

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

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI BOCEPREVIR ATC J05AE12 (VICTRELIS®)

Presentata da: Dr. Francesco Bandiera – UOC MEDICINA INTERNA ASL 1 SASSARI

In data: dicembre 2012

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Trattamento di pazienti adulti con infezione di HCV GENOTIPO 1”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il virus dell'epatite C, un piccolo virus appartenente alla famiglia dei Flaviviridae, genere *Hepacivirus*, è stato identificato nel 1989 ed è stato riconosciuto essere il principale responsabile delle epatiti che venivano precedentemente definite *non-A non-B*.

L'HCV è costituito da una particella sferica, provvista di un rivestimento esterno di circa 50 nm di diametro. Il genoma virale è costituito da una molecola di RNA lineare ad elica singola, con polarità positiva di circa 9,5 kb, che è in grado di codificare la sintesi di *proteine strutturali* (una proteina del nucleocapside e due proteine del rivestimento esterno) e di *proteine non-strutturali*, importanti per la replicazione virale (includono una proteasi virale, una elicasi e una RNA-polimerasi RNA-dipendente).

La caratteristica forse più importante dell'HCV è la grande variabilità della sequenza genomica. Proprio sulla base di questa eterogeneità genetica, gli isolati virali che maggiormente differiscono nella sequenza genomica sono stati suddivisi in "tipi", o *genotipi*. All'interno di ogni genotipo sono stati successivamente raggruppati i virus isolati che, pur tra loro differenti nella sequenza genomica, non lo erano in grado tale da suggerire l'opportunità di una classificazione in un genotipo ulteriore; essi sono stati quindi raggruppati in numerosi "sottotipi". Secondo la classificazione proposta da Simmonds nel 1993, i diversi isolati di HCV dovrebbero essere compresi in uno dei sei genotipi (indicati con numeri arabi) che sono stati individuati e, all'interno di ciascun genotipo, in uno dei diversi sottotipi (indicati con lettere, minuscole, dell'alfabeto). Finora sono state identificate 6 varianti (genotipi) del virus dell'epatite C (numerate da 1 a 6); i sottotipi sono più di 90.

I 6 genotipi del virus dell'epatite C sono distribuiti nel mondo in modo variegato, e il genotipo 1 risulta essere la variante prevalente. In particolar modo la variante 1a del virus è diffusa in modo particolare nel Nord America, mentre la variante 1b è particolarmente diffusa nel continente europeo.

La variante 2 è diffusa in Estremo Oriente, la variante 3 è diffusa nell'Asia centrale (in particolar modo in India), la variante 4 è diffusa in Africa e in Medio Oriente, la variante 5 è diffusa nell'Africa meridionale, mentre la variante 6 nell'Asia sudorientale. Nel nostro Paese il genotipo che si riscontra con più frequenza è l'1b (55% dei casi), seguito rispettivamente dai genotipi 2, 3 e 4.

Da un punto di vista clinico, i genotipi 1a, 1b e 4 sembrano essere meno responsivi alla terapia con interferone, ma non è chiara la loro associazione con una diversa severità della malattia.

La conseguenza dell'eterogeneità genica dell'HCV e della sua capacità di mutazione genetica e quindi fenotipica sono probabilmente alla base dell'elevata frequenza di cronicizzazione dell'infezione (il virus sfugge al sistema immunitario dell'ospite), della possibile reinfezione anche con ceppi virali di genotipo diverso, della non

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

soddisfacente efficacia della terapia con interferone e, da ultimo, ma non per questo meno importante, della difficoltà di allestire vaccini.

La trasmissione del virus dell'epatite C avviene prevalentemente per via ematica; il contagio per via sessuale è raro, ma le probabilità non sono comunque nulle.

Generalmente l'epatite C decorre in modo asintomatico, ma la sua cronicizzazione può condurre a un quadro di cirrosi epatica, con successivo sviluppo di varici gastriche ed esofagee, insufficienza epatica ed epatocarcinoma. In base a stime recenti, le persone affette da epatite C nel mondo sono circa 170 milioni; si stima inoltre che, sempre a livello mondiale, l'epatite C rappresenti l'agente eziologico nel 27% dei casi di cirrosi epatica e del 25% dei casi di tumore del fegato.

L'epatite C, con 4 milioni di individui infetti negli Stati Uniti d'America e più di 1 milione in Italia, è quindi diventata anche nel mondo occidentale una delle più diffuse ed importanti cause di malattia cronica del fegato

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) raccomanda sia boceprevir che telaprevir, in combinazione con peginterferon alfa e ribavirin, nell'epatite C (HCV) causata dal virus del genotipo 1 ma non nel caso di genotipi 2 o 3.

Il boceprevir è un'alternativa al telaprevir, altro inibitore della proteasi NS3/4A ma contrariamente a quest'ultimo richiede un periodo di lead-in di 4 settimane.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Boceprevir è indicato per il trattamento dell'infezione da epatite C cronica (CHC) di genotipo 1, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, in pazienti adulti con malattia epatica compensata che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto a precedente terapia.

CLASSE A/PHT, RNRL

Posologia

800MG tre volte die ai pasti fino a massimo 2400mg per non meno di 48 settimane.

Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuate dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia e che costituiscono parte integrante della presente determinazione.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Due studi randomizzati in doppio cieco controllati vs placebo di fase 3 hanno dimostrato che il boceprevir associato a peginterferon alfa 2b e ribavirina migliorano la risposta virologica in adulti con epatite C cronica (da virus del genotipo 1) precedentemente non trattati (SPRINT-2 trial; n=1097) (Poordad et al, 2011), o trattati con peginterferon alfa 2b e ribavirina ma senza successo (RESPOND-2 trial; n=413) (Bacon et al, 2011).

Non è stata dimostrata l'efficacia del trattamento in pazienti che hanno precedentemente fallito il trattamento con

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

boceprevir o con altri inibitori della proteasi NS3/4A del virus dell'epatite C.

La sicurezza e l'efficacia di boceprevir sono stati stabiliti in pazienti con cirrosi decompensata, in pazienti con coinfezione HIV, in pazienti con coinfezione con il virus dell'epatite B, o nel caso di soggetti trapiantati di fegato o altri organi.

Nello studio SPRINT-2 la popolazione arruolata comprendeva pazienti adulti mai trattati precedentemente affetti da HCV con livelli di HCV-RNA rilevabili (10,000 Unità Internazionali/mL o superiori); soggetti di colore e "non di colore" (auto-identificati) sono stati arruolati separatamente in due coorti. Dopo un periodo di lead-in di 4 settimane in aperto dove i pazienti hanno ricevuto peginterferone 1.5 mcg/kg settimanali e ribavirina orale (dosaggio da 600 a 1400 mg/die in base al peso diviso in due somministrazioni giornaliere), i pazienti sono stati randomizzati tra tre gruppi di trattamento:

GRUPPO 1: boceprevir 800 mg 3 volte al dì per 24 settimane con aggiustamenti in base a risposta precoce o tardiva (n=368; età media 50 anni),

GRUPPO 2: boceprevir 800 mg 3 volte al dì per 44 settimane (n=366; età media 49 anni),

GRUPPO 3: trattamento con peginterferon e ribavirin associato a placebo per 48 settimane (gruppo di controllo; n=363; età media, 49 anni).

Nel GRUPPO 1 i soggetti che hanno risposto precocemente (HCV-RNA non rilevabile alla settimana 8) e negativi alla 24 settimana, hanno interrotto la terapia e sono stati avviati al follow-up; i soggetti che hanno risposto tardivamente (HCV-RNA rilevabile alla settimana 8 o altri tempi successivi, ma negativi alla settimana 24) sono stati switchati al placebo (in cieco) alla settimana 28 e hanno continuato peginterferon-ribavirin per 48 settimane.

Il trattamento è stato interrotto in tutti i pazienti che alla 24 settimana presentavano livelli rilevabili di HCV-RNA. L'analisi di tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di boceprevir ha mostrato che la SVR (risposta virologica sostenuta) (HCV-RNA non rilevabile, ovvero <25 UI/mL, alla settimana di follow-up 24) è superiore nel GRUPPO 1 e nel GRUPPO 2 rispetto al GRUPPO 3 (63% e 66%, rispettivamente vs 38%; $p < 0.001$).

Inoltre, la proporzione di pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento e con HCV-RNA rilevabile (≥ 25 UI/mL) alla fine del follow-up tra i pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento e non mancanti tra i dati del follow up è circa 2,5 volte inferiore nei gruppi co-trattati con boceprevir rispetto al trattamento con i soli peginterferon-ribavirin (9% vs 9% vs 22%, nei gruppi 1, 2, e 3, rispettivamente; $p < 0.001$).

Nella coorte dei "non di colore" (n=940), la frequenza di SVR è stata del 67% e 68% nei GRUPPI 1 e 2, rispettivamente, in confronto al 40% nel GRUPPO 3 ($p < 0.001$); i tassi di SVR nella coorte "di colore" (n=159) è stata del 42% ($p = 0.004$) e del 53% ($p = 0.04$) nei GRUPPI 1 e 2, rispettivamente, in confronto con il 23% del GRUPPO 3.

In tutti i bracci di trattamento, nessuna differenza significativa in SVR è stata osservata in pazienti con un punteggio di fibrosi Metavir di base di 3 (senza cirrosi) o di 4 (cirrosi).

La responsività all'Interferone (decremento di $\log_{10} \geq 1$ nel carico virale alla settimana 4) è un forte predittore SVR (OR 9; IC 95% 6.3-12.8; $p < 0.001$). Gli eventi avversi più comuni riportati nel 35% nei gruppi dei trattati

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

boceprevir è stata fatica, nausea, mal di testa. L' anemia è maggiormente presente nei trattati con boceprevir rispetto al controllo, portando alla riduzione della dose nel 21% dei trattati con boceprevir (Poordad et al, 2011)

Nello studio RESPOND-2 (Re-treatment with HCV Serine Protease Inhibitor Boceprevir and PegIntron/Rebetol 2) di fase 3 randomizzato, controllato e in doppio cieco è stato dimostrato che l'associazione di boceprevir a peginterferon alfa 2b e ribavirina migliora significativamente la risposta virologica in 403 adulti con infezione da virus HCV genotipo 1, che precedentemente avevano fallito il trattamento con peginterferon-ribavirin. Il fallimento del precedente trattamento è definito come riduzione del carico di HCV-RNA 2-log(10) o superiore alla settimana 12, ma non raggiungevano una risposta sierologica sostenuta (SVR) (risposta parziale) o HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento con la conseguenza di HCV-RNA plasmatico rilevabile (relapsers). Dopo 4 settimane di lead-in, in aperto dove i pazienti hanno ricevuto peginterferone (1.5 mcg/kg settimanali) e ribavirin (600-1400 mg/die in base al peso) i pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi di trattamento:

GRUPPO 1: boceprevir 800 mg 3 volte al giorno per 32 settimane con aggiustamento in base alla risposta precoce o tardiva (n=162; età media 52.9 anni),

GRUPPO 2: boceprevir per 44 settimane (n=161; età media 52.3 anni),

GRUPPO 3 peginterferon-ribavirin (associati al placebo-matched al posto di boceprevir) per 48 settimane (n=80; età media 52.9 anni).

Nel gruppo 1, i soggetti che rispondono precocemente (HCV-RNA non rilevabile alla settimana di trattamento 8), che proseguono fino alla settimana 12, completano la terapia fino alla settimana 36; i soggetti che rispondono tardivamente (HCV-RNA rilevabile alla settimana 8, ma non rilevabile alla 12°) sono stati switchati al placebo (in cieco) alla 36 settimana e hanno continuato peginterferon-ribavirin per un totale di 48 settimane. Il trattamento viene interrotto in tutti i pazienti che avevano HCV-RNA rilevabile alla settimana 12. L'analisi di tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del trattamento in studio mostra che la SVR (HCV-RNA non rilevabile ovvero < 25 UI/mL, alla settimana di follow up 24) è significativamente superiore nei gruppi trattati con boceprevir in confronto al GRUPPO 3 (59% e 66%, rispettivamente, vs 21%; p<0.001). Inoltre, la proporzione di pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento, con HCV-RNA rilevabile (≥ 25 UI/mL) alla fine del follow-up tra i pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento e non mancanti tra i dati del follow up era circa 2 volte meno frequente nei gruppi boceprevir rispetto al gruppo 1 (15% e 12% vs 32%, nei gruppi 1, 2, e 3, rispettivamente). La frequenza di SVR nei pazienti che rispondono precocemente alla settimana 8 è stata 46%, 52% e 9% tra i gruppi 1, 2, e 3, rispettivamente, e la risposta precoce è associata con maggiore frequenza di SVR tra tutti i gruppi in studio. Le caratteristiche di base associate in maniera significativa a SVR erano il precedente relapse, il basso carico virale, e la mancanza di cirrosi. Le caratteristiche di base che hanno una grande chance di SVR nel regime del trattamento del gruppo 3 sono state il peso del paziente < 75 kg, ALT elevate, e la cirrosi. La risposta all'Interferon (meno di 1-log(10) UI/mL HCV-RNA alla settimana 4) è stato un predittore SVR. Nel 35% dei pz dei gruppi 1 e 2 sono stati rilevati anemia e nausea (Bacon et al, 2011).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Uno studio di confronto non diretto (nested metanalisi) tra i dati di efficacia ottenuti da boceprevir e telaprevir ha

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

dimostrato che non ci sono differenze tra i dati di efficacia dei due antivirali (Messori et al , 2011).

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Nel trattamento dell'infezione del virus HCV TIPO 1 l'associazione di boceprevir allo standard terapeutico attuale di interferon/ribavirin si è dimostrato più efficace del trattamento con i soli interferon/ribavirin.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI:

Prezzo al 25/12/2012

al pubblico E.4706,64 e al netto degli sconti E.4247,74

ex-factory E. 2851,80 + IVA

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Nel trattamento dell'infezione del virus HCV TIPO 1 l'associazione di boceprevir allo standard terapeutico attuale di interferon/ribavirin si è dimostrato più efficace del trattamento con i soli interferon/ribavirin

9. BIBLIOGRAFIA

1. EPAR EMA.
2. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al: An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011; 54(4):1433-1444.
3. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13):1195-1206.
4. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al: Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13):1207-1217.
5. Messori A, Del Santo F, Maratea D. First-line treatments for hepatitis C: lettera all'editore, Aliment Pharmacol Ther 2011.