

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

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ETRAVIRIN ATC J05AG04

INTELENCE®

Presentata da Dr Paolo Emilio Manconi – AOU di Cagliari

In data gennaio 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

Il nuovo inibitore della trascrittasi inversa non nucleotidico (NNRTI) ETRAVIRINA è stato ideato per riuscire a superare i punti deboli della classe dei farmaci a cui appartiene: tollerabilità e bassa barriera di resistenza. Nei pazienti resistenti ad altri NNRTI, l'uso di etravirina per le terapie di salvataggio (almeno due farmaci attivi nel regime scelto) è molto importante e non comporterebbe un aggravio di costi per il SSN.

Le indicazioni registrate prevedono l'utilizzo in seconda linea della molecola in soggetti adulti resistenti ad altri farmaci della stessa classe.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) è una condizione clinica caratterizzata da una riduzione marcata delle cellule CD4+ e dallo sviluppo di infezioni opportunistiche e neoplasie. Il virus appartiene alla famiglia del Lentivirus della famiglia Retroviridae. Per l'integrazione nella cellula ospite il genoma virale a RNA, deve essere trascritto in DNA dall'enzima virale trascrittasi inversa; da ciò deriva il nome retrovirus.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La terapia attuale prevede l'uso combinato di almeno tre farmaci appartenenti a diverse classi terapeutiche; analoghi nucleosidici (NRTI) e analoghi non nucleosidici (NNRTI), che agiscono come inibitori della trascrittasi inversa, inibitori della proteasi (IP) e altri farmaci che agiscono su altri bersagli (integrasi, chemochine). Il GOLD STANDARD della terapia è rappresentato dall'uso combinato di due NRTI associati a un terzo farmaco che può essere un NNRTI o un IP.

La comparsa di resistenza ad una determinata molecola di una classe di antiretro virali può portare ad ridotta sensibilità agli altri farmaci della stessa classe. Tale fenomeno è descritto per gli NNRTI di prima generazione (efavirenz e nevirapina) in cui la resistenza di classe può essere associata anche ad una sola mutazione del genoma virale: bassa barriera genetica. Nei pazienti naive i regimi contenenti efavirenz + 2 NRTI hanno dimostrato efficacia comparabile ai regimi con 2 NRTI+ IP. Per questo efavirenz è raccomandato in prima linea sia nelle linee guida nazionali che internazionali. Nevirapina si è dimostrata di efficacia sovrapponibile ad efavirenz, ma a causa della sua potenzialità tossica (tossicità epatica, eruzione cutanea, ipersensibilità) è indicata come trattamento alternativo.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

E' indicato nel trattamento dell'infezione da HIV-1, in associazione a un inibitore della proteasi potenziato e ad altri antiretrovirali, in pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali.

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

Il farmaco è in fascia H. E' una formulazione orale e la dose raccomandata è di 200 mg (due compresse da 100 mg) due volte al giorno (*b.i.d.*), dopo un pasto.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Gli studi registrativi DUET 1 e DUET 2 sono due RCT di fase III, in doppio cieco, randomizzati versus placebo, condotti in pazienti multitrattati, in fallimento virologico, con resistenza a NNRTI e IP (almeno una mutazione verso NNRTI e 3 o più mutazioni primarie associate a IP allo screening). DUET 1 ha arruolato 612 pazienti di USA, Argentina, Cile, Francia, Messico, Panama, Porto Rico, Thailandia; mentre DUET 2 ha preso in considerazione 591 soggetti provenienti dall'Europa, l'Australia e il nord America. L'analisi dei dati raccolti dopo 24 settimane, e nell'estensione degli studi alla 48° settimana, è stata eseguita utilizzando la popolazione ITT.

All'arruolamento i pazienti ricevevano darunavir+ ritonavir+ NRTI (scelta secondo test virologici di resistenza OBT) ± enfuvirtide. Venivano inoltre randomizzati a ricevere etravirina o placebo.

L'end point primario di entrambi gli studi era il raggiungimento di una carica virale non rilevabile confermata (<50 copie di HIV-1 RNA/ml) dopo 24 settimane di trattamento. Sia in DUET 1 che in DUET 2 la % di pazienti che aveva raggiunto l'endpoint primario è stata più alta nel gruppo trattato con etravirina rispetto al placebo, con una differenza

- di 17,3 punti % nel DUET 1 (38,6% nel placebo e 55,9% nel gruppo trattato con etravirina)
- di 18,4 punti % nel DUET 2 (43,6% nel placebo e 62% nel gruppo trattato con etravirina)

I dati combinati dei due trial alla 48° settimana hanno confermato l'efficacia, rispetto all'endpoint primario, del farmaco in studio:

- 39,7% nel placebo e 60,6% nel gruppo trattato con etravirina ($P<0,0001$). Tale risultato era indipendente all'uso concomitante con enfuvirtide.

Nei pazienti trattati con etravirina si è inoltre dimostrato un incremento significativo dei linfociti CD4:98 vs 73 cell/mm³ ($P<0,001$).

Il profilo di resistenza di etravirina è ancora oggetto di studio. In particolare, nonostante sia stata dimostrata l'efficacia del farmaco nei confronti di virus che avevano la mutazione K103N (che risulta essere frequentemente associata alla resistenza dei NNRTI di prima generazione), ulteriori trials sono necessari per valutare l'influenza di K103N in presenza di altre mutazioni.

Gli studi DUET 1 e DUET 2 hanno inoltre valutato l'incidenza di reazioni avverse. Le reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate con maggior frequenza (incidenza $\geq 10\%$ nel braccio Intelence) di ogni grado di intensità, che sono insorte negli studi clinici di Fase III, sono state rash (19,2% nel braccio Intelence vs 10,9% nel braccio placebo), diarrea (18,0% nel braccio INTELENCE verso 23,5% nel braccio placebo), nausea (14,9% nel braccio Intelence verso 12,7% nel braccio placebo) e cefalea (10,9% nel braccio Intelence verso 12,7% nel braccio placebo). Le percentuali di interruzione per una qualsiasi reazione avversa sono state del 7,2% nei pazienti trattati con Intelence e del 5,6% in quelli che hanno ricevuto placebo. La reazione avversa al farmaco più comune (ADR) che ha portato all'interruzione del trattamento è stato rash (il 2,2% nel braccio Intelence verso

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

0% nel braccio placebo).

Come per altri farmaci anti-HIV, i pazienti che ricevono Intelence possono essere a rischio di lipodistrofia, osteonecrosi o sindrome da riattivazione immunitaria. I pazienti affetti da epatite B o C possono essere esposti a un rischio elevato di sviluppare danni al fegato se trattati con Intelence.

La FDA ha segnalato nell'agosto del 2009 casi di reazione avverse cutanee gravi (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme), reazioni di ipersensibilità e disfunzioni d'organo, inclusa insufficienza epatica grave.

L'AIFA, in collaborazione con EMEA, ha diffuso a ottobre 2009 una nota informativa importante relativa ai casi di ipersensibilità gravi, talvolta fatali, correlati all'uso del farmaco (eruzione cutanea con eosinofilia e sintomatologia sistemica, necrolisi epidermica tossica). Data l'importanza clinica di tali reazioni avverse, queste sono state incluse nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto.

Qualche perplessità sul disegno degli studi registrativi è stata espressa dal CHMP. Infatti il comitato ha rilasciato un'approvazione condizionata all'autorizzazione all'immissione in commercio. Ciò significa che sono attesi ulteriori dati per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza del medicinale. In particolare è necessario dimostrare che i risultati sull'efficacia dell'etravirina, analoghi a quelli rilevati nei due studi principali, siano riscontrabili anche quando Intelence è impiegato in combinazione con inibitori della proteasi diversi da darunavir potenziato.

Le recenti comunicazioni sulle reazioni avverse di etravirina, rilasciate da FDA e EMEA/AIFA, non rassicurano su una migliore tollerabilità del farmaco rispetto ai congeneri della stessa classe terapeutica.

L'estensione degli studi a 96 settimane (già in corso) potrà sicuramente dare maggiori conferme su efficacia e sicurezza del farmaco.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Gli studi clinici DUET 1 e DUET 2 sono due RCT di fase III, in doppio cieco, randomizzati versus placebo, condotti in pazienti multitrattati, in fallimento virologico, con resistenza a NNRTI e IP pertanto sono stati condotti su pazienti che erano già stati trattati con i farmaci disponibili (NRTI, NNRTI, IP) nei quali vi è stato fallimento terapeutico.

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

Gli studi sono stati condotti vs placebo. Gli NNRTI di prima generazione presentano una bassa barriera genetica, per cui la disponibilità del NNRTI di seconda generazione etravirina può costituire un tassello importante per perseguire la miglior strategia terapeutica. Tuttavia lo stesso Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto rileva che, anche se è stata accertata l'efficacia di etravirina su virus con mutazione K103N, resistenti agli altri NNRTI, ulteriori studi sono necessari per valutare l'influenza della mutazione rilevata in associazione ad altre possibili mutazioni.

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

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

COSTO/DIE		
ETRAVIRINA	NEVIRAPINA	EFAVIRENZ
15 euro	7,39 euro	8,48

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

“esclusivamente in caso di resistenza o intolleranza ai farmaci della stessa classe”.

Per le seguenti motivazioni

E' una possibile opzione terapeutica in pazienti multitrattati, in fallimento virologico, con resistenza a NNRTI e IP. Le recenti comunicazioni sulle reazioni avverse di etravirina, rilasciate da FDA e EMEA/AIFA non rassicurano su una migliore tollerabilità del farmaco rispetto ai congeneri della stessa classe terapeutica pertanto l'uso di tale farmaco deve essere attentamente valutato.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Schiller DS et al Clin Ther 2009 31:692-674.
2. Haubrich R et al AIDS 2009
3. Lazzarin A et al Lancet 2007 370:39-48.
4. Madruga JV et al Lancet 2007 370: 29-38.
5. Hammer SM et al JAMA 2008 300:555-570
6. EPAR etravirin dell'emea
7. Alert di FDA
8. NOTA INFORMATIVA DELL'AIFA