

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

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI RILPIVIRINA-TENOFOVIR-EMTRICITABINA ATC J05AR08 (EVIPLERA®)

Presentata da: dott.ssa M. Stella Anna Mura - Resp. Uoc Malattie Infettive - AOU SASSARI

In data marzo 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Trattamento di pazienti adulti con infezione di HIV di tipo 1 in pazienti naive e con carica virale ≤ 100000 copie/ml di HIV1-RNA”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) ha causato oltre 25 milioni di decessi negli ultimi 30 anni ed è considerata una delle maggiori cause di morte per malattie infettive. L'AIDS è causata dal retrovirus dell'immunodeficienza umana (HIV) caratterizzata da due genotipi: HIV-1 e HIV-2.

Hiv-1 è il tipo più comune di virus in Europa, nell'Africa Centrale e negli Stati Uniti. I target principali dell'infezione da HIV sono il Sistema Nervoso Centrale e il Sistema Immunitario.

Il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi del Ministero della Salute indica che nel 2011 sono stati diagnosticati 5,8 nuovi casi di HIV/100000 residenti. Viene stimato che circa il 60% dei nuovi casi diagnosticati manifesta una carica virale ≤ 100000 copie/ml. Il 10% dei pazienti naive è stato contagiato da virus HIV farmaco resistenti o che hanno già almeno una mutazione di resistenza al farmaco. Questi pazienti che hanno più di tre volte la probabilità di sperimentare insuccesso nella terapia, dovrebbero essere sottoposti a un test di resistenza ai farmaci prima del trattamento per determinare quali farmaci antiretrovirali sono efficaci.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La comunità scientifica propone la terapia HAART (terapia antiretrovirale altamente attiva) contro l'infezione da HIV alle persone sieropositive sulla base dei cosiddetti "valori" dei linfociti T CD4+ (cellule del sistema immunitario) e della carica virale (numero di copie per millilitro di sangue). La terapia è in genere composta da più farmaci antiretrovirali, che permettono di ridurre la carica virale e migliorare la situazione immunitaria.

I regimi in singola compressa (Single Tablet Regimen, STR) rappresentano un traguardo importante nella recente storia della terapia antiretrovirale, perchè incrementano l'aderenza del paziente e la persistenza e, di conseguenza, aumenta le probabilità di successo a lungo termine della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART). La riduzione del pill burden e della frequenza delle assunzioni rappresentano, quindi, due fattori determinanti per il successo della HAART.

In seguito alle determinazioni AIFA sono disponibili in Italia per il trattamento dell'infezione da HIV sia il nuovo principio attivo **rilpivirina** (GU n.25 del 30.1.2013), sia la combinazione Rilpivirina Tefonovir e Emtricitabina (GU n.35 del 11.2.2013).

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicato per il trattamento dell'infezione da HIV di genotipo 1 in pazienti adulti che non sono stati trattati in

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

precedenza e con carica virale ≤ 100000 copie/ml DI HIV1-RNA.

CLASSE DI RIMBORSABILITA': H

REGIME DI FORNITURA. RMRL su prescrizione non ripetibile limitata agli specialisti infettivologi

POSOLOGIA: 1cp/die ai pasti.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Gli studi ECHO e THRIVE (Molina et al, Lancet 2011; Cohen et al, Lancet 2011) sono due studi clinici di fase III randomizzati, controllati e in doppio cieco, che hanno confrontato efficacia, sicurezza e tollerabilità di rilpivirina rispetto a efavirenz in più di 1.350 pazienti adulti naïve con infezione da HIV – 1 in oltre 20 Paesi.

Nello studio THRIVE, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere rilpivirina 25 mg una volta al giorno o efavirenz 600 mg una volta al giorno più un regime di background scelto dal medico tra emtricitabina/tenofovir, abacavir/lamivudina oppure zidovudina/lamivudina.

Nell'ECHO, i trattati hanno ricevuto rilpivirina 25 mg o efavirenz 600 mg una volta al giorno, in combinazione con emtricitabina/tenofovir.

L' endpoint primario era la percentuale di pazienti con carica virale inferiore a 50 copie/ml dopo 48 settimane di terapia, in entrambi gli studi, si è dimostrato che rilpivirina ha un'efficacia non inferiore rispetto efavirenz e presenta un miglior profilo di effetti collaterali. L'end point primario è stato raggiunto nell'84,3% dei casi esaminati nel gruppo rilpivirina contro 82,3% nel gruppo efavirenz.

Inoltre tra i pazienti con carica virale di base ≤ 100.000 copie/ml, i casi che alla 48esima settimana hanno raggiunto la non rilevabilità della carica virale sono stati il 90,2% con rilpivirina contro l'83,6% con efavirenz. L'incidenza dei fallimenti virologici è risultata simile nei due gruppi (gruppo rilpivirina 3,8% vs gruppo efavirenz 3,3%).

Il nuovo NNRTI rilpivirina ha dimostrato una migliore tollerabilità rispetto al farmaco di confronto. L'incidenza complessiva degli eventi avversi di grado 2-4 è stata di circa il 16% nel gruppo rilpivirina rispetto al 31% del gruppo efavirenz, con particolare riduzione significativa dell'incidenza di rash, vertigini, insonnia e di anomalie lipidiche di grado 3-4.

Lo studio StaR (single-Tablet Regimen Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir DF is Non-Inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF in ART-Naive Adults) è un trial multicentrico internazionale di fase IIIb, randomizzato e in aperto i cui risultati sono stati presentati all'International Congress on Drug Therapy in HIV Infection tenutosi a Glasgow nel novembre 2012.

Lo studio StaR ha confrontato i due STR tre in uno. In particolare, è stata paragonata l'efficacia della combinazione emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/rilpivirina vs l'efficacia della combinazione emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz. A tal fine sono stati arruolati circa 800 pazienti sieropositivi, mai trattati con antiretrovirali, stratificati in base alla carica virale di partenza (≤ 100.000 o >100.000 copie/ml) ed è stata valutata la performance dei due farmaci nei confronti dell'endpoint primario, ovvero l'efficacia a 48 settimane nell'abbattimento della carica virale al di sotto della soglia di rilevabilità.

Il nuovo STR ha dimostrato di essere non inferiore rispetto al competitor per l'endpoint primario e in particolare

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

ha mostrato un'efficacia significativamente superiore nel sottogruppo di pazienti con viremia inferiore a 100.000 copie/ml, ovvero il gruppo di pazienti per i quali il prodotto ha ottenuto l'indicazione.

Sono risultati simili i due gruppi per i casi di fallimento virologico a 48 settimane (8% contro 6%).

Per quanto riguarda la tollerabilità si evidenzia che la combinazione emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/rilpivirina è significativamente meglio tollerata rispetto a emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz, dimostrando una minore incidenza di eventi avversi psichiatrici e neurologici e un numero inferiore di abbandoni dello studio a causa degli effetti collaterali.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

La nuova combinazione in dose fissa è il secondo regime tre in uno (Single Tablet Regimen - STR) ad arrivare sul mercato. Il primo è stato Atripla®, specialità medicinale contenente efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, riuniti in un'unica compressa.

Il nuovo prodotto rappresenta una nuova opportunità terapeutica per i pazienti perché è la prima combinazione ad essere indicata per il trattamento dei pazienti naïve.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il nuovo STR soddisfa una delle raccomandazioni delle linee guida europee e delle ultime linee guida italiane (edite in luglio 2012), ovvero la differenziazione della terapia per i pazienti naïve con carica virale ≤ 100 mila copie/ml di HIV-1 RNA rispetto a quella per i pazienti con infezione più avanzata e carica virale molto elevata.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

<u>Principio attivo</u>	<u>Specialità medicinale</u>	<u>al pubblico</u>	<u>ex-factory</u>	<u>Massimo di cessione alle strutture pubbliche*</u>
Rilpivirina-Tefonovir-Emtricitabina	EVIPLERA 30 cpr 245 mg – 200 mg – 25 mg	€ 1.085,03	€ 657,44+ IVA	€ 591,69 + IVA
Emtricitabina-Tefonovir-Efavirenz	ATRIPLA 30 cpr riv600+200+245mg	€ 1.201,5	€ 657,02+ IVA	€ 625,48 + IVA
Confronto costi delle specialità contenenti i singoli principi attivi				
Tefonovir	VIREAD 245mg 30cp	€ 415,57	€ 251,80	€ 251,8 +IVA

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

Emtricitabina	EMTRIVA 1blist 30cps 200mg	€ 266,54	€ 151,50	€ 146,8+IVA
Rilpivirina	EDURANT 25mg 30C	€ 407,31	€ 246,80	€ 209,78+IVA
TOTALE		€ 1.089,42	€ 550,1	€ 608,38 + IVA
Confronto costi delle specialità contenenti l'associazione a due + singolo principio attivo				
Emtricitabina/ Tenofovir	TRUVADA 30CPR RIV 200MG/245Mg	€ 713,39	€ 432,25	€ 398,97 + IVA
Rilpivirina	EDURAN 25MG 30CP	€ 407,31	€ 246,80	€ 209,78+IVA
TOTALE		€ 1.120,7	€ 679.05	€ 608,75 + IVA

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

L'associazione emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/rilpivirina ha dimostrato la non inferiorità rispetto al competitor e in particolare ha mostrato un'efficacia significativamente superiore nel sottogruppo di pazienti con viremia inferiore a 100.000 copie/ml. Inoltre ha dimostrato un profilo di tollerabilità e sicurezza superiore.

9. BIBLIOGRAFIA

1. EPAR
2. Cohen CJ et al, Lancet 378:229-237, 2011.
3. Molina JM et al, Lancet 378:238-246, 2011.