

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI EMTRICITABINA / TENOFOVIR DISOPROXIL / EFAVIRENZ ATC J05AR06 ATRIPLA®**

**Presentata da** Commissione Terapeutica di SASSARI

**In data** gennaio 2009

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi):

*Trattamento dell'infezione da HIV-1 negli adulti con soppressione virologica a livelli di HIV-1 RNA < 50 copie/ml per più di tre mesi con la terapia antiretrovirale in corso.*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) è causata dal dell'immunodeficienza umana (HIV, acronimo dall'inglese Human Immunodeficiency Virus), un retrovirus del genere lentivirus. In base alle conoscenze attuali, HIV è suddiviso in due ceppi: HIV-1 ed HIV-2. Il primo dei due è prevalentemente localizzato in Europa, America ed Africa centrale. HIV-2, invece, si trova per lo più in Africa occidentale ed Asia e determina una sindrome clinicamente più moderata rispetto al ceppo precedente.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Le raccomandazioni riguardanti l'uso dei farmaci antivirali nell'HIV sono in continuo aggiornamento. E' ormai un dato consolidato che la monoterapia provoca l'insorgenza della resistenza e la perdita di efficacia quale risultato dell'enorme carica virale, della breve emivita e della propensione a mutare da parte del HIV.

La raccomandazione attuale è quella di iniziare un regime a tre farmaci in pazienti con una viremia > 5000-10000, indipendentemente dal numero dei CD4. Questo regime offre una soppressione virale sostenuta rispetto alle combinazioni a due farmaci e alla monoterapia.

Le combinazioni a tre farmaci che contengono un inibitore delle proteasi (IP) sono considerate le più potenti tra i regimi possibili (in realtà ora si parla di mega HAART, Highly Active Antiretroviral Therapy, cioè di combinazioni di > 5 farmaci antiretrovirali). La difficoltà con la terapia multipla è che il paziente può non aderire completamente alle indicazioni a causa del numero delle compresse e degli effetti collaterali. Anche scostamenti minimi dalle indicazioni terapeutiche possono indurre fenomeni di resistenza farmacologica e perdita di efficacia. Quando si decide di cambiare una combinazione che non funziona, vanno iniziati almeno due nuovi farmaci (preferibilmente tre). Tutti i regimi è opportuno che siano personalizzati e, occasionalmente, qualora i pazienti non fossero in grado di aderire ai difficili schemi a tre farmaci, sarà da preferire un regime a due farmaci all'assenza di terapia. I farmaci anti-HIV includono inibitori della trascrittasi inversa (ITI) (nucleosidici e non-nucleosidici) e inibitori della proteasi (IP).

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

L'autorizzazione all'immissione in commercio di Atripla è avvenuta con procedura centralizzata europea EMEA del 13/12/2007, ed è stata rilasciata in Italia il 19/05/2008.

Atripla è una combinazione a dose fissa di efavirenz (600mg), emtricitabina (200mg) e tenofovir disoproxil fumarato (245mg). È indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti con soppressione virologica a livelli di HIV-1 RNA <50 copie/ml per più di tre mesi con la terapia antiretrovirale di combinazione in corso. I pazienti non devono aver manifestato fallimenti virologici con qualsiasi terapia antiretrovirale precedente e prima dell'inizio del primo regime antiretrovirale non devono essere stati portatori di ceppi virali con mutazioni conferenti resistenza significativa ad uno qualsiasi dei tre componenti contenuti in Atripla.

La dimostrazione dei benefici di Atripla è principalmente basata sui dati di uno studio clinico nel quale pazienti con soppressione virologica stabile in terapia antiretrovirale di combinazione sono passati al trattamento con Atripla. Non sono attualmente disponibili dati derivati da studi clinici con Atripla in pazienti non pretrattati o in pazienti intensamente pretrattati.

Non sono disponibili dati che supportino l'uso di Atripla in combinazione con altri antiretrovirali.

La dose raccomandata negli adulti di Atripla è di una compressa, assunta a stomaco vuoto, una volta al giorno, dal momento che l'assunzione di cibo può aumentare l'esposizione a efavirenz e comportare un aumento nella frequenza di reazioni avverse. Si consiglia la somministrazione del medicinale al momento di coricarsi per migliorare la tollerabilità ad efavirenz riguardo agli effetti indesiderati a carico del sistema nervoso.

L'uso di Atripla non è raccomandato al di sotto di 18 anni e negli anziani a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza ed efficacia in queste categorie di pazienti.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

In uno studio clinico (**GS-01-934**) randomizzato, in aperto, della durata di 144 settimane, i pazienti con infezione da HIV-1, non pretrattati con antiretrovirali, hanno ricevuto una somministrazione giornaliera di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato, oppure una combinazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina (Combivir) somministrata due volte al giorno ed efavirenz una volta al giorno. Ai pazienti che avevano completato le 144 settimane di trattamento in un braccio qualsiasi dello studio GS-01-934, è stata offerta l'opportunità di partecipare ad una fase successiva, in aperto, dello studio con Atripla, assunto a stomaco vuoto. Sono disponibili dati preliminari alla 24<sup>a</sup> settimana su un totale di 286 pazienti passati al trattamento con Atripla:

- 160 hanno ricevuto in precedenza efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato,
- e 126 hanno ricevuto in precedenza Combivir ed efavirenz.

La maggior parte dei pazienti di entrambi i gruppi iniziali di trattamento ha conservato la soppressione virologica dopo il passaggio ad Atripla. Nel 91% dei pazienti le concentrazioni plasmatiche di HIV-1 RNA si sono mantenute < 50 copie/ml e nel 97% dei pazienti < 400 copie/ml dopo 24 settimane di trattamento con Atripla (analisi "intention to treat" (ITT)).

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

Lo studio principale condotto su Atripla (**AI266073**), ha riguardato 300 pazienti con infezione da HIV, già in corso di trattamento con successo con varie combinazioni di farmaci antivirali. Lo studio ha confrontato l'efficacia del passaggio alle compresse di Atripla, assunte a stomaco vuoto, rispetto al proseguimento del trattamento combinato anti-HIV (costituito da almeno due inibitori nucleosidici o nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI) e un inibitore delle proteasi o un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa). Questo studio clinico randomizzato è stato condotto in aperto ed ha avuto la durata di 48 settimane.

I pazienti non avevano mai sperimentato fallimenti virologici con terapie antiretrovirali precedenti, non erano portatori di mutazioni note dell'HIV-1 conferenti resistenza ad uno qualsiasi dei tre componenti contenuti in Atripla e presentavano soppressione virologica da almeno tre mesi al basale.

I pazienti sono passati al trattamento con Atripla (N=203), oppure hanno continuato il regime antiretrovirale iniziale (N=97). I dati a 48 settimane hanno mostrato che, nei pazienti randomizzati al passaggio ad Atripla, sono stati mantenuti alti livelli di soppressione virologica, paragonabili al regime iniziale.

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha osservato che.

- Atripla va assunto a stomaco vuoto onde evitare alcuni effetti indesiderati ma che tuttavia ciò potrebbe causare bassi livelli di tenofovir nel sangue;
- le informazioni disponibili su atripla non sono sufficienti per stabilirne con certezza gli effetti nei pazienti non trattati in precedenza;
- i benefici di atripla superano i rischi nel trattamento dell'infezione dal virus dell'HIV-1 nei pazienti adulti con soppressione virologica a livelli di acido ribonucleico (RNA) dell'HIV-1 inferiori a 50 copie/ml per più di tre mesi con la terapia antiretrovirale di combinazione in corso;
- la dimostrazione dei benefici di Atripla si basa principalmente sui dati riferiti a studi su pazienti con soppressione stabile dell'HIV sottoposti a trattamento combinato anti-HIV e successivamente passati ad Atripla. Non sono disponibili dati sugli effetti del medicinale sui pazienti precedentemente non trattati o trattati in passato con numerosi farmaci anti-HIV diversi. Non sono disponibili informazioni sull'uso di Atripla con altri farmaci anti-HIV.

### **5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI**

La nuova specialità medicinale non modifica l'attuale standard terapeutico. I principi attivi contenuti nella formulazione di atripla, essendo in commercio da parecchi anni in diverse specialità medicinali, sono già ampiamente sperimentati e la loro efficacia e attività sinergica nei pazienti HIV-1 positivi è ormai consolidata.

### **6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO**

Le linee guida 2008 del Ministero della Salute consigliano l'approccio farmacologico congiunto a tre farmaci e, in ragione di una maggiore adesione agli schemi terapeutici da parte dei pazienti, promuovono le co-formulazioni esistenti. La riunione in un'unica compressa dei tre principi attivi migliora la compliance alla terapia antitvirale sfavorendo perciò il possibile sviluppo di resistenze.

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

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

SPECIALITA'	COSTO SSN PER CP	COSTO RIPORTATO IN GARA Unione d'acquisto Centro-Nord
Atripla® 30 cp (emtricitabina/ tenofovir/efavirenz)	21.91	
Truvada® (emtricitabina 200mg+tenofovir 245mg)	13.40	13,30
Sustiva® 30cp (efavirenz 600mg)	8.23	6,840

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

#### Per le seguenti motivazioni:

La riduzione del numero di compresse da assumere può migliorare l'adesione alla terapia. Inoltre l'analisi dei costi non ha evidenziato aggravio di spesa per l'utilizzo dell'associazione.

### 9. BIBLIOGRAFIA