

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TELBIVUDINA ATC J05AF11

SEBIVO®

Presentata da Commissioni Terapeutiche delle Province di CAGLIARI e di SASSARI

In data gennaio 2009

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Trattamento in seconda linea dell' infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV), HBeAg-positiva, in adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati della alanin amino-transferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA

Circa un terzo della popolazione mondiale ha evidenze sierologiche di contatto passato o presente con *Hepadnaviridae*, il virus responsabile dell'epatite B (HBV), e 350 milioni di persone hanno cronicizzato l'infezione. Gli stadi della malattia e la storia naturale dell'infezione cronica di HBV sono diversi e variabili, partendo da uno stato di carrier inattivo a bassa viremia all'epatite cronica, che può evolvere a cirrosi e carcinoma epatocellulare (HCC). Gli stadi finali della patologia epatica HBV-correlati (HCC) sono responsabili per circa 1 milioni di morti per anno e attualmente rappresentano il 5-10% dei casi di trapianto di fegato.

La storia naturale di CHB può essere schematicamente divisa in cinque fasi, che non sono necessariamente sequenziali:

- (1) La fase "immuno tollerante" che è caratterizzata da positività dell'antigene HBe (HBeAg +), alti livelli di replicazione di HBV, livelli normali o bassi di aminotransferasi (ALT), moderata o assente necroinfiammazione e progressione lenta o non presente di fibrosi.
- (2) La fase "immuno reattiva" che è caratterizzata da positività dell'HBeAg, bassi livelli di replicazione di HBV, livelli incrementati o fluttuanti di aminotransferasi, moderata o severa necroinfiammazione e più rapida progressione di fibrosi rispetto alla fase precedente.
- (3) Lo "stato di carrier HBV inattivo" che può seguire la sieroconversione da HBeAg a anticorpi anti-HBe. E' caratterizzata da livelli di HBV DNA non rilevabili e normali aminotransferasi.
- (4) La fase "HBeAg-negativa" che può seguire la sieroconversione da HBeAg a anticorpi anti-HBe e rappresenta una fase tardiva della storia naturale di CHB.
- (5) La fase "HBsAg-negativa", dopo perdita di HBsAg, che è caratterizzata da bassi livelli di replicazione di HBV, con rilevazione di HBV DNA nel fegato, e generalmente HBV-DNA non rilevabile nel sangue. La perdita di HBsAg è associata a miglioramento degli esiti, ridotto rischio di cirrosi e HCC.

Lo scopo della terapia per l'epatite B è migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza, prevenendo la progressione a cirrosi, cirrosi decompensata, HCC e morte. Ciò può essere raggiunto se la replicazione virale viene soppressa in maniera sostenuta anche se l'infezione da HBV non può essere completamente eradicata a causa della persistenza di DNA virale circolare (cccDNA) nel nucleo degli epatociti infetti.

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

La terapia dovrebbe ridurre HBV DNA a livelli più bassi possibili, idealmente sotto le possibilità di rilevazione da parte della PCR (10–15 IU/ml), per assicurare un grado di soppressione virologica che porta a remissione biochimica, miglioramento istologico e prevenzione delle complicanze a lungo termine.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

I farmaci disponibili per il trattamento dell'epatite cronica B sono l'interferone alfa convenzionale, l'interferone alfa peghilato e gli analoghi nucleotidici/nucleosidici (NUCs). I NUCs per la terapia di HBV appartengono a tre classi:

- L-nucleosidi (lamivudina, telbivudina),
- analoghi di deossiguanosina (entecavir),
- fosfonati di nucleosidi aciclici (adefovir e tenofovir).

L'efficacia di questi farmaci è stata testata in trials controllati randomizzati di un anno (due anni per la telbivudina). Risultati di più lungo termine (sopra i 5 anni) sono disponibili in sottogruppi di pazienti per lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina e tenofovir.

Lamivudina e telbivudina sono considerati farmaci con bassa barriera genetica alla resistenza mentre entecavir, adefovir e tenofovir hanno mostrato una più alta barriera genetica alla resistenza.

Il farmaco di prima scelta sia per i pazienti HBeAg-positivi che HBeAg-negativi è l'interferone alfa peghilato (PEG-INF), al dosaggio di 180 mcg la settimana, per un periodo non inferiore ai 12 mesi. Controindicazione assoluta all'uso di PEG-INF è la cirrosi epatica avanzata per il rischio di precipitazione nello scompenso. Nei pazienti che presentano questa condizione, in quelli non responder o intolleranti o con altre controindicazioni al PEG-INF sono utilizzati gli analoghi nucleosidici/nucleotici, per periodi di tempo non definiti.

Le linee guida dell'America Association for the Study of Liver Disease prevedono varie opzioni di trattamento in relazione alla positività o negatività di HBeAg. Nei pazienti HBeAg positivi con HBV DNA >20,000 IU/ml e ALT > 2 x ULN la terapia può essere iniziata con interferone alfa (16 settimane), peginterferone (48 settimane), lamivudina, adefovir, entecavir o telbivudina. Lamivudina e telbivudina non sono un'opzione di prima scelta per l'elevata resistenza che si sviluppa in corso di trattamento. Per i pazienti non responder all'interferone alfa o per cui l'interferone alfa è controindicato (cirrosi epatica avanzata), viene consigliato il trattamento con adefovir o entecavir. Per i pazienti HBeAg negativi con HBV DNA > 20,000 IU/ml e ALT > 2 x ULN, sono consigliate le medesime opzioni terapeutiche, senza però che la durata della terapia sia definita. Nei pazienti con resistenza alla lamivudina, si consiglia l'associazione con adefovir o lo switch al monotrattamento con entecavir.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Principio Attivo

telbivudina

Classe SSN

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

H - OSP2 - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile o in ambito extra-ospedaliero, secondo le disposizioni delle Regioni e delle Province autonome

Specialità

Sebivo 600mg 28cpr (Novartis Farma S.p.A.)

Registrazione

procedura centralizzata europea

Indicazioni Registrate

Trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.

Posologia

Una compressa da 600mg/die per via orale con o senza cibo.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Lo studio principale che descrive sicurezza ed efficacia della telbivudina è lo studio GLOBE, un RCT di fase III multinazionale, di non inferiorità con lamivudina. In questo trial 1367 pazienti, affetti da epatite cronica B, confermata istologicamente, sono stati stratificati per positività o negatività di HBeAg (921 HBeAg-positivi e 446 HBeAg-negativi) e per valori di ALT < o \geq 2,5 la norma, e successivamente randomizzati, in doppio cieco, all'assunzione di telbivudina (600mg/die) o lamivudina (100mg/die) per 104 settimane. Lo studio ha escluso pazienti che erano stati precedentemente trattati con analoghi nucleosidici/nucleotidici e quelli trattati nei precedenti 12 mesi con interferone o altri immunomodulatori. La maggior parte dei pazienti non aveva ricevuto una precedente terapia con interferone. Inoltre sono stati esclusi i pazienti con coinfezioni da epatite C o D o HIV e pazienti senza compensazione epatica o con pancreatite o carcinoma epatocellulare. I pazienti sono stati reclutati principalmente in Asia (62%) ed erano principalmente infettati con genotipi B e C (preponderanti nella popolazione asiatica).

Nei pazienti HBeAg-positivi e HBeAg-negativi gli end point di efficacia clinica e virologica sono stati valutati separatamente, effettuando un'analisi primaria dopo 52 settimane di trattamento e una finale a 104 settimane.

Per la valutazione della risposta terapeutica si è utilizzato un end point sierologico composito che richiedeva la soppressione dell'HBV DNA a un valore < 5 log₁₀ copie /ml, congiuntamente a perdita di HBeAg sierico o a normalizzazione delle ALT. Gli end point secondari comprendevano la risposta istologica a 52 settimane, la normalizzazione delle ALT e diversi criteri di misura dell'efficacia antivirale (tra cui la riduzione dei livelli di HBV DNA rispetto al baseline).

Nei pazienti HBeAg-positivi, la telbivudina ha riportato una migliore risposta terapeutica rispetto alla lamivudina sia alla 52 (75,3% vs 67,0% di responder; p= 0,0047) che alla 104 settimana (63,3% vs 48,2% di responder; p= 0,001). Per i soggetti HBeAg-negativi la molecola in studio non ha riportato risultati significativi a 52 settimane

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

(75,2% vs 77,2% di responder; $p=0,6187$), mentre è risultata significativamente superiore a 104 (77,5% vs 61,6% di responder; $p=0,0069$).

In entrambi i sottogruppi si è ottenuta una maggiore percentuale di negativizzazione della viremia nei pazienti trattati con telbivudina rispetto a quelli trattati con lamivudina (HBeAg positivi: 60% vs 40% a 52 settimane, 56% vs 36% a 104 settimane, $p<0,05$; HBeAg negativi: 88% vs 71% a 52 settimane, 82% vs 57% a 104 settimane, $p<0,05$). Anche la riduzione dei livelli (\log_{10} copie /ml) di HBV DNA rispetto al baseline è risultata significativamente superiore con telbivudina (HBeAg positivi: -6,5 vs -5,5, a 52 settimane, -5,5 vs -4,4 a 104 settimane $p<0,05$; HBeAg negativi: -5,2 vs -4,4, a 52 settimane, -5,2 vs -4,2 a 104 settimane $p<0,05$).

In definitiva lo studio GLOBE ha dimostrato la non inferiorità del trattamento di telbivudina rispetto a lamivudina in entrambe le sottopopolazioni. Una successiva analisi di superiorità ha evidenziato però che solo per gli HBeAg positivi (differenza tra i 2 trattamenti 8,3%; $p<0,005$) la telbivudina riportava performance terapeutiche migliori.

Una inferiore comparsa di resistenza per la telbivudina è stata osservata dopo 52 settimane sia nei HBeAg positivi che nei HBeAg negativi:

- nei trattati con telbivudina nel 3% e nel 2% dei pazienti rispettivamente
- nei trattati con lamivudina nel 8% e 9% rispettivamente ($p<0,05$ per entrambi).

Dopo 104 settimane le differenti percentuali di insorgenza di resistenze tra i due farmaci sono più marcate in entrambi i gruppi di pazienti:

- nel 21,6% dei pazienti HBeAg positivi e nel 8,6% di quelli HBeAg negativi trattati con telbivudina -nel 35% e 21,9% rispettivamente di quelli trattati con lamivudina ($p<0,0001$).

L'efficacia di telbivudina nei confronti di adefovir è stata valutata in un secondo studio multicentrico randomizzato, in aperto, condotto per 52 settimane, in cui 115 pazienti HBeAg positivi sono stati inizialmente randomizzati a ricevere telbivudina (600mg/die) o adefovir (10mg/die); dopo 24 settimane, una nuova randomizzazione riassegnava i trattamenti per cui la terapia poteva continuare con adefovir o essere interrotta per proseguire con telbivudina e viceversa. Al termine dello studio si è osservata una percentuale superiore di negativizzazione di HBV DNA ed un calo significativamente superiore della viremia nei soggetti trattati con telbivudina o passati dopo 24 settimane da adefovir a telbivudina, rispetto a quelli trattati in continuo con adefovir ($p<0,001$). Anche in questo studio la popolazione arruolata era quasi esclusivamente asiatica.

Telbivudina si è dimostrata efficace anche nei pazienti non responder alla lamivudina (HBV DNA $>3 \log_{10}$ copie/ml) dopo 3-12 di trattamento. Dopo 24 settimane, i pazienti randomizzati ad interrompere il trattamento con lamivudina e ad iniziare il trattamento con telbivudina hanno dimostrato una riduzione media dei livelli viremici significativamente superiore rispetto ai pazienti che hanno proseguito il trattamento con lamivudina ($-1,9 \log_{10}$ copie/ml vs $-0,9 \log_{10}$ copie/ml, $p<0,01$).

Non sono disponibili studi di confronto diretti vs entecavir, tuttavia un confronto indiretto è reso possibile dal fatto che le popolazioni utilizzate per la valutazione di efficacia dei due farmaci presentano caratteristiche simili e che il farmaco di confronto, lamivudina, ha performance pressoché uguali nei vari studi. Nei pazienti HBeAg positivi l'entecavir è risultato superiore a telbivudina, con percentuale di negativizzazione di HBV-DNA del 87% vs il 54%

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

per telbivudina. Per i soggetti HBeAg negativi, i due farmaci mostrano la stessa efficacia, con negativizzazione ad 1 anno della viremia nel 90% circa per entrambi vs il 70% in quelli trattati con lamivudina.

Il profilo di resistenza dell'entecavir è decisamente migliore rispetto a quello della telbivudina: infatti nei pazienti naive la resistenza ad entecavir risulta molto bassa dopo due anni di trattamento (<1%), mentre per telbivudina si osservano resistenze, nello stesso arco di tempo, nel 8% circa dei pazienti HBeAg negativi e nel 20% di quelli HBeAg positivi.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

L'efficacia di telbivudina non è inferiore a quella della lamivudina per tutti i parametri analizzati. Risulta superiore solo nel sottogruppo HbeAg positivo sia nella risposta terapeutica che istologica. Entrambi i sottogruppi nei pazienti trattati con telbivudina presentano performance migliori nella risposta sierica e un minor numero di resistenze. Lo studio ha escluso pazienti che erano stati precedentemente trattati con analoghi nucleosidici/nucleotidici e quelli trattati nei precedenti 12 mesi con interferone o altri immunomodulatori. La maggior parte dei pazienti non aveva ricevuto una precedente terapia con interferone. Inoltre sono stati esclusi i pazienti con coinfezioni da epatite C o D o HIV e pazienti senza compensazione epatica o con pancreatite o carcinoma epatocellulare.

La Scientific Discussion dell'EMA ha evidenziato che i dati clinici raccolti nei pazienti Europei/caucasici fossero troppo limitati (n=98 con telbivudina) per poterne valutare il rapporto rischio/beneficio. Inoltre nella popolazione caucasica HbeAg positivi, la risposta terapeutica nel gruppo telbivudina (59,5%) era molto simile a quella della lamivudina (55,5%), mentre in quella HbeAg negativi si avvicinava alla significatività a favore della lamivudina (78,7% lamivudina vs 63% telbivudina p=0.0804). A 104 settimane i parametri di efficacia si invertono e questo risultato è stato correlato alla normalizzazione delle ALT.

Inoltre il CHMP sottolinea che il numero di pazienti europei/caucasici sia troppo limitato e poco rappresentativo dei genotipi virali più comuni in Europa.

La valutazione comparativa vs adefovir ha determinato una miglior risposta viremica per la telbivudina. Tuttavia anche in questo studio la popolazione arruolata era quasi esclusivamente asiatica e rappresentativa solo del sottogruppo di pazienti HBeAg positivi.

Il confronto indiretto vs entecavir ha evidenziato performance terapeutiche migliori per l'entecavir nei pazienti HBeAg positivi (87% vs il 54% per telbivudina), mentre per i soggetti HBeAg negativi, i due farmaci mostrano la stessa efficacia.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Lo studio Globe, pur dimostrando migliori risultati della telbivudina rispetto alla lamivudina, è stato oggetto di considerazioni critiche da parte di EMA e FDA. Per la trasferibilità dei risultati degli studi nella pratica clinica l'EMA ha evidenziato come fattori limitanti alcuni criteri di esclusione dei pazienti:

- pazienti trattati con NUCS e quelli trattati nei precedenti 12 mesi con interferone o altri immunomodulatori etc;

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

- pazienti con coinfezione da HIV o da epatite C e pazienti senza compensazione epatica o con pancreatite o carcinoma epatocellulare.

Inoltre la FDA, osserva che la dimostrazione della superiorità (solamente per il sottogruppo HBeAg positivo della popolazione arruolata) non permette di ritenere il risultato importante e trasferibile alla popolazione reale.

Nello studio di confronto con l'adefovir le considerazioni sull'arruolamento di un numero molto limitato di pazienti e il breve periodo di osservazione non permettono di arrivare a valutazioni pienamente positive.

Nel 2008 una nota informativa del comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA, ha segnalato il rischio di neuropatia periferica nei pazienti con epatite cronica B trattati con telbivudina in monoterapia e un aumento di tale possibilità nel caso di associazione a interferone pegilato alfa-2a 180 µg una volta alla settimana.

Allo stato attuale pertanto non è possibile ritenere il farmaco un'alternativa di prima scelta ai trattamenti già presenti in clinica.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo	Dosaggio	Costo ASL
Telbivudina	600mg/die	4928*€ (52 settimane)
Entecavir	0.5 mg/die	4927*-4.583 € (52 settimane)
Lamivudina	100 mg/die	1164*-730 € (52 settimane)
Adefovir	10 mg/die	4927*-4.824 € (52 settimane)
Peginterferon Alfa-2a	180 mcg/settimana	9.188 € (52 settimane)
Tenofovir	245mg/die	3055€ (52 settimane)
Interferone alfa 2a	2,5-5 MUI/m ² tre volte/settimana per 4-6 mesi	1.439-3.495 € (4-6 mesi)
Interferone alfa 2b	5-10 MUI tre volte/settimana per 4-6 mesi	1.131-4.181 € (4-6 mesi)

Prezzi da *FARMADATI CFO* o, se disponibile, da gara area vasta.

8 ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

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

Per le seguenti motivazioni:

Dall'esame dei trials clinici emergono diverse considerazioni sulla selezione dei pazienti:

- numero di pazienti europei/caucasici troppo limitato e poco rappresentativo dei genotipi virali più comuni in Europa.
- (per il trial vs adefovir) campione di pazienti molto limitato (115) e tempi di osservazione brevi (24-52 settimane).

9. BIBLIOGRAFIA

1. studio GLOBE;
2. D.N. Standing, E.G. Bridges, L. Placidi, A. Faraj, A.G. Loi, C. Pierra, D. Dukhan, G. Gosselin, J.L. Imbach, B. Hernandez, A. Juodawlkis, B. Tennant, B. Korba, P. Cote, E. Cretton-Scott, R. F. Schinazi, M. Myers, M. L. Bryant, J.P. Sommadossi – Antiviral beta-L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection – Antiviral Chemistry & Chemotherapy 12 (suppl 1) 119-129;
3. L. Milazzo, I. Caramma, A. Lai, M. Violin, C. De Maddalena, M. Cesari, M. Galli, C. Balotta – Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: experience in HIV type-1 infected patients naive for antiretroviral therapy – Antiviral Therapy 2009 14: 869-972);
4. E.B. Keeffe, S. Zeuzem, R.S. Koff, D.T. Dieterich, R. Esteban-Mur, E.J. Gane, I.M. Jacobson, S.G. Lim, N. Naoumov, P. Marcellin, T. Piratvisuth, F. Zoulim – Report of an International Workshop, Roadmap for Management of Patients Receiving Oral Therapy for Chronic Hepatitis B;
5. G.B. Gaeta, G. Stornaiuolo, D. F. Precone, S. Lobello, M. Chiaramente, T. Stroffolini, G. Colucci, M. Pizzetto – Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study – J. of Hepatology 39 (2003) 1036-1041.
6. P. Marcellin, T. Asselah, N. Boyer – Treatment of Chronic Hepatitis B – Journal of Viral Hepatitis 2005, 12, 333-345.