

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TELAPREVIR ATC J05AE11

(INCIVO®)

Richiesto da: Dott. Sandro Piga - Direttore S.C. Malattie Infettive P.O. SS. Trinità – ASL 8 Cagliari

In data: dicembre 2012

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

"Telaprevir consente di elevare dal 40% al 65-75%" la percentuale di guarigione del genotipo 1 del virus dell'epatite C".

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il virus dell'epatite C, un piccolo virus appartenente alla famiglia dei Flaviviridae, genere *Hepacivirus*, è stato identificato nel 1989 ed è stato riconosciuto essere il principale responsabile delle epatiti che venivano precedentemente definite *non-A non-B*.

L'HCV è costituito da una particella sferica, provvista di un rivestimento esterno di circa 50 nm di diametro. Il genoma virale è costituito da una molecola di RNA lineare ad elica singola, con polarità positiva di circa 9,5 kb, che è in grado di codificare la sintesi di *proteine strutturali* (una proteina del nucleocapside e due proteine del rivestimento esterno) e di *proteine non-strutturali*, importanti per la replicazione virale (includono una proteasi virale, una elicasi e una RNA-polimerasi RNA-dipendente).

La caratteristica forse più importante dell'HCV è la grande variabilità della sequenza genomica. Proprio sulla base di questa eterogeneità genetica, gli isolati virali che maggiormente differiscono nella sequenza genomica sono stati suddivisi in "tipi", o *genotipi*. All'interno di ogni genotipo sono stati successivamente raggruppati i virus isolati che, pur essendo tra loro differenti nella sequenza genomica, tale differenza non suggeriva l'opportunità di una classificazione in un genotipo ulteriore; essi sono stati quindi raggruppati in numerosi "sottotipi". Secondo la classificazione proposta da Simmonds nel 1993, i diversi isolati di HCV dovrebbero essere compresi in uno dei sei genotipi (indicati con numeri arabi) che sono stati individuati e, all'interno di ciascun genotipo, in uno dei diversi sottotipi (indicati con lettere, minuscole, dell'alfabeto). Finora sono state identificate 6 varianti (genotipi) del virus dell'epatite C (numerate da 1 a 6); i sottotipi sono più di 90.

I 6 genotipi del virus dell'epatite C sono distribuiti nel mondo in modo variegato, e il genotipo 1 risulta essere la variante prevalente. In particolar modo la variante 1a del virus è diffusa in modo particolare nel Nord America, mentre la variante 1b è particolarmente diffusa nel continente europeo.

La variante 2 è diffusa in Estremo Oriente, la variante 3 è diffusa nell'Asia centrale (in particolar modo in India), la variante 4 è diffusa in Africa e in Medio Oriente, la variante 5 è diffusa nell'Africa meridionale, mentre la variante 6 nell'Asia sudorientale.

Nel nostro Paese il genotipo che si riscontra con più frequenza è l'1b (55% dei casi), seguito rispettivamente dai genotipi 2, 3 e 4.

Da un punto di vista clinico, i genotipi 1a, 1b e 4 sembrano essere meno responsivi alla terapia con interferone, ma non è chiara la loro associazione con una diversa severità della malattia.

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

La conseguenza dell'eterogeneità genica dell'HCV e della sua capacità di mutazione genetica e quindi fenotipica sono probabilmente alla base dell'elevata frequenza di cronicizzazione dell'infezione (il virus sfugge al sistema immunitario dell'ospite), della possibile reinfezione anche con ceppi virali di genotipo diverso, della non soddisfacente efficacia della terapia con interferone e, da ultimo, ma non per questo meno importante, della difficoltà di allestire vaccini.

La trasmissione del virus dell'epatite C avviene prevalentemente per via ematica; il contagio per via sessuale è raro, ma le probabilità non sono comunque nulle.

Generalmente l'epatite C decorre in modo asintomatico, ma la sua cronicizzazione può condurre a un quadro di cirrosi epatica, con successivo sviluppo di varici gastriche ed esofagee, insufficienza epatica ed epatocarcinoma. In base a stime recenti, le persone affette da epatite C nel mondo sono circa 170 milioni; si stima inoltre che, sempre a livello mondiale, l'epatite C rappresenti l'agente eziologico nel 27% dei casi di cirrosi epatica e del 25% dei casi di tumore del fegato.

L'epatite C, con 4 milioni di individui infetti negli Stati Uniti d'America e più di 1 milione in Italia, è quindi diventata anche nel mondo occidentale una delle più diffuse ed importanti cause di malattia cronica del fegato.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il virus dell'epatite C porta ad una infezione cronica nel 50-80% delle persone che lo contraggono, delle quali circa il 40-80% viene trattato. Ai pazienti affetti da epatite C cronica, si consiglia in primo luogo di evitare l'assunzione di alcool e di farmaci tossici per il fegato, e si raccomanda la vaccinazione contro l'epatite A e l'epatite B per scongiurare il rischio di sovrainfezioni da parte di altri virus epatotossici.

In generale, il trattamento farmacologico è consigliato nei pazienti con alterazioni epatiche provocate dal virus.

Il trattamento di riferimento è una combinazione di interferone alfa peghilato e ribavirina, da assumersi per un periodo di 24 o 48 settimane, a seconda del genotipo del virus HCV.

L'interferone peghilato alfa (o peginterferone), che induce la produzione di sostanze antivirali e attiva le reazioni immunitarie, viene somministrato una volta a settimana per via sottocutanea, mentre la ribavirina, antivirale che inibisce la replicazione virale, viene assunta sotto forma di compresse o capsule quotidiane. Somministrati insieme questi farmaci hanno un'azione sinergica e un'amplificazione reciproca degli effetti e si è osservato che questa terapia porta a miglioramento in percentuale che oscilla dal 40 al 60% dei casi.

Per il genotipo 1 ed il genotipo 4, considerati meno sensibili all'interferone, un ruolo importante nella risposta alla terapia è dato dalla carica virale presente nel sangue prima dell'inizio della terapia.

Telaprevir (INCIVO), come il boceprevir, è uno dei nuovi agenti antivirali diretti (Direct Antiviral Agents - DAA) specifici per il virus dell'epatite C.

Il loro meccanismo d'azione è diverso da quello dei farmaci che costituiscono, ad oggi, la terapia disponibile contro HCV (interferone e ribavirina); l'azione è diretta sulla replicazione del virus nell'organismo del paziente, mediante l'inattivazione delle proteasi, gli enzimi che consentono all'HCV, una volta entrato nell'organismo, di replicarsi all'interno delle cellule epatiche: in particolar modo Telaprevir è un inibitore strutturale delle serina proteasi NS3•4A dell'HCV, essenziale per la replicazione virale.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Telaprevir, in associazione a peginterferone alfa e ribavirina, è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica di genotipo 1 in pazienti adulti con epatopatia compensata (compresa la cirrosi):

- che siano naïve al trattamento;
- che siano stati precedentemente trattati con interferone alfa (pegilato o non pegilato) da solo o in associazione a ribavirina, compresi i pazienti recidivanti, i *partial responder* ed i *null responder*.

E' un medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Internista, Infettivologo, Gastroenterologo (RNRL) individuati dalle Regioni.

I prescrittori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA.

Posologia

INCIVO, 750 mg (due compresse rivestite con film da 375 mg) deve essere assunto per via orale ogni 8 ore con il cibo (la dose totale giornaliera è di 6 compresse (2.250 mg)). Assumere INCIVO senza cibo o senza rispettare l'intervallo tra le dosi può risultare in una diminuzione della concentrazione plasmatica di telaprevir che può ridurne l'effetto terapeutico. NCIVO deve essere somministrato in associazione con ribavirina e peginterferone alfa-2a o -2b.

Durata del trattamento–

Pazienti adulti naïve e pazienti recidivanti al precedente trattamento: il trattamento con INCIVO deve essere iniziato in associazione a peginterferone alfa e a ribavirina e somministrato **per 12 settimane**.

- I pazienti con acido ribonucleico del virus dell'epatite C (HCV-RNA) non rilevabile alle settimane 4 e 12 ricevono un ulteriore ciclo di 12 settimane di soli peginterferone alfa e ribavirina, per una durata totale del trattamento di 24 settimane.
- I pazienti con HCV-RNA rilevabile alle settimane 4 o 12 ricevono un ulteriore ciclo di 36 settimane di soli peginterferone alfa e ribavirina, per una durata totale del trattamento di 48 settimane.
- Per tutti i pazienti con cirrosi a prescindere dalla non rilevabilità di HCV-RNA alle settimane 4 o 12, è raccomandato un ulteriore ciclo di 36 settimane di soli peginterferone alfa e ribavirina, per una durata totale del trattamento di 48 settimane.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia e la sicurezza di telaprevir in pazienti con epatite C cronica di genotipo 1 sono state valutate in cinque studi di fase II e tre studi di fase III; di questi ultimi, due erano condotti nei pazienti naïve e uno nei pazienti già precedentemente trattati con interferone alfa (pegilato o non pegilato) da solo o in associazione a ribavirina, compresi i pazienti recidivanti, i *partial responders* e i *null responders*.

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

I pazienti di questi studi (108, 111 e C216) presentavano epatopatia compensata, HCV RNA rilevabile ed istopatologia epatica compatibile con epatite C cronica. Salvo diversa indicazione, telaprevir è stato somministrato a un dosaggio di 750 mg ogni 8 ore; la dose di peginterferone alfa-2a era di 180 µg/settimana e la dose di ribavirina era di 1.000 mg/die (pazienti con peso < 75 kg) o di 1.200 mg/die (pazienti con peso ≥ 75 kg).

Efficacia nei pazienti adulti naïve al trattamento

Studio 108 (ADVANCE)

Il primo dei tre studi clinici di fase III, lo Studio 108 (ADVANCE) è uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, condotto in 1.088 pazienti naïve con un'età mediana di 49 anni (intervallo: 18-69).

Il 58% dei pazienti era di sesso maschile; il 23% aveva un indice di massa corporea ≥ 30 kg/m²; il 9% era di etnia afroamericana; l'11% era ispanico o latino; il 77% aveva livelli basali di HCV RNA ≥ 800.000 UI/ml; il 15% presentava fibrosi grave; il 6% presentava cirrosi; il 59% aveva HCV di genotipo 1a e il 40% aveva HCV di genotipo 1b.

Lo studio ADVANCE aveva un disegno a 3 bracci: il gruppo di controllo (Pbo/PR) è stato assegnato ad assumere Peginterferone e Ribavirina per 48 settimane, ma con l'aggiunta di un placebo per le prime 12 settimane.

In un braccio attivo, chiamato T12/PR, i pazienti hanno assunto tutti e tre i farmaci per 12 settimane, e in seguito Peginterferone e Ribavirina per 12 settimane solo se il virus non era rilevabile alle settimane 4 e 12, oppure per 36 settimane nel caso in cui il virus fosse stato trovato in entrambi i momenti.

Nell'altro braccio, chiamato T8/PR, i pazienti hanno assunto tutti e tre i farmaci per 8 settimane, e in seguito placebo, Peginterferone e Ribavirina per 4 settimane. Questo regime è stato seguito da 12 o 36 settimane di Peginterferone e Ribavirina, sulla base dei medesimi criteri utilizzati nel gruppo T12PR.

Si è notato che:

- il tasso di risposta virologica sostenuta nel gruppo di controllo è stato del 44%, comparabile con i tassi evidenziati in precedenza con la terapia standard;
- il tasso di risposta virologica sostenuta nel gruppo T12/PR è risultato pari al 75%, mentre il tasso nel gruppo T8PR era del 69%. Entrambe le differenze erano significative rispetto al gruppo di controllo.
- Il 58% dei pazienti in cura con Telaprevir ha risposto abbastanza rapidamente, tanto che il trattamento avrebbe potuto essere interrotto a 24 settimane.

Le percentuali di SVR erano maggiori (differenza assoluta di almeno il 28%) per il gruppo T12/PR rispetto al gruppo Pbo/PR48 nei sottogruppi suddivisi per sesso, età, razza, etnicità, indice di massa corporea, sottotipo del genotipo di HCV, HCV RNA basale (< 800.000, ≥ 800.000 UI/ml) ed entità della fibrosi epatica.

Studio 111 (ILLUMINATE)

Un altro studio, Illuminate (111) era uno studio clinico in aperto di fase 3, randomizzato, condotto in pazienti naïve. I 540 pazienti arruolati avevano un'età media di 51 anni (intervallo: 19 - 70); il 60% dei pazienti era di sesso maschile; il 32% aveva un indice di massa corporea ≥ 30 kg/m²; il 14% era di pelle nera; il 10% era ispanico o latino; l'82% aveva livelli basali di HCV RNA > 800.000 UI/ml; il 16% aveva fibrosi grave; l'11%

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

presentava cirrosi; il 72% aveva HCV di genotipo 1a e il 27% aveva HCV di genotipo 1b. Un numero totale di 352 (65%) pazienti aveva un HCV RNA non rilevabile alle settimane 4 e 12.

Il disegno dello studio era finalizzato al confronto delle percentuali di SVR in pazienti trattati con telaprevir per 12 settimane con HCV RNA non rilevabile alle settimane 4 e 12, in associazione a peginterferone alfa-2a e a ribavirina per 24 (regime T12/PR24) o 48 settimane (regime T12/PR48).

Alla settimana 20, i pazienti con HCV RNA non rilevabile alle settimane 4 e 12, sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con peginterferone alfa e ribavirina per 24 o 48 settimane. La valutazione primaria è stata una valutazione di non inferiorità, utilizzando un margine di -10,5%, del regime da 24 settimane, rispetto al regime da 48 settimane, in soggetti con HCV RNA non rilevabile alle settimane 4 e 12.

Nei pazienti con HCV-RNA non rilevabile alle settimane 4 e 12, non c'è stato alcun beneficio a prolungare il trattamento con peginterferone alfa-2a e ribavirina a 48 settimane (differenza delle percentuali di SVR di 2%; intervallo di confidenza del 95%: -4%, 8%).

I risultati dello studio ILLUMINATE hanno dimostrato pertanto la non inferiorità del regime terapeutico a base di telaprevir della durata di 24 settimane, rispetto a quello di 48 settimane, nei pazienti naïve con infezione da HCV cronica di genotipo 1, che hanno ottenuto e mantenuto una carica virale non rilevabile alla 4^a e alla 12^a settimana di trattamento.

Efficacia nei pazienti adulti precedentemente trattati

Studio C216 (REALIZE)

Lo studio C216 era uno studio clinico di Fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti che non avevano raggiunto una SVR con il precedente trattamento con peginterferone alfa-2a e ribavirina o peginterferone alfa-2b e ribavirina.

I 662 pazienti arruolati avevano un'età media di 51 anni (intervallo: 21 - 70); il 70% dei pazienti era di sesso maschile; il 26% aveva un indice di massa corporea ≥ 30 kg/m²; il 5% era di pelle nera; l'11% era ispanico o latino; l'89% aveva livelli basali di HCV RNA > 800.000 UI/ml; il 22% aveva fibrosi grave; il 26% presentava cirrosi; il 54% aveva HCV di genotipo 1a e il 46% aveva HCV di genotipo 1b.

Lo studio ha arruolato pazienti con precedente recidiva (pazienti con HCV RNA non rilevabile alla fine del trattamento con un regime terapeutico a base di interferone pegilato, ma con HCV RNA rilevabile entro 24 settimane di *follow-up* del trattamento) e precedenti pazienti *non-responder* (pazienti che non avevano raggiunto livelli non rilevabili di HCV RNA durante o al termine di un ciclo precedente di trattamento di almeno 12 settimane).

La popolazione *non-responder* era costituita da 2 sottogruppi: pazienti *partial responder* al precedente trattamento (riduzione maggiore o uguale a 2 log₁₀ dei livelli di HCV RNA alla settimana 12, che non hanno tuttavia raggiunto un livello di HCV RNA non rilevabile alla fine del trattamento con un peginterferone e ribavirina) e pazienti *null responder* (riduzione di meno di 2 log₁₀ nei livelli di HCV RNA alla settimana 12 del precedente trattamento con peginterferone e ribavirina).

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1 a uno dei tre gruppi di trattamento: avvio simultaneo (T12/PR48): INCIVO dal giorno 1 fino alla settimana 12 compresa seguito da placebo per 4 settimane, in

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

associazione a peginterferone alfa-2a e; avvio ritardato (T12(DS)/PR48): INCIVO dalla settimana 5 fino alla settimana 16 compresa; Pbo/PR48: placebo fino alla settimana 16 compresa in associazione a peginterferone alfa-2a e ribavirina, per 48 settimane.

Tutti i regimi terapeutici hanno avuto una durata di trattamento con peginterferone alfa-2a e ribavirina di 48 settimane.

I tassi di risposta virologica sostenuta nei pazienti che avevano avuto una ricaduta in precedenza erano 83% nel gruppo T12/PR48, 88% nel gruppo lead-in, e 24% nel gruppo di controllo;

Tra coloro che avevano avuto in precedenza una risposta parziale, i tassi erano 59%, 54% e 15%, rispettivamente; Nei soggetti che non avevano risposto alla prima terapia, le percentuali erano 29%, 33% e 5%, rispettivamente. In particolare quindi, le percentuali di SVR per il gruppo T12(DS)/PR erano dell'88% per i pazienti con precedente recidiva, del 54% per i pazienti precedenti partial responder e del 33% (25/75) per i pazienti precedenti null responder. I confronti sono risultati tutti significativi.

Gli eventi avversi di grado 3 sono stati principalmente anemia, neutropenia e leucopenia e sono stati riportati dal 37% dei pazienti nei gruppi Telaprevir, contro il 22% nel gruppo controllo.

Gli effetti collaterali più comuni, riportati da oltre il 25% dei pazienti, sono stati affaticamento, prurito, rash, nausea, malattia simil-influenzale, anemia e diarrea.

La differenza nelle percentuali di SVR (intervallo di confidenza al 95%) fra i gruppi T12/PR e Pbo/PR era di 63 per i pazienti con precedente recidiva, 46 per i pazienti *partial responder* precedenti e del 26) per i pazienti *null responder* precedenti.

Per tutte le popolazioni nello studio (pazienti con precedente recidiva, *partial responder* e *null responder*), le percentuali di SVR erano maggiori per il gruppo T12/PR rispetto al gruppo Pbo/PR48 in tutti i sottogruppi suddivisi per sesso, razza, etnicità, indice di massa corporea, sottotipo del genotipo di HCV, livello basale di HCV RNA ed entità della fibrosi epatica.

Tollerabilità

Sono stati riportati con telaprevir eruzione cutanea grave, Sindrome di Stevens-Johnson e DRESS (Eruzione Cutanea da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici).

Negli studi clinici di Fase 2 e 3, controllati con placebo, l'incidenza complessiva e la gravità della reazione cutanea sono aumentate quando telaprevir è stato co-somministrato con peginterferone alfa e ribavirina. Durante il trattamento con telaprevir, sono stati segnalati eventi di eruzione cutanea (di tutti i gradi) nel 55% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento in associazione con telaprevir e nel 33% dei pazienti trattati con peginterferone alfa e ribavirina.

Più del 90% delle eruzioni cutanee è stato di grado lieve o moderato. L'eruzione cutanea segnalata durante il trattamento in associazione con telaprevir è stata valutata come un'eruzione tipicamente pruriginosa ed eritematosa che ha interessato meno del 30% della superficie corporea. Metà degli episodi di eruzione cutanea si è manifestata durante le prime 4 settimane e, alla maggior parte dei pazienti sono stati somministrati antistaminici e corticosteroidi topici.

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

Il miglioramento dell'eruzione cutanea avviene dopo il completamento o l'interruzione del trattamento con telaprevir. Tuttavia, le eruzioni possono impiegare anche diverse settimane per risolversi.

Negli studi clinici di Fase 2 e 3 controllati con placebo, è stata segnalata anemia (di tutti i gradi) nel 32,1% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento in associazione con INCIVO e nel 14,8% dei pazienti trattati con peginterferone alfa e ribavirina. Per la gestione dell'anemia, sono state adottate riduzioni del dosaggio di ribavirina. Per il 21,6% dei pazienti in trattamento con la terapia di associazione con INCIVO è stato necessario ridurre il dosaggio di ribavirina a causa dell'anemia, rispetto al 9,4% dei pazienti trattati con i soli peginterferone alfa e ribavirina.

Negli studi di Fase 2 e 3 controllati con placebo sono state riportate segnalazioni di trasfusioni durante la fase di trattamento telaprevir /placebo nel 2,5% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento in associazione con telaprevir e lo 0,7% dei pazienti che hanno ricevuto solo peginterferone alfa e ribavirina. Le percentuali di trasfusione durante tutto il periodo di studio sono state rispettivamente 4,6% e 1,6%. Negli studi di Fase 2 e 3, l'1,9% dei pazienti ha interrotto il solo telaprevir a causa di anemia e lo 0,9% dei pazienti ha interrotto il trattamento in associazione con INCIVO per anemia, rispetto allo 0,5% trattato con peginterferone alfa e ribavirina.

Sono stati segnalati inoltre disturbi a carico dell'ultimo tratto dell'apparato digerente; la maggior parte di questi eventi (ad esempio, emorroidi, disturbo anorrettale, prurito anale e bruciore rettale) è stata di grado da lieve a moderato e assai pochi hanno comportato l'interruzione del trattamento e si sono risolti dopo il completamento della terapia con telaprevir.

Recentemente è stata eseguita una meta-analisi per valutare la sicurezza dell'aggiunta di Telaprevir a un regime standard di Interferone pegilato (PegInterferone) più Ribavirina (gruppo TPR, combinazione di Telaprevir con Interferone pegilato e Ribavirina), rispetto al normale regime (gruppo PR, Peginterferone più Ribavirina).

Sette studi randomizzati controllati, che hanno coinvolto un totale di 2.808 pazienti, sono stati inclusi nella meta-analisi.

L'aggiunta di Telaprevir alla terapia standard era associato a un aumento significativo del rischio di gravi eventi avversi rispetto al gruppo standard a base di PegInterferone più Ribavirina (rischio relativo [RR] = 1.56; $p=0.0007$; I² = 0%).

Telaprevir è stato anche associato a un aumentato rischio di interruzione del trattamento (RR=2.10; p inferiore a 0.0001; I² = 42%).

Inoltre, Telaprevir aveva una maggiore probabilità di causare nausea (RR=1.39; p inferiore a 0.0001), diarrea (RR=1.32, $p=0.004$), prurito (RR=1.56, $p=0.0006$), eruzione cutanea (RR=1.60, p inferiore a 0.0001) e anemia (RR=1.55, $p=0.007$).

Pazienti Co-infetti con HIV-1

Il profilo di sicurezza di INCIVO nei pazienti co-infetti HCV/HIV-1 (n = 38) o non in terapia con antiretrovirali o in trattamento con efavirenz in associazione con tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina era simile al profilo di sicurezza nei pazienti con la sola infezione da HCV. I pazienti che hanno ricevuto atazanavir/ritonavir nel gruppo

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

di trattamento combinato con INCIVO e nel gruppo peginterferone alfa e ribavirina hanno avuto un transitorio aumento nei livelli di bilirubina indiretta fino alla settimana 2, ritornando vicino al basale entro la settimana 12.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Il meccanismo d'azione del telaprevir è analogo a quello di un nuovo farmaco antivirale con le medesime indicazioni, boceprevir; entrambi sono inibitori delle proteasi e il loro meccanismo d'azione è diverso da quello dei farmaci che costituiscono, ad oggi, la terapia disponibile contro HCV (interferone e ribavirina).

L'azione di telaprevir e boceprevir è diretta sulla replicazione del virus nell'organismo del paziente (direct antiviral agents - DAA), mediante l'inattivazione delle proteasi, gli enzimi che consentono all'HCV, una volta entrato nell'organismo, di replicarsi all'interno delle cellule epatiche, al momento non vi sono studi di comparazione diretta tra i due nuovi agenti antivirali diretti specifici per il virus dell'epatite C,.

Confrontando i dati finora disponibili riguardanti il trattamento dei pazienti con epatite cronica C, genotipo 1, con IFN peghilato e ribavirina associati a telaprevir o boceprevir, questi due farmaci sembrano comparabili in termini di risposta terapeutica definitiva, percentuale di relapse o di sospensione del trattamento per effetti collaterali (Cooper C. et al., S451).

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Con la terapia standard attuale (PEG-interferone + Ribavirina) si ottiene il 70-80% di eradicazione di HCV genotipi 2 e 3 (le forme di infezione più facilmente trattabili) ma solo il 40% di HCV genotipo 1 (il più difficile da trattare). Negli studi clinici, telaprevir in combinazione con interferone peghilato e ribavirina, ha dimostrato di incrementare significativamente la percentuale di guarigione, intesa come il raggiungimento di una risposta virologica sostenuta (SVR), sia nei pazienti con infezione da HCV cronica di genotipo 1 naïve, sia in coloro che hanno fallito un trattamento precedente, rispetto alla terapia standard che comprende i soli interferone alfa peghilato e ribavirina.

Hanno, inoltre, dimostrato un significativo incremento della percentuale di guarigione nei pazienti con risposta parziale e non responsivi a trattamenti precedenti con i soli interferone alfa peghilato e ribavirina.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Costo dei trattamenti (dati da listino prezzi ospedalieri)

La confezione: "375 mg - compressa rivestita con film - uso orale - flacone (HDPE)" - 168 (4x42) compresse, classe di rimborsabilità "A":

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 8.333,00;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 13.752,78;

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

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Telaprevir, in combinazione con interferone peghilato e ribavirina, ha dimostrato di incrementare significativamente la percentuale di guarigione, intesa come il raggiungimento di una risposta virologica sostenuta (SVR), sia nei pazienti con infezione da HCV cronica di genotipo 1 naïve, sia in coloro che hanno fallito un trattamento precedente, rispetto alla terapia standard che comprende i soli interferone alfa peghilato e ribavirina.

9. BIBLIOGRAFIA

- INCIVO® Summary of Product Characteristics 2011.
- WHO. State of the art of vaccine research and development. Viral Cancers. Available from http://www.who.int/vaccine_research/documents/Viral_Cancers.pdf
- World Health Organization. Hepatitis C. Weekly Epidemiological Record. 1997;72:65-69.
- Centres for Disease Control and Prevention. Hepatitis C FAQs. [cited 2009 Dec 17] Available from: <http://www.cdc.gov/hepatitis/C/cFAQ.htm#transmission>.
- John McHutchinson et al. Telaprevir in Combination with Peginterferon and Ribavirin in Genotype 1 HCV Treatment-Naïve Patients: Final Results of Phase 3 ADVANCE study. Paper presented at: The Liver Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2010.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. REALIZE trial final results: telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin. Paper presented at: 46th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2011.
- Sherman, K et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype-1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: Final results of phase 3 ILLUMINATE study. Paper presented at: The Liver Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2010.
- Simin M et al. Cochrane systematic review: peginterferon alfa plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2007; 25(10):1153-62.
- Nikolai Mühlberger et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. BMC Public Health. 2009; 9(34):1-14 .
- The Hepatitis C Trust. Treatments: Potential New Drugs. [cited 2010 Feb 20] Available