M.Gerbi
Ospedale L.Sacco, 1° Divisione Malattie Infettive



Il razionale per lo
sviluppo di
Fostemsavir:
popolazione HTE

HTE

La popolazione **HIV Heavily-Treatment Experienced (HTE)** comprende pazienti in fallimento con terapie di salvataggio, pazienti a rischio di evoluzione e di fallimento per diverse cause e con un limitato numero di opzioni terapeutiche.

Le stime della prevalenza dell'HTE, basate sulla storia ART di un individuo, vanno dal **5 al 10%** del PLWH¹

1. Pelchen-Matthews A, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2021;87:806–17

HTE

Popolazione ristretta ma elevati bisogni medici non soddisfatti:

Alto tasso di resistenza alle terapie disponibili

Alto rischio e rate di AIDS e con i correlati rischi di mortalità/morbilità

Alto tasso di comorbidità e di terapie complesse non HIV-relate

Alto tasso di non aderenza

Alto numero di pregressi regimi e limitate scelte terapeutiche rimanenti (per multiresistenza o intolleranza)



Fostemsavir

Fostemsavir: farmacologia

Profarmaco del **temsavir**

Inibitore dell'attachment (primo e unico della sua classe): lega **gp120** prevenendo il legame con il recettore CD4+. Blocca gp120 nella conformazione chiusa impedendo anche il signalling intracellulare

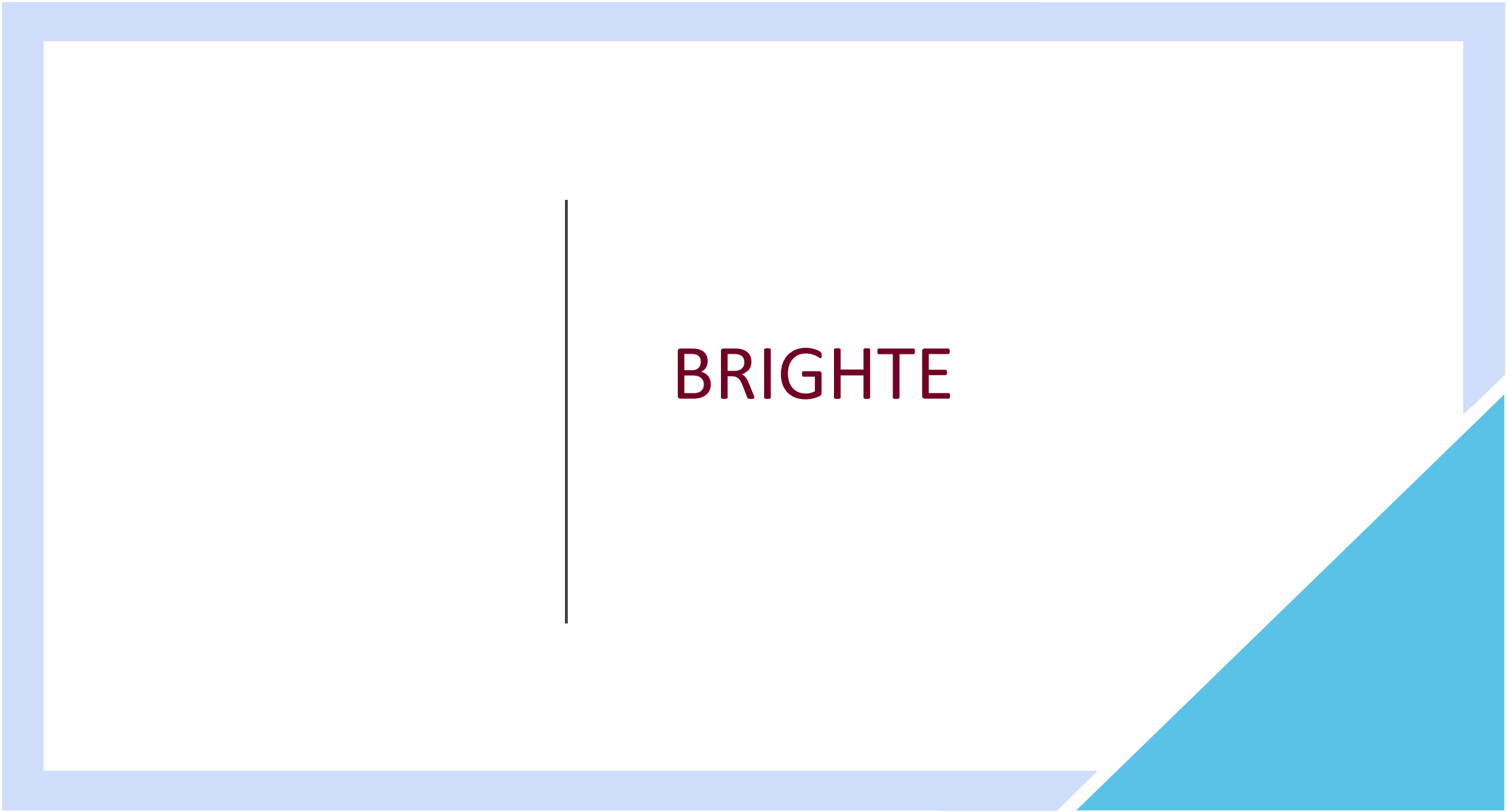
Indipendente dal tropismo R5/X4

Fostemsavir: approvazione EMA



Label, approvazione **febbraio 2021**

Rukobia®, in combinazione con altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti con HIV-1 multi-farmaco resistente per i quali non è possibile costruire un regime soppressivo in altro modo



BRIGHT

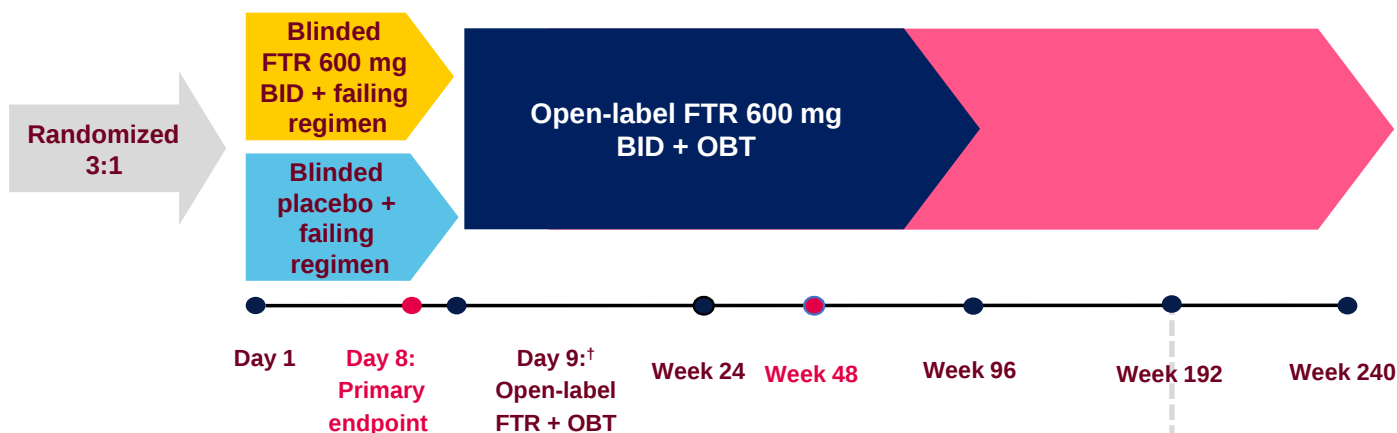
BRIGHTE: Disegno dello studio^{1,2}



Randomized cohort:*

HTE participants failing current regimen with confirmed HIV-1 RNA ≥ 400 c/mL and:

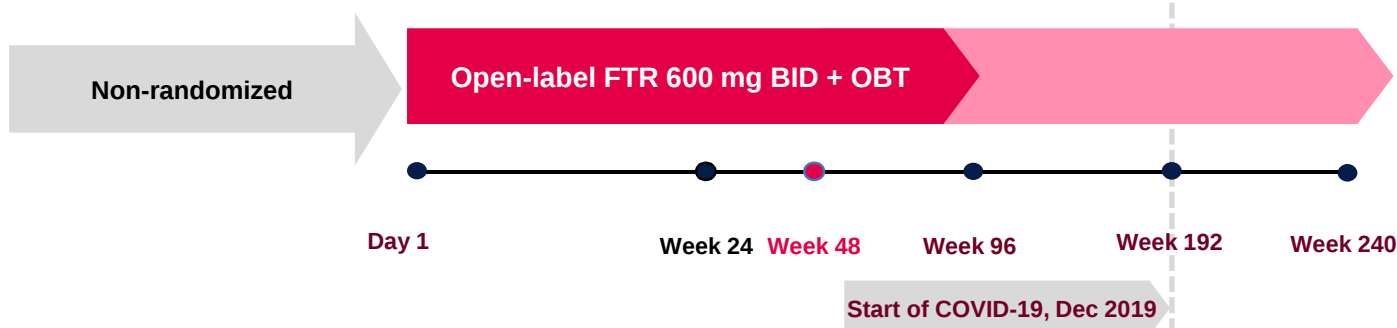
- One or two ARV classes remaining with ≥ 1 approved fully active agent per class
- Unable to construct viable regimen from remaining approved agents



Non-randomized cohort:*

HTE participants failing current regimen with confirmed HIV-1 RNA ≥ 400 c/mL and:

- Zero ARV classes remaining and no remaining approved fully active agents†



*There were no screening of TMR susceptibility criteria

†Measured from the start of open-label FTR 600 mg BID + OBT

‡Use of investigational agents as part of OBT was permitted in the non-randomized cohort only

§The study is expected to be conducted until participants can access FTR through other means (e.g. marketing approval)

1. Kozal M, et al. N Engl J Med 2020;382:1232-43

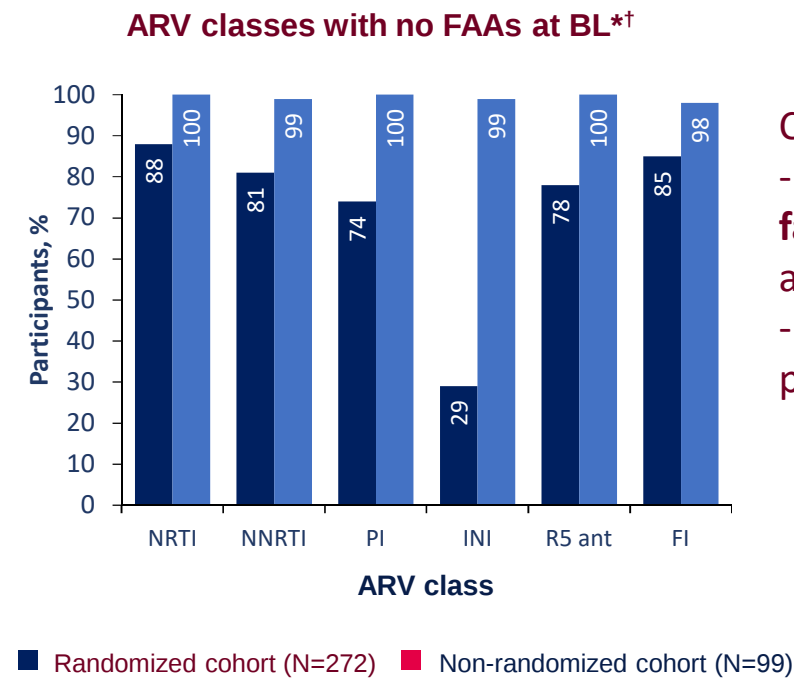
2. Aberg J, et al. IAC 2022. Poster EPB160

BRIGHTE: Caratteristiche al Baseline^{1,2}

Parameter	Randomized cohort			Non-randomized cohort	Total treated participants (N=371)
	Placebo BID (N=69)	FTR 600 mg BID (N=203)	Total (N=272)	FTR 600 mg BID (N=99)	
Age years, median (range)	45 (19–66)	48 (18–73)	48 (18–73)	50 (17–72)	49 (17–73)
<50 years, n (%)	46 (67)	116 (57)	162 (60)	44 (44)	206 (56)
Gender , n (%)					
Male	57 (83)	143 (70)	200 (74)	89 (90)	289 (78)
Race , n (%)					
White	47 (68)	137 (67)	184 (68)	73 (74)	257 (69)
Black/African American	18 (26)	42 (21)	60 (22)	23 (23)	83 (22)
HIV-1 RNA log₁₀ c/mL , median (range)	4.5 (1.6–6.9)	4.7 (1.6–6.4)	4.7 (1.6–6.6)	4.3 (1.6–6.6)	4.6 (3.9–5.30*)
HIV-1 RNA c/mL , n (%)					
<400	7 (10)	14 (7)	21 (8)	5 (5)	26 (7)
400 to <1,000	3 (4)	7 (3)	10 (4)	4 (4)	14 (4)
1,000 to <100,000	35 (51)	126 (62)	161 (59)	75 (76)	236 (64)
≥100,000	24 (35)	56 (28)	80 (29)	15 (15)	95 (26)
CD4+ T-cells/μL , median (range)	100 (0–915)	99 (0–1,160)	99 (0–1,160)	41 (0–641)	80 (11–202*)
CD4+ T-cells/μL , n (%)					
<20	17 (25)	55 (27)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
20 to <50	6 (9)	19 (9)	25 (9)	14 (14)	39 (11)
50 to <200	26 (38)	76 (37)	102 (38)	25 (25)	127 (34)
200 to <500	16 (23)	42 (21)	58 (21)	18 (18)	76 (20)
≥500	4 (6)	11 (5)	15 (6)	2 (2)	17 (5)

1. Kozal M, et al. N Engl J Med 2020;382:1232–43
2. Lataillade M, et al. Lancet HIV 2020;7:e740–51

BRIGHTE: resistenze al Baseline



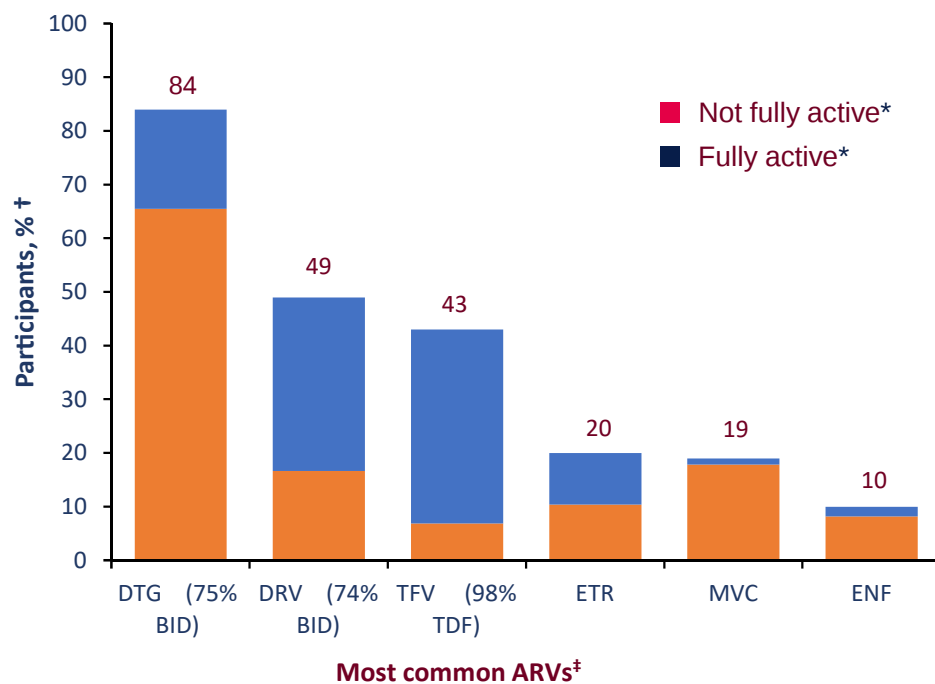
Corte randomizzata:

- 52% dei pazienti ha ricevuto **un farmaco** pienamente attivo di accompagnamento
- 42% hanno ricevuto **due farmaci** pienamente attivi

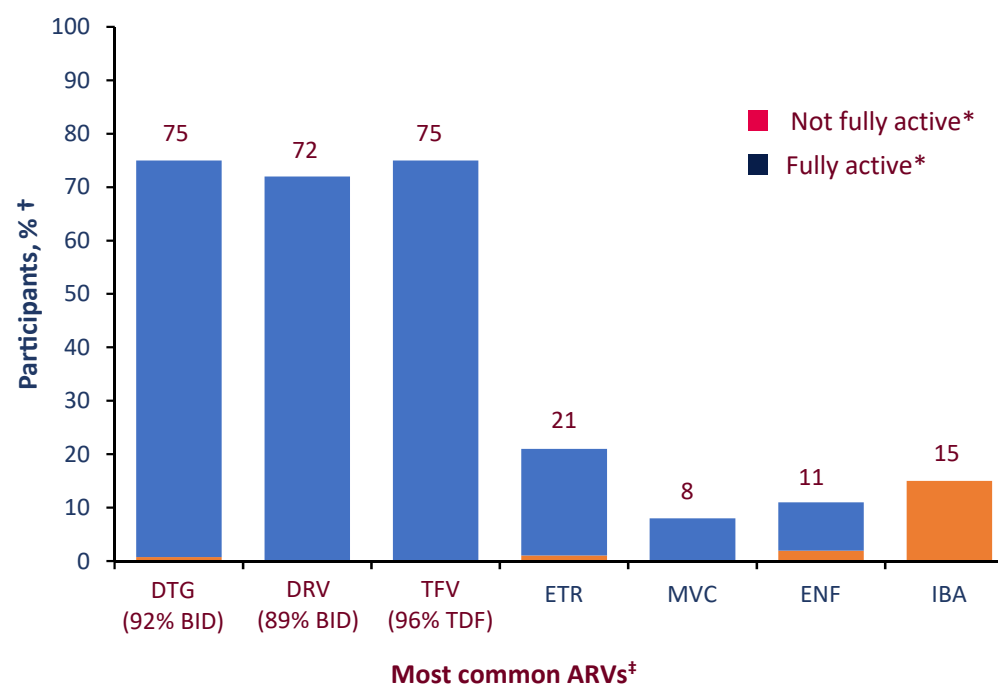
*Ibalizumab was not approved when this study was initiated; †Proportions of participants for whom there were no remaining fully active and approved antiretroviral agents within the indicated class based on the screening criteria of activity (per screening and historical resistance measures) and availability (tolerability, contraindications, and, in the case of enfuvirtide only, willingness to receive an injectable)

BRIGHTE: background therapy

Randomized cohort (N=272)



Non-randomized cohort (N=99)



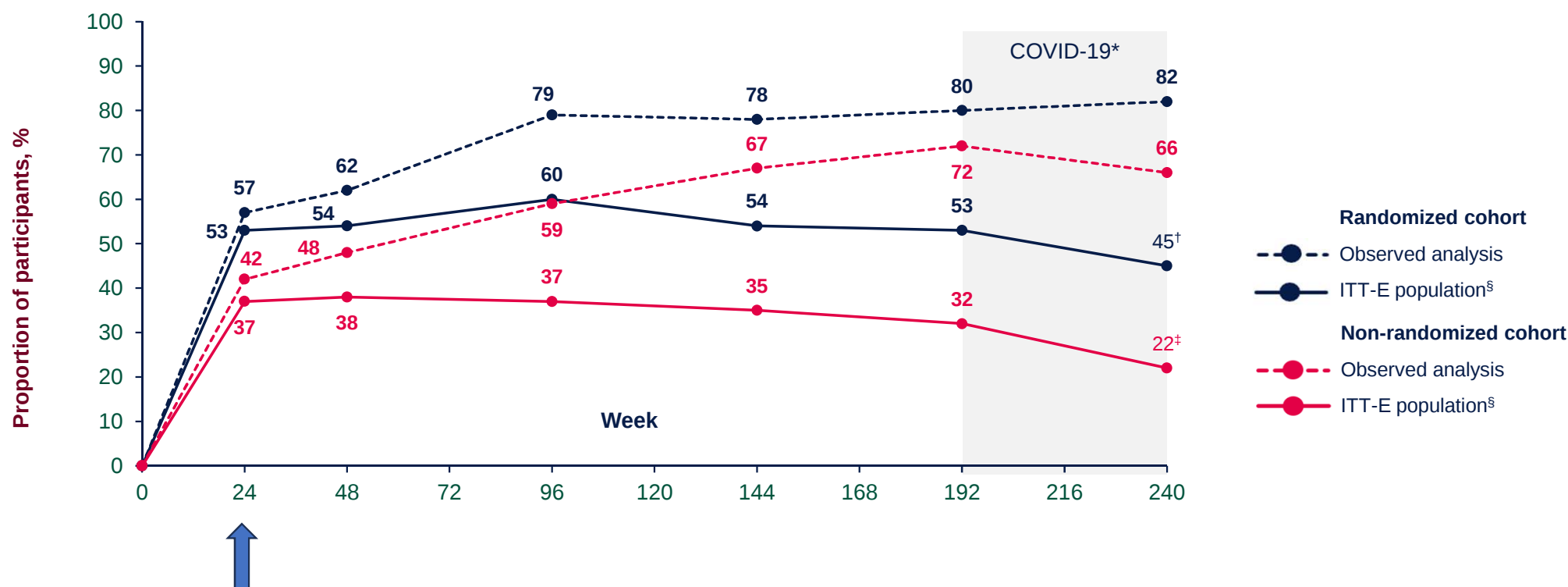
*Based on the screening criteria of activity (per screening and historical resistance measures) and availability (tolerability, contraindications, and, in the case of enfuvirtide only, willingness to receive an injectable)

†Numbers at the top of the bars show the percent of all participants in the cohort who included the ARV in their OBT

‡ARVs that were included in the OBT for at least 10% of study participants in either cohort

ENF, enfuvirtide; TFV, tenofovir

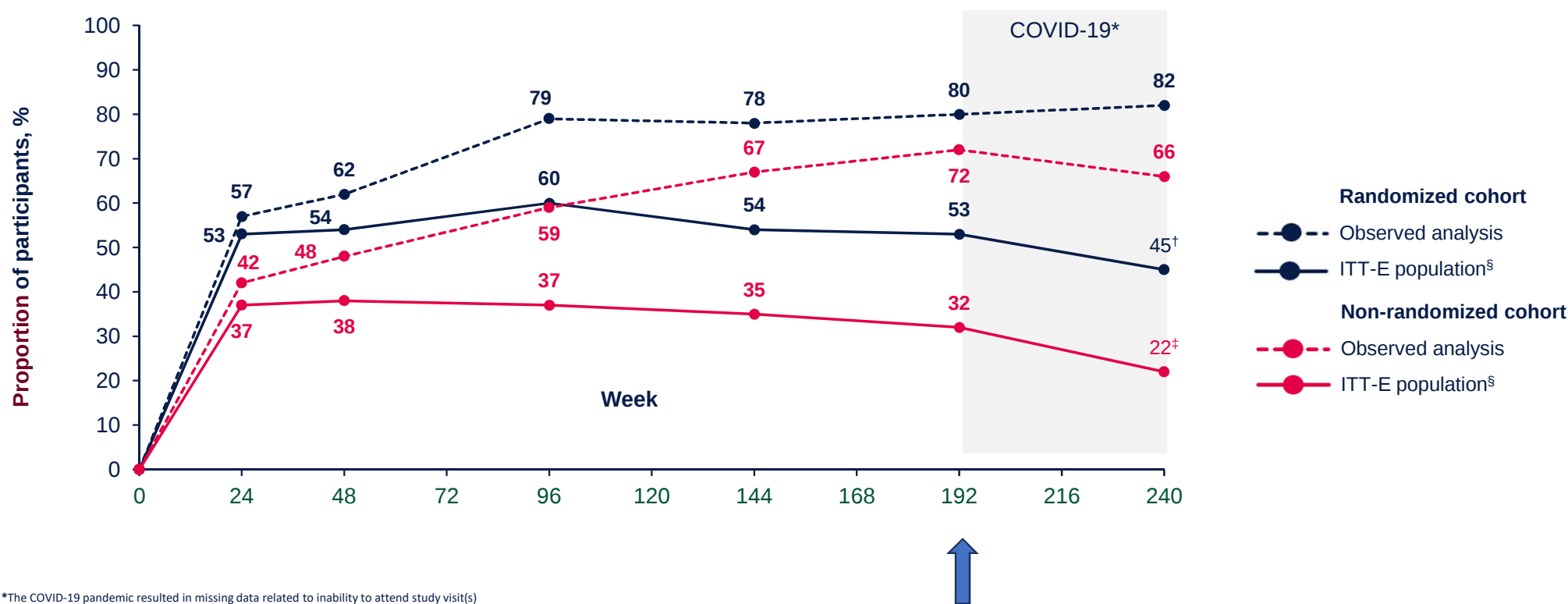
BRIGHTE: HIV-1 RNA <40 cp/mL ITT-E Snapshot Analysis e Observed Analysis - 24w



*The COVID-19 pandemic resulted in missing data related to inability to attend study visit(s)

[†]ITT-E population, N=267; [‡]ITT-E population, N=92; [§]ITT-E participants without an HIV-1 RNA value at the relevant time point or those who changed OBT due to lack of efficacy up to each time point counted as failures

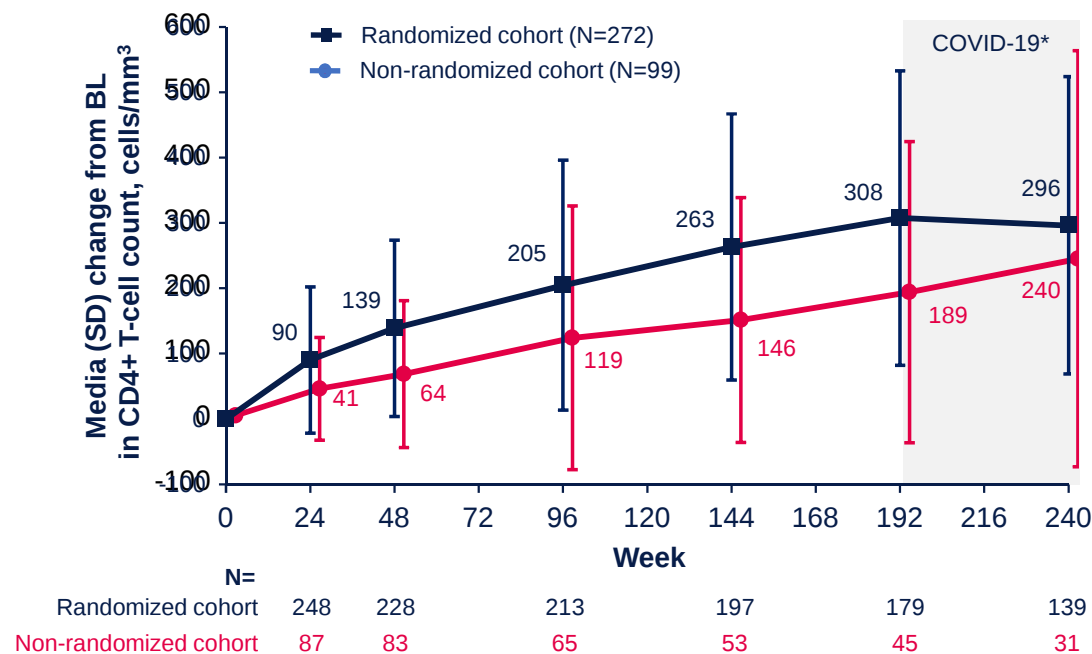
BRIGHTE: HIV-1 RNA <40 c/mL ITT-E Snapshot Analysis e Observed Analysis-192w



*The COVID-19 pandemic resulted in missing data related to inability to attend study visit(s)
[†]ITT-E population, N=267; [‡]ITT-E population, N=92; [§]ITT-E participants without an HIV-1 RNA value at the relevant time point or those who changed OBT due to lack of efficacy up to each time point counted as failures

BRIGHTE: variazioni della conta CD4+

Variazioni nella conta di CD4+ (**Media**) rispetto al baseline



*The COVID-19 pandemic resulted in missing data related to inability to attend study visit(s)

BRIGHTE: sicurezza e tollerabilità

Principali **effetti collaterali**:

- gastrointestinali (nausea, diarrea)
- cefalea

Gli eventi avversi più severi, che si sono verificati nella popolazione più compromessa, e la causa più frequente di mortalità sono state le infezioni opportunistiche AIDS relate.



Ospedale L.
Sacco

La nostra esperienza: Ospedale L.Sacco

5/5974 pazienti (0.084%)

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3
Età, anni	54	58	45
Genere	F	M	F
Razza	Caucasica	Caucasica	Latina
Anni sieropositività	30	35	24
HIV RNA zenith (cp/mL)	43.001	900.000	447.737
CD4+ nadir (/mmc)	118	40	302
Storia di AIDS	No	Si	No
Anni di ARV	29	24	24
N° di fallimenti terapeutici	6	9	4
N° farmaci pienamente attivi	1	4	1
N° farmaci parzialmente attivi (Stanford score <60)	5	3	3



La nostra esperienza: Ospedale L.Sacco

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3
HIV RNA switch (cp/mL)	922	90	202
CD4+ switch (/mmc)	1043	566	899
CD4+ switch (%)	34	33,7	37,6
Farmaci di accompagnamento pienamente attivi	1	0	0
Farmaci di accompagnamento parzialmente attivi	1	0	2
HIV RNA 12w (cp/mL)	<20 NR	20	<20 NR
CD4+ 12w (/mmc)	1003	675	1021
CD4+ 12w (%)	35	35	39,4
HIV RNA ultimo follow up (cp/mL)		<20 NR (24w)	40 (39w)
CD4+ ultimo follow up (/mmc)		614 (24w)	864 (39w)
CD4+ ultimo follow up (%)		37 (24w)	40 (39w)

Conclusioni



- Alcuni farmaci in commercio negli ultimi anni hanno permesso di controllare una buona parte di pazienti HTE, Fostemsavir si propone come opportunità per la frazione instabile di HTE.
- Ipotizzabile eventuale inizio di regimi alternativi anche in casi di viremie basse per evitare la progressione.
- Fostemsavir è attualmente una valida possibilità per questi pazienti ottenendo una soppressione virologica in $> 50\%$.