

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI RALTEGRAVIR ATC J05AX08 (Isentress®)

Presentata da Commissione Terapeutica Provinciale Sassari

In data novembre 2008

Per le seguenti motivazioni:

Trattamento dell'infezione da HIV-1 in associazione con altri medicinali antiretrovirali, in pazienti adulti già trattati con evidenza di replicazione del virus nonostante la migliore terapia in corso (OBT)

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il virus di tipo 1 dell'immunodeficienza umana (HIV-1) è l'agente eziologico della Sindrome da Immunodeficienza acquisita (AIDS). I virus dell'immunodeficienza umana (HIV) sono del genere lentivirus, retrovirus evoluti che causano un'infezione cronica con esordio graduale dei sintomi clinici. Al contrario degli herpesvirus, i lentivirus si replicano costantemente dopo l'infezione e anche se alcune cellule infettate possono ospitare per anni virus non replicanti, ma infettivi, generalmente non ci sono dei veri e propri periodi di latenza. L'uomo e lo scimpanzé sono gli unici ospiti per questi virus. La maggior parte delle epidemie è causata dall'HIV-1 mentre la distribuzione dell'HIV-2, strettamente correlato all'HIV-1, è concentrata nell'Africa occidentale. Il tropismo del virus è controllato dalla proteina dell'envelope (doppio strato lipidico che avvolge il nucleo capsidico) gp160. Il bersaglio principale per il legame è il recettore CD4 presente su linfociti e sui macrofagi. La penetrazione nelle cellule ospiti richiede anche il legame con un co-recettore, generalmente il recettore delle chemochine CCR5 o il CXCR4. La maggior parte degli individui infetti presenta il virus con tropismo per CCR5; il cambiamento da CCR5 a CXCR4 è associato a progressione della malattia.

Il dominio gp41 di env controlla la fusione del doppio strato lipidico del virus con quello della cellula ospite; quindi l'RNA virale entra nel citoplasma dove viene replicato in una molecola ibrida RNA-DNA a breve vita. L'RNA originale viene degradato dalla RNasi H formando una copia completa a doppio filamento del DNA virale. Il DNA virale viene quindi trasportato nel nucleo dove grazie all'azione dell'integrasi virale, si integra in un cromosoma della cellula ospite.

Subito dopo l'infezione vi è un rapido aumento della replicazione virale, con un picco dopo 2-4 settimane, associato a una caduta provvisoria del numero di linfociti T CD4 (helper). Segue una diminuzione del numero di virioni ad uno stato stazionario. Infine si verifica una costante diminuzione del numero di linfociti T CD4 e un aumento della concentrazione sierica di HIV-RNA. L'infezione causata da HIV-1 persiste per tutta la vita, con un'elevata replicazione virale; la grave depressione del sistema immunitario rende il paziente suscettibile ad infezioni opportunistiche e neoplasie maligne.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

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

Lo scopo della terapia antiretrovirale è quello di inibire la replicazione virale il più possibile e il più a lungo possibile. I parametri che vengono monitorati per valutare il successo della terapia sono la viremia e la conta dei CD4. Lo scopo della terapia è quello di diminuire la viremia al disotto del limite rilevabile dai test diagnostici in commercio (<40-75 copie/ml) e indurre un aumento della conta dei CD4 di 50-150 cellule/mm³ per anno.

Attualmente lo standard nei pazienti naive è la Terapia combinata ad alta attività (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) che comprende due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) in associazione con un inibitore della proteasi (IP) o un inibitore non nucleotidico della trascrittasi inversa (NNRTI). Combinazioni con quattro farmaci sono riservate in pazienti già trattati che albergano virus resistenti.

Purtroppo nonostante l'introduzione dell'HAART abbia migliorato la prognosi dei pazienti con infezione da HIV, in numerosi casi gli effetti tossici non consentono il proseguo della terapia e vi sono varie forme di resistenza. Per questo motivo la ricerca si è rivolta verso farmaci che presentassero un nuovo meccanismo d'azione, così da avere ulteriori possibilità terapeutiche per i pazienti nei quali la terapia ha fallito.

Le nuove classi di farmaci comprendono gli inibitori del legame con il recettore CCR5 (Maraviroc), gli inibitori di fusione (Enfuvirtide) e gli inibitori dell'integrasi come il Raltegravir. Ovviamente l'uso di questi nuovi farmaci è riservato a pazienti già trattati con tutte le classi di farmaci, in caso di fallimento terapeutico.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Raltegravir è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) in pazienti adulti.

Somministrazione

Adulti

Il dosaggio raccomandato di RALTEGRAVIR è di 400 mg, due volte al giorno, con o senza cibo. L'effetto del cibo sull'assorbimento di raltegravir è incerto. Non è raccomandato masticare, frantumare o dividere le compresse.

Anziani

Ci sono informazioni limitate sull'uso di RALTEGRAVIR nell'anziano. Di conseguenza, RALTEGRAVIR deve essere usato con cautela in questa popolazione.

Bambini ed adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di RALTEGRAVIR non è stata stabilita nei pazienti di età inferiore a 16 anni.

Compromissione renale

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con compromissione renale

Compromissione epatica

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario nei pazienti con compromissione epatica lieve-moderata. La sicurezza e l'efficacia di RALTEGRAVIR non è stata stabilita nei pazienti con disturbi epatici di base severi. Di conseguenza, RALTEGRAVIR deve essere usato con cautela in pazienti con grave compromissione epatica

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Efficacia di RALTEGRAVIR in pazienti con esperienza di trattamento.

Con BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 (studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, attualmente in corso) vengono valutate la sicurezza e l'attività antiretrovirale di RALTEGRAVIR 400 mg b.i.d. vs placebo in associazione con una terapia di base ottimizzata (OBT), in pazienti infettati da HIV, di età superiore o uguale a 16 anni, con resistenza documentata ad almeno un farmaco di ciascuna delle tre classi di terapie antiretrovirali (NRTI, NNRTI, PI). Prima della randomizzazione, l'OBT era stata impostata dal ricercatore sulla base dell'anamnesi dei trattamenti precedenti effettuati dal paziente, così come sui test di resistenza virale genotipica e fenotipica al basale.

I dati demografici dei pazienti (sesso, età e razza) e le caratteristiche al basale erano confrontabili fra i due gruppi, RALTEGRAVIR 400 mg b.i.d. e placebo. I pazienti avevano una precedente esposizione ad un numero mediano di 12 trattamenti antiretrovirali per una durata mediana di 10 anni. Nell'OBT è stato usato un numero mediano di 4 ART.

Risultati dell'analisi a 48 settimane

Gli esiti durevoli a 48 settimane dei pazienti trattati con il dosaggio raccomandato di RALTEGRAVIR 400 mg b.i.d. relativi agli studi BENCHMRK 1 e BENCHMRK 2 valutati globalmente sono mostrati nella tabella 2.

In uno studio clinico randomizzato in aperto, 170 pazienti con infezione da HIV-1 resistente a più farmaci e con livelli plasmatici di HIV-1 RNA <400 copie/ml che assumevano un regime a base di enfuvirtide, sono stati randomizzati 1:1 al mantenimento con il regime a base di enfuvirtide o al passaggio al raltegravir.

L'end-point primario era la proporzione di pazienti con fallimento virologico (definito come HIV-1 RNA \geq 400 copie/ml) durante le 24 settimane dello studio.

End-points secondari comprendevano la proporzione di pazienti con carica virale <50 e <400 copie/ml, cambiamenti nella conta basale dei CD4, la proporzione di pazienti che andavano incontro a eventi clinici tipici dell'AIDS e a morte, la proporzione di pazienti che interrompeva il trattamento in uno dei due bracci.

Gli end points di sicurezza comprendevano la proporzione di pazienti con reazioni avverse di grado da 1 a 4 e anomalie dei parametri di laboratorio.

1 paziente venne escluso dall'analisi prima dell'inizio del trattamento; dei 169 pazienti restanti 1, nel braccio con raltegravir, ha interrotto lo studio.

Il passaggio al raltegravir non era inferiore al mantenimento con enfuvirtide: fallimento virologico 1,2% in entrambi i bracci (ossia 1 paziente per braccio); dopo 24 settimane 88% dei pazienti trattati con enfuvirtide e l'89% di quelli trattati con raltegravir avevano la viremia <50 copie/ml). L'incremento medio della conta dei CD4 è stato di +15 e +11 cellule/ μ l nel braccio con enfuvirtide e in quello con raltegravir, rispettivamente. Nessun paziente ha mostrato una progressione verso l'AIDS e solo 5 (4 nel braccio raltegravir e 1 nel braccio enfuvirtide) hanno avuto infezioni minori HIV-1 correlate.

Non vi sono state differenze tra i due bracci nell'incidenza di effetti avversi di grado da 1 a 4 (78% nel braccio enfuvirtide vs 80% nel braccio raltegravir); lo stesso per reazioni avverse di grado 3-4 (8% nel braccio enfuvirtide vs 13% nel braccio raltegravir).

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

Si è verificato una maggiore incidenza delle alterazioni dei parametri di laboratorio nel braccio raltegravir (71% braccio raltegravir vs 46% braccio enfuvirtide); le differenze erano soprattutto nella maggior incidenza di neutropenia (11% vs 2%), di aumento dei livelli di fosfatasi alcalina (14% vs 8%), di gamma glutamiltransferasi (37% vs 16%) e di transaminasi (25% vs 16%) el braccio raltegravir rispetto a quello enfuvirtide. 2 pazienti del braccio raltegravir, che assumevano una OBT contenente tipranavir, hanno presentato un aumento del livello di alaninaaminotransferasi di grado 4 hanno sospeso il trattamento con raltegravir. Questi pazienti, dopo la sostituzione del tipanavir con darunavir hanno ripreso il trattamento con raltegravir senza ulteriori aumenti del livello di alaninaaminotransferasi.

In uno studio di fase II randomizzato in triplo cieco, sono stati arruolati 179 pazienti con una carica virale >5000 copie/ml, conta dei CD4>50/mcl e una resistenza genotipica e fenotipica documentata ad almeno un NRTI, ad un NNRTI e ad un IP. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con raltegravir 200 mg, 400 mg, o 600 mg o placebo 2 volte al giorno (44 pazienti a 200 mg bid, 45 pazienti a 400 mg bid, 45 pazienti a 600 mg bid, 45 pazienti con placebo).

L'end point primario era l'attività antiretrovirale misurata come cambiamento della carica virale alla 24° settimana e la sicurezza.

End points secondari erano la proporzione di pazienti con carica virale <400 copie/ml alla 24° settimana, carica virale <50 copie/ml alla 24° settimana e sia carica virale <400 copie/ml e una riduzione nella carica virale superiore a 1.0 log₁₀ copie/ml alla 24° settimana.

Un paziente del braccio a 200 mg non ricevette il trattamento e fu escluso; 4 pazienti interruppero il trattamento per gli effetti avversi: 3 sui 133 paz (2%) dei bracci del raltegravir, e 1 sui 45 paz del braccio con placebo. 41 pazienti interruppero per mancanza di efficacia: 14 (11%) dei 133 pazienti dei bracci in trattamento con raltegravir e 27 (60%) dei pazienti in trattamento con placebo.

Alla 24 settimana la variazione media della carica virale era stata di -1,80 (95% CI -2.10 to -1.50) log₁₀ copies per mL nel gruppo 200 mg, -1.87 (-2.16 a -1.58) log₁₀ copie/mL nel gruppo 400 mg, -1.84 (-2.10 a -1.58) log₁₀ copie/mL nel gruppo a 600 mg, e -0.35 (-0.61 a -0.09) log(10) copie/mL nel gruppo con placebo.

La differenza nella conta delle cellule CD4 tra i bracci raltegravir e il braccio placebo è stata di 58 cellule/μl nel gruppo 200 mg, 107 cellule/μl nel gruppo 400 mg, 89 cellule/μl nel gruppo 600 mg.

La tossicità del raltegravir a tutti i dosaggi era simile a quella mostrata dal placebo; non si sono verificate reazioni avverse correlate alla dose.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non esistono altri farmaci con lo stesso meccanismo d'azione. In associazione ad altri farmaci antiretrovirali in pazienti con fallimento terapeutico gli studi hanno mostrato una non inferiorità rispetto all'enfuvirtide, un inibitore della fusione che deve essere somministrato per via sottocutanea .

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

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Consente un'alternativa terapeutica per i pazienti che hanno sviluppato resistenza ai farmaci attualmente in uso, o per i pazienti nei quali il trattamento standard ha fallito.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

SPECIALITA'	PREZZO AL PUBBLICO/ UNITA' TERAPEUTICA	PREZZO EX-FACTORY/UNITA' TERAPEUTICA	COSTO GIORNALIERO (PUBBLICO)	COSTO GIORNALIERO (EX-FACTORY)
Raltegravir (Raltegravir®) 60 cpr 400 mg	€ 22,2766	€ 13,5	€ 44,55	€ 26,995
Enfuvirtide (Fuzeon®) 60 fl 90 mg	€ 37,1776	€ 22,5263	€ 74,3552	€ 45,0526

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

“approvato in seconda linea solo per pazienti che hanno mostrato resistenza documentata dalle opportune indagini di laboratorio”.

Motivazioni

Non esistono altri farmaci con lo stesso meccanismo d'azione e può costituire pertanto un'alternativa terapeutica in pazienti che hanno mostrato resistenza ai farmaci dell'HAART.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. Goodman e Gilman – Le basi farmacologiche della terapia 11°ed. – McGraw-Hill;
3. “Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV” Indicazioni principali per soggetti adolescenti e adulti (Marzo 2008) - Ministero della Salute Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS
4. 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. November 3, 2008; 1-139 <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

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

5. De Castro N, et al. - Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial - [Antivir Chem Chemother.](#) 2009 Oct 19;20(2):79-85
6. Grinzstein B. et al. - Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial- Lancet. 2007 Apr 14;369(9569):1235-6
7. EMEA/CHMP/543482/2009 Assessment for Raltegravir ® (Raltegravir) – Londra, 23 luglio 2009